

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н, професором В.В.Болотовим

УДК 615.281:547.732:547.853.3

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 7-МЕТИЛ-6-ОКСО-2Н,6Н-ТІЄНО[2',3':4,5]ПІРИМІДО [2,1-b][1,3,4]ТІАДІАЗИН-8-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

С.М.Коваленко, С.В.Власов, А.І.Федосов, В.В.Казмірчук, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України

Запропоновано підхід до синтезу амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбонОВОЇ кислоти. Проведено скринінг представників систематичного ряду синтезованих сполук на антимікробну та протигрибкову дію, за результатами якого були знайдені речовини з високою активністю по відношенню до *Candida albicans*.

Серед похідних 2Н,6Н-піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-6-ону знайдено речовини з різними видами біологічної активності. Серед них відомі сполуки з анагетичною та протизапальною активністю [13-15], які можуть використовуватися для попередження руйнування хрящової тканини під час лікування захворювань суглобів [11]. Для деяких речовин з цим гетероциклічним ядром відома як стимулююча, так і інгібуюча активність на моделях гуморальної та клітинної імунної відповіді організму [9]. Таким чином, дані літератури свідчать про високий потенціал біологічної активності сполук із гетероциклічним ядром 2Н,6Н-піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-6-ону.

Відомо, що велика кількість природних і синтетичних лікарських препаратів є амідами карбоних кислот. Тому введення амідної групи в гетероциклічне ядро може сприяти появі нових видів біологічної активності. Проте синтез амідів

7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-8-карбонОВОЇ кислоти до цих пір не був описаний, а їх біологічна активність не вивчалась. Беручи до уваги потенціальну цінність зазначених об'єктів як біологічно активних речовин, ми розробили методику синтезу вказаних сполук та провели фармакологічний скринінг на антимікробну та протигрибкову активність.

Вихідні білдинг-блоки — амідні 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонОВОЇ кислоти (2) одержували, виходячи з синтезованих за реакцією Гевальда [3-8, 10] алкіл 2-аміно-4-метил-5-арилкарбамоїл-3-тіофенкарбоксилатів (1) [12] (схема). Подібний підхід дозволив увести амідний фрагмент у молекулу білдинг-блоку та запобігти необхідності проводити синтез сполук (2) за допомогою амідуння 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонОВОЇ кислоти.

Синтез цільових продуктів (4) проводили шляхом нагрівання амідів (2) з фенацилбромідами (3) у ДМФА протягом 2-3 год.

Фізико-хімічні характеристики, а також спектральні дані для одержаних амідів (4) наведені у табл. 1 та 2. Всі сполуки (4) являють собою білі або жовті кристалічні речовини з високими температурами плавлення. В ІЧ-спектрах амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b]

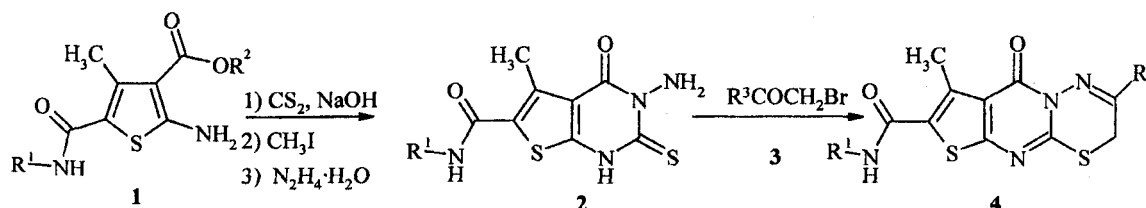


Схема
R¹ = Ph, 2-MePh, 3-MePh, 2,3-diMe, 2,6-diMePh, 3,5-diMePh, 2-OMePh, 4-OMePh, 2-ClPh, 3-ClPh, 4-FPh, 2,4-diFPh;
R² = Et, Me; R³ = Ph, 3-MePh, 4-MePh, 3-OMePh, 4-OMePh, 3-ClPh, 4-ClPh, 3-BrPh, 4-BrPh, 3,4-diOHPh

Фізико-хімічні характеристики амідів
7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-б][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти (4)

Індекс	R ¹	R ³	Мол. ф-ла Т пл.	Вихід, %	N%	ІЧ-спектр
					розрах. знайд.	
4.1	Ph	Ph	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂ 284-286	84	12,95 12,86	2907 1688 1618 1502
4.2	Ph	4-OmePh	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂ 289-291	65	12,11 12,01	2918 1680 1622 1502
4.3	2-MePh	Ph	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ 288-290	70	12,55 12,45	2919 1681 1618 1503
4.4	2-MePh	4-OmePh	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ 268-270	64	11,76 11,68	2910 1687 1640 1503
4.5	3-MePh	4-OmePh	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ 267-269	72	11,76 11,65	2912 1689 1619 1501
4.6	2,6-diMePh	4-ClPh	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S ₂ 288-290	84	11,32 11,23	2911 1686 1622 1504
4.7	2,6-diMePh	4-BrPh	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₄ O ₂ S ₂ 296-298	74	10,39 10,29	2913 1688 1616 1508
4.8	3,5-diMePh	4-FPh	C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O ₂ S ₂ 287-289	87	11,71 11,89	3274 2915 1704 1656 1627 1601
4.9	2-OmePh	4-ClPh	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ S ₂ 293-295	74	11,27 11,35	3425 2944 1700 1646 1602 1531
4.10	2-ClPh	Ph	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S ₂ 296-298	73	12,00 11,92	2911 1682 1616 1502
4.11	2-ClPh	4-MePh	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S ₂ 255-257	66	11,65 11,57	2911 1683 1622 1503
4.12	2-ClPh	4-OmePh	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ S ₂ 278-280	78	11,27 11,18	2918 1687 1621 1502
4.13	3-ClPh	Ph	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S ₂ 296-298	82	12,00 11,90	2910 1689 1620 1504
4.14	3-ClPh	4-ClPh	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂ 294-296	69	11,17 11,08	2908 1686 1618 1508
4.15	3-ClPh	4-BrPh	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₄ O ₂ S ₂ 292-294	72	10,26 10,16	2910 1686 1622 1506
4.16	3-ClPh	3,4-diONPh	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₄ O ₅ S ₂ 295-297	81	11,23 11,14	2914 1687 1628 1503
4.17	4-FPh	4-FPh	C ₂₂ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ 295-297	78	11,96 12,22	3294 2912 1685 1642 1625 1613
4.18	2,4-diFPh	Ph	C ₂₂ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ 285-287	65	11,96 12,12	3057 1694 1632 1610 1536 1501

[1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти (4) спостерігаються інтенсивні смуги валентних коливань C=O (1704-1681 см⁻¹), а також смуги валентних коливань C—H (2907-2944 см⁻¹) та N—H (3425-3274 см⁻¹) відповідно. У спектрах ¹H ЯМР спостерігаються сигнали протонів групи СН₃ при δ 2,67-2,71 м.ч., протонів СН₂ фрагменту тіадіазинового циклу при δ 4,22-4,78 м.ч. та уширений сигнал протону NH амідного фрагменту при δ 8,84-10,39 м.ч.

Для сполук (4), які містили атоми галогену як замісники в аренкарбоксамідному (R¹) або [1,3,4]тіадіазиновому (R³) фрагментах, було проведено скри-

нінг на антимікробну та протигрибкову активність. Антимікробну та протигрибкову дію амідів (4) вивчали *in vitro* за методом двократних серійних розведень у рідкому та твердому поживних середовищах [1, 2].

Як мікробіологічну модель використовували набір клінічних і референс-штамів мікроорганізмів: *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885-653. Як препарати порівняння було застосовано норфлуксацин — широко використовуваний антимікробний засіб фторохі-

Таблиця 2

Дані ^1H ЯМР-спектрів амідів
7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-б][1,3,4]гіадіазин-8-карбонової кислоти (4)

Індекс	CH ₃ (3Н,с)	CH ₂ (2Н,с)	NH (1Н,с)	R ¹ R ³
4.1	2,73	4,36	10,24	7,11 (1Н, т., 4Н); 7,34 (2Н, т., 3Н+5Н); 7,62 (5Н, м., 2Н+6Н+3'Н+4'Н+5'Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.2	2,73	4,32	10,22	3,77 (3Н, с., ArOCH ₃); 7,11 (3Н, м., 4Н+3'Н+5'Н); 7,34 (2Н, т., 3Н+5Н); 7,34 (2Н, д., 2Н+6Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.3	2,76	4,78	9,72	2,23 (3Н, с., CH ₃); 7,10-7,14 (4Н, м., 2Н+3Н+4Н+5Н); 7,58 (3Н, м., 3'Н+4'Н+5'Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.4	2,78	4,32	9,76	2,22 (3Н, с., CH ₃); 3,83 (3Н, с., ArOCH ₃); 7,10-7,14 (6Н, м., 2Н+3Н+4Н+5Н+3'Н+5'Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.5	2,75	4,32	10,19	2,27 (3Н, с., CH ₃); 3,81 (3Н, с., ArOCH ₃); 6,93 (1Н, т., 4Н); 7,11 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 7,22 (1Н, т., 5Н); 7,48 (2Н, м., 2Н+6Н); 8,01 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.6	2,79	4,34	9,57	2,18 (6Н, с., 2CH ₃); 7,11 (3Н, м., 3Н+4Н+5Н); 7,64 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 8,05 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.7	2,79	4,35	9,58	2,19 (6Н, с., 2CH ₃); 7,11 (3Н, м., 3Н+4Н+5Н); 7,79 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 7,97 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.8	2,67	4,33	10,06	2,18 (6Н, с., 2CH ₃); 6,73 (1Н, с., 4Н); 7,28 (2Н, с., 2Н+6Н); 7,43 (2Н, т., 2'Н+6'Н); 8,08 (2Н, м., 3'Н+5'Н)
4.9	2,67	4,32	8,84	3,87 (3Н, с., ArOCH ₃); 7,9-6,2 (3Н, м., Н3+Н4+Н5); 7,95 (1Н, д., 2Н); 7,61 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 8,05 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.10	2,79	4,37	9,97	7,34 (2Н, м., 3Н+4Н); 7,6 (5Н, м., 2Н+5Н+3'Н+4'Н+5'Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.11	2,84	4,34	9,93	2,36 (3Н, с., ArCH ₃); 7,3 (4Н, м., 3'Н+5'Н+3Н+4Н); 7,55 (1Н, д., 5Н); 7,64 (1Н, д., 2Н); 7,87 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.12	2,81	4,33	9,93	3,83 (3Н, с., ArOCH ₃); 7,11 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 7,34 (2Н, м., 3Н+4Н); 7,55 (1Н, д.д., 5Н); 7,64 (1Н, д.д., 2Н); 8,01 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.13	2,79	4,37	10,37	7,15 (1Н, д., 4Н); 7,37 (1Н, т., 5Н); 7,58 (4Н, м., 3'Н+4'Н+5'Н+6Н); 7,85 (1Н, м., 2Н); 8,05 (2Н, м., 2'Н+6'Н)
4.14	2,81	4,34	10,38	7,16 (1Н, д., 4Н); 7,37 (1Н, т., 5Н); 7,63 (3Н, м., 3'Н+5'Н+6Н); 7,83 (1Н, м., 2Н); 8,05 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.15	2,74	4,34	10,39	7,16 (1Н, д., 4Н); 7,37 (1Н, т., 5Н); 7,57 (1Н, д., 6Н); 7,8 (3Н, м., 3'Н+5'Н+2Н); 7,91 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.16	2,81	4,22	10,39	6,87 (1Н, д., 5'Н); 7,16 (1Н, д., 4Н); 7,34 (2Н, м., 5Н+2'Н); 7,58 (2Н, м., 6Н+6'Н); 7,83 (1Н, м., 2Н); 9,42 (1Н, уш.с., OH); 9,79 (1Н, уш.с., OH)
4.17	2,80	4,31	10,28	7,16 (2Н, т., 2Н+6Н); 7,67 (2Н, м., 3Н+5Н); 7,43 (2Н, т., 2'Н+6'Н); 8,08 (2Н, м., 3'Н+5'Н)
4.18	2,77	4,37	10,05	7,37 (1Н, уш.т., 5Н); 7,37 (1Н, т.д., 3Н); 7,58 (4Н, м., 6Н+3'Н+4'Н+5'Н); 8,06 (2Н, м., 2'Н+6'Н)

нолонового ряду та сучасний протигрибковий препарат "Кекоконазол". Дані скринінгу наведені у табл. 3.

За результатами проведених досліджень встановлено, що синтезовані аміді виявляють помірну, а в деяких випадках незначну антимікробну активність. Так, значення мінімальних бактеріостатичних концентрацій (МБстК) для більшості досліджуваних сполук (4) лежать у межах 125,00-62,5 мкг/мл. У той же час слід відмітити більш високу активність усіх сполук по відношенню до грибів роду *Candida* (МБстК склала менше 62,5 мкг/мл). За результатами скринінгу знайдено найбільш активну щодо *S. albicans* сполуку 4.10 (R¹ = 2-CiPh и R³ = Ph); для цієї речовини МБстК = 15,6 мкг/мл, а мінімальна бактерицидна концентрація (МБцК) склала 31,25 мкг/мл.

Таким чином, за результатами проведених досліджень запропоновано підхід до синтезу невідомих раніше амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-б][1,3,4]гіадіазин-8-карбонової кислоти.

Експериментальна частина

Хімічна частина

Усі розчинники та реагенти були одержані з комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри були записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 у таблетках KBr. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 MHz) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт TMS.

Алкіл 2-аміно-4-метил-5-арилкарбамоіл-3-тіофенкарбоксилати (1) та аміді 3-аміно-5-метил-4-оксо-

Дані антимікробного та протигрибкового дослідження амідів
7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]гіадіазин-8-карбонової кислоти (4)

Код	Staphylococcus aureus ATCC 25923		Esherichia coli ATCC 25922		Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853		Proteus vulgaris ATCC 4636		Bacillus anthracoides ATCC 1312		Candida albicans ATCC 885-653	
	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК
4.6	31,2	125,0	62,5	250,0	62,5	62,5	31,2	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
4.8	62,5	125,0	62,5	62,5	125,0	250,0	250,0	250,0	125,0	250,0	31,2	31,2
4.9	62,5	250,0	125,0	125,0	31,2	62,5	62,5	62,5	125,0	125,0	62,5	62,5
4.10	125,0	250,0	31,2	62,5	31,2	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	15,6	31,2
4.11	62,5	125,0	62,5	250,0	31,2	62,5	31,2	62,5	31,2	62,5	31,2	31,2
4.14	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	62,5	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5
4.15	125,0	125,0	62,5	125,0	31,2	62,5	125,0	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
4.16	125,0	125,0	31,2	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125,0	62,5	125,0
4.17	62,5	125,0	62,5	62,5	125,0	250,0	62,5	62,5	62,5	62,5	31,2	31,2
4.18	31,2	62,5	62,5	62,5	31,2	62,5	31,2	62,5	31,2	31,2	31,2	31,2
Норфлуксацин	-	0,25	-	0,125	-	0,062	-	0,062	-	0,125	-	-
Кетоконазол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,062

2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (2) були одержані за відомими методиками [3-8, 10, 12].

Загальна методика синтезу амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-b][1,3,4]гіадіазин-8-карбонової кислоти (4).

До розчину 0,1 ммоль відповідного аміду 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (2) у 10 мл ДМФА додавали 0,12 Моль α -галогенкетону (3) і суміш нагрівали протягом 2-3 год при 130°C. Потім розчин охолоджували, а кристалічний осад, що утворився, відфільтровували та ретельно промивали ізопропанолом.

Антимікробні та протигрибкові дослідження

Чутливість бактерій до синтезованих речовин визначали в м'ясо-пептонному бульйоні Хоттінгера (135 мг % аміноного азоту, рН 7,2-7,4). Для культивування грибів роду *Candida* використовували середовище Сабуро.

Спочатку готували розчини досліджуваних речовин в ДМФА в концентрації 1 мг/мл. Поживне середовище розливали по 2 мл в 10 стерильних пробірок. Далі в першу з пробірок кожного ряду

вносили 2 мл розчину досліджуваної речовини, старанно перемішували і 2 мл переносили в наступну пробірку. Процес здійснювали в стерильних умовах з повним рядом пробірок. Із останньої пробірки 2 мл рідини виливали. В кожному ряду одну пробірку з 2 мл поживного середовища залишали як контроль. Таким чином одержували послідовні розведення аналізуємих речовин у рідкому середовищі в концентраціях від 400 до 0,02 мкг/мл. Далі до пробірок вносили тест-культури в кількості $2 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл і пробірки інкубували протягом 18-24 год при температурі 37°C. Мікробне навантаження для *Candida albicans* становило $5 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл, пробірки з цією культурою інкубували протягом 48 год при температурі 30°C.

Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБстК) визначали за відсутністю видимого росту мікроорганізмів у рідкому поживному середовищі. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК) визначали шляхом висівання мікроорганізмів із пробірок на тверде поживне середовище.

Всі досліді супроводжували відповідними контролюями (контроль середовища, культури мікроорганізмів) і повторювали тричі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Методы общей бактериологии / Под ред. Ф.Герхардта. — М.: "Мир", 1983. — 263 с.
2. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — М.: "Медицина", 1982. — 496 с.
3. Пат. WO 2004089416 міжнародний, МКВ¹ А 61 К 45/06. Combination therapy using an 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor and an antihypertensive agent for the treatment of metabolic syndrome and related diseases and disorders // G.C.T.Kampen, H.S.Andersen (Den.). — Заявл.: 06.04.2004. Оубл.: 21.10.2004.
4. Пат. WO 2004089470 міжнародний, МКВ¹ А 61 К 31/16. Pharmaceutical use of substituted amides // H.S.Andersen, G.C.T.Kampen, I.T.Christensen et al. (Den.). — Заявл.: 06.04.2004. Оубл.: 21.10.2004.

5. Пат. WO 2005033102 міжнародний. МКВ⁷ А 61 К 31/33. Thiophene-based compounds exhibiting ATP-utilizing enzyme inhibitory activity, and compositions, and uses thereof // C.N.Hodge, W.P.Janzen, K.P.Williams, L.A.Cheatham (US). — Заявл.: 01.10.2004. Опубл.: 14.04.2005.
6. Пат. WO 9856792 міжнародний. МКВ⁷ С 07 D 495/04. Preparation of 3-substituted-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine derivatives and production and use of the same // G.Steiner, U.Dullweber, D.Starck et al. (Germany). — Заявл.: 13.06.1997. Опубл.: 17.12.1998.
7. Guetschow M., Kuerschner L., Neumann U. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42, №26. — P. 5437-5447.
8. Ivachtchenko A., Kovalenko S., Tkachenko O.V. Parkhomenko O. // J. Combinat. Chem. — 2004. — Vol. 6, №4. — P. 573-583.
9. Nawrocka W., Zimecki M. // Arch. Pharm. — 1997. — Vol. 330, №12. — P. 399-405.
10. Osman A.I., Abdel Aziz El-Taweel F.M., El-Awaad S.M.H., Elagamey A.G.A. // Ind. J. Chem., B. — 1998. — Vol. 37B, №4. — P. 399-403.
11. Panico A., Cardile V., Santagati A., Gentile B. // Farmaco. — 2001. — Vol. 56, №12. — P. 959-964.
12. Pathak U.S., Gandhi N.V., Singh S. et al. // Ind. J. Chem. — 1992. — Vol. 31B. — P. 223-229.
13. Santagati A., Granata G., Santagati M. et al. // Arzneim.-Forsch. — 2002. — Vol. 52, №6. — P. 448-454.
14. Santagati A., Marrazzo A., Granata G. // J. Heterocycl. Chem. — 2003. — Vol. 40, №5. — P. 869-873.
15. Santagati A., Modica M., Santagati M. et al. // Pharmazie. — 1994. — Vol. 49, №1. — P. 64-65.

УДК 615.281:547.732:547.853.3

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 7-МЕТИЛ-6-ОКСО-2Н,6Н-ТИЕНО[2',3':4,5]ПИРИМИДО[2,1-б][1,3,4]ТИАДИАЗИН-8-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, В.В.Казмирчук, В.П.Черных

Предложен подход к синтезу амидов 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тиено[2',3':4,5]пиримидо[2,1-б][1,3,4]тиадиазин-8-карбоновой кислоты. Проведен скрининг отдельных представителей систематического ряда синтезированных соединений на противомикробное и противогрибковое действие, по результатам которого отобраны вещества, активные по отношению к *Candida albicans*.

UDC 615.281:547.732:547.853.3

THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 7-METHYL-6-OXO-2H,6H-THIENO[2',3':4,5]PYRIMIDO [2,1-b][1,3,4]THIADIAZIN-8-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.I.Fedosov, V.V.Kazmirchuk, V.P.Chernykh

The approach for the synthesis of 7-methyl-6-oxo-2H,6H-thieno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-b][1,3,4]thiadiazin-8-carboxylic acid amides has been proposed. The screening of some compounds for the antimicrobial and antifungal activity has been performed, as a result of which the compounds that are active against *Candida albicans* have been chosen.