

Рекомендована д. фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

## СИНТЕЗ НОВИХ АРИЛІДЕНПОХІДНИХ 5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНІЛАЗО-ТІАЗОЛО[4,5-В]ПІРИДИН-3-ІЛ ГІДРАЗИДУ ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

©Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, Й. Д. Комариця, І. Г. Чабан

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** структурна модифікація раніше одержаного нами 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону за положенням 3 базового гетероциклу на основі реакції алкілювання її етиловим естером монохлорацетатної кислоти з наступним гідразінолізом одержаного продукту, призвела до отримання неописаного в літературі 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл-гідразиду оцтової кислоти. Його утилізовано в реакціях конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням серії нових ариліденпохідних 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл-гідразиду оцтової кислоти.

**Ключові слова:** конденсація, тіазоло[4,5-*b*]піридини, 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл-гідразид оцтова кислота, похідні.

**Вступ.** Анелювання нових гетероциклічних фрагментів як поширений прийом у фармацевтичній хімії є перспективним та недостатньо вивченим напрямком пошуку біологічно активних сполук серед похідних 4-тіазолідонів. Зазначені сполуки належать до групи «привілейованих гетероциклів» у сучасній медичній та фармацевтичній хімії, що зумовлено широким спектром біологічної активності їх похідних [1–4].

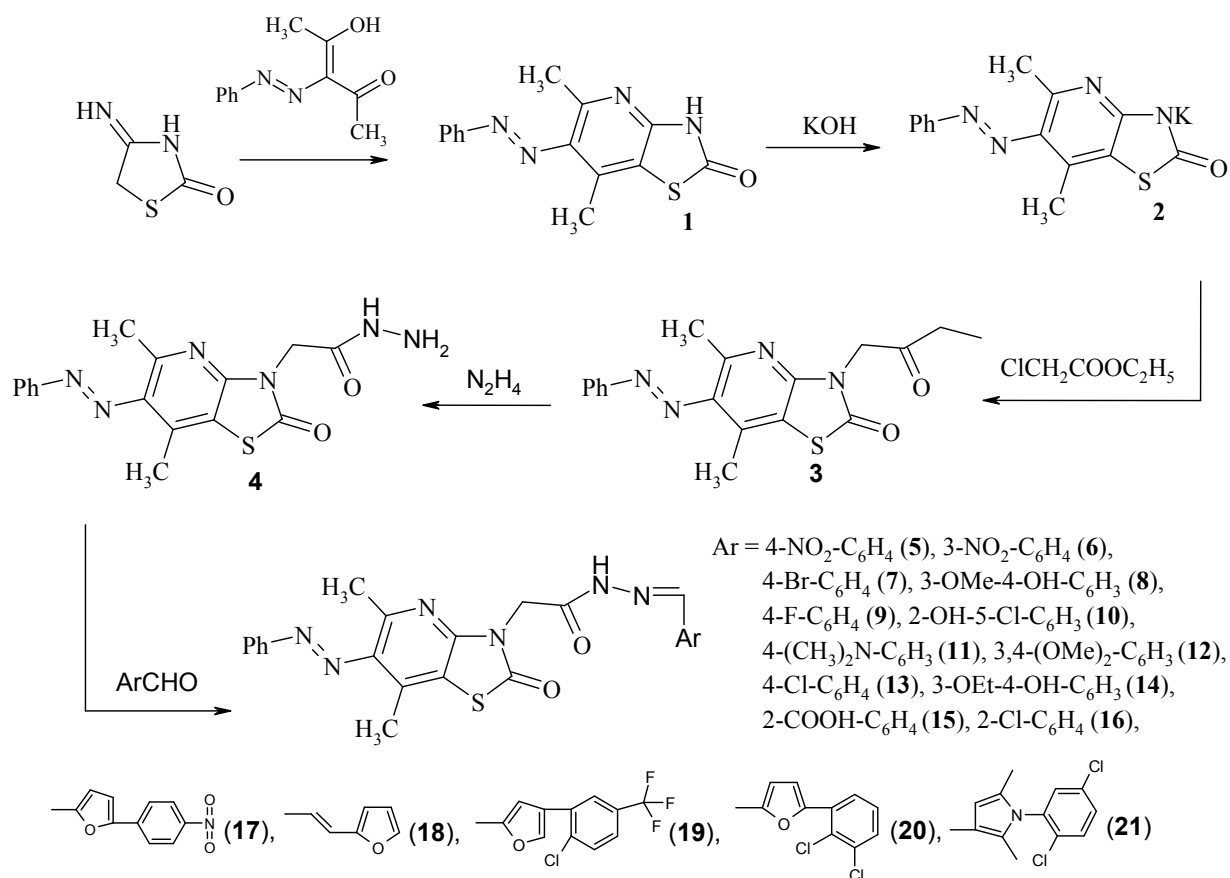
Тіазоло[4,5-*b*]піридини є одним з найменш доступних і, в свою чергу, маловивчених представників цього класу органічних сполук. Інформації про їхню біологічну активність також недостатньо. Серед цього типу сполук виявлено речовини, що мають антиексудативну [5–7] та фунгіцидну [8] активності і є агоністами  $H_3$ -гістамінових рецепторів [9], антагоністами метаботропних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [10], речовинами з високою інгібуючою активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [11] та низки інших ферментів [12, 13]. Тому синтез нових сполук, виявлення серед них речовин з високою біологічною активністю і низькою токсичністю, а також вивчення взаємозв'язку «структура активність» серед тіазоло[4,5-*b*]піридинів є актуальним і перспективним в плані створення ефективних лікарських препаратів.

Мета роботи – синтез неописаного в літературі (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразиду оцтової кислоти та його структурна модифікація за гідразидним центром шляхом утилізації в реакціях конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням серії нових ариліденгідразидів (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти.

**Методи дослідження.** Синтетичні дослідження проведено відповідно до загальних підходів щодо пошуку потенційних біологічно активних сполук з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина). Для підтвердження структури і складу синтезованих сполук використано кількісний елементний аналіз і спектроскопію ПМР.

**Результати й обговорення.** Одержаний нами раніше 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**1**) вивчали у реакції алкілювання через стадію отримання калійної солі (**2**). Нами встановлено, що при взаємодії сполуки **2** з етиловим естером монохлорацетатної кислоти утворюється етиловий естер (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти (**3**). Необхідно вказати, що сполука **3** з хімічної точки зору становить інтерес як проміжний продукт для переходу до перспективного у синтетичному відношенні гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти (**4**). Для одержання сполуки **4** вивчали реакцію гідразінолізу речовини **3**. Здійснені експерименти показали, що найоптимальніші умови для одержання сполуки **4** полягають у проведенні реакції у середовищі 96 % етанолу з використанням як гідразінолізуючого агента 50 % розчину гідразингідрату при тривалому кип'ятінні на водному огрівнику. Наявність гідразидної групи у молекулі **4** стало обґрунтуванням для утилізації зазначеної сполуки у відповідні ариліденгідразидопохідні. Дослідами встановлено, що оптимальним середовищем для взаємодії сполуки **4** з ароматичними та гетероциклічними альдегідами є 96 % етанол (схема 1).

Схема 1



Для синтезованих сполук вивчено спектри ПМР, які підтверджують їх структуру. Так, сигнали протонів метильних груп піридинового циклу спостерігаються при 2,42–2,57 м.ч. і 2,61–2,64 м.ч відповідно. Фенільний радикал у положенні 6, представлений двома дуплетами в ділянках 7,53–7,63 м.ч. та 7,75–7,92 м.ч.. Сигнал NH-групи у положенні 3 у сполуці **1** спостерігається при 12,77 м.ч., а у сполуці **2**, цей сигнал відсутній, що підтверджує одержання калійної солі 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону. Для продукту алкілювання сполуки **2** етиловим естером монохлорацетатної кислоти характерна картина сигналів метиленових груп, яка представлена мультиплетом при 4,19–4,23 м.ч. та синглетом при 4,82 м.ч., відповідно, також у даній сполуці наявний ще один сигнал метильної групи представлений триплетом при 1,23 м.ч., ці сигнали підтверджують проходження реакції алкілювання сполуки **2** етиловим естером монохлорацетатної кислоти. Продукт гідразінолізу сполуки **3** характеризується наявністю гідразидної групи, представленої двома синглетами при 4,33 м.ч.(NH<sub>2</sub>) та 9,42 м.ч.(NH). Для сполук **5–21** відсутній сигнал синглету при 4,33 м.ч. (NH<sub>2</sub>), що підтверджує одержання ариліденпохідних.

Фізико-хімічні та спектральні характеристики одержаних похідних наведено в експериментальній хімічній частині.

Синтезовані сполуки надано для скринінгу протитуберкульозної активності у відділ епідеміології, клініки туберкульозу та неспецифічних захворювань легень Львівського науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни МОЗ України.

**Експериментальна хімічна частина.** Спектри ПМР синтезованих сполук знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник ДМСО-D<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену і Сульфуру відповідають розрахованим (±0,3 %).

**5,7-Диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он. (1)** 0,2 моль натрію розчиняють в 100 мл абсолютного метанолу. До одержаного розчину додають 0,05 моль 4-імінотіазолідону-2 і 0,05 моль α-фенілазоацетилацетону. Суміш залишають на 7 діб, потім підкислюють оцтовою кислотою до слабкого середовища і додають п'ятикратний надлишок води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і сушать при 100–110 °С. Після перекристалізації з толуолу цегляно-червоний кристалічний порошок з T<sub>пл.</sub> = 258–259 °С; розчинний у

ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот, малорозчинний – у бензолі, толуолі, спиртах; практично нерозчинний у воді.

**Калійна сіль 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону. (2)** 0,03 моль 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону вносять у розчин, приготований з 50 мл води і 0,03 моль калію гідроксиду. Суміш нагрівають до повного розчинення. Одержаний розчин упарюють досуха. Залишок висушують при 100 °С. Вихід кількісний. Після перекристалізації з води – цегляно-червоний кристалічний порошок з  $T_{пл.} > 300$  °С; розчинний у воді і спиртах; малорозчинний в органічних розчинниках.

**5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл етиловий естер. (3)** До розчину, одержаного при нагріванні 0,009 моль калійної солі 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону в 12 мл ДМФА, додають 0,009 моль алкілюючого агента. Суміш кип'яють протягом 20 хв, спостерігаючи випадання білого осаду. Потім горячу суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають горячим ДМФА. До фільтрату, охолодженого до температури близько 50 °С, додають при помішуванні 100 мл води і охолоджують до 12–15 °С. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 60 °С. Перекристалізують з суміші оцтова кислота–вода. Одержана сполука – оранжевий кристалічний порошок, розчинний у спиртах, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтової кислоті, нерозчинний у воді.

**5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл-гідрозид оцтової кислоти. (4)** 0,02 моль 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл етилового естеру розчиняють у 8 мл етанолу. До отриманого розчину вносять 0,03 моль 50 % розчину гідрозингідрату. Суміш нагрівають на водяному огрівнику 12 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 60 °С. Перекристалізують з бутанолу. Вихід 80 %. Одержана сполука – оранжевий кристалічний порошок, розчинний у спиртах, нерозчинний у воді та оцтової кислоті.

**Загальна методика синтезу ариліденгідрозидпохідних 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл гідрозиду оцтової кислоти. (5-21)** 0,005 моль 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл-гідрозид оцтової кислоти розчиняють в 30 мл етанолу. При перемішуванні до отриманого розчину вносять киплячий розчин, приготований з 0,005 моль альдегіду та 20 мл етанолу. Спостерігають випадання оранжевого осаду. Суміш нагрівають протягом 1 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують

спочатку на повітрі, а потім при 100–110 °С. Перекристалізують з етанолу. Одержані речовини – оранжеві та червоні кристалічні порошки, розчинні у спиртах та оцтової кислоті, нерозчинні у воді.

**Сполука 1.** Вихід 86 %. Тпл. 258–259 °С. Знайдено, %: N 19,77; S 11,41.  $C_{14}H_{12}N_4OS$ . Обчислено, %: N 19,70; S 11,28. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч. J Гц (ДМСО- $d_6$ , 400МГц): 2,42 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,61 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7,61 (д, 3H, J=7,6Гц, Ph), 7,87 (д, 2H, J=6,4Гц, Ph), 12,77 (с, 1H, NH).

**Сполука 2.** Вихід 97 %. Тпл. > 300. Знайдено, %: N 17,5; S 10,03.  $C_{14}H_{11}N_4OSK$ . Обчислено, %: N 17,38; S 9,94. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч. J Гц (ДМСО- $d_6$ , 400МГц): 2,48 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7,43 (т, 1H, J=6,8Гц, Ph), 7,53 (д, 2H, J=7,6Гц, Ph), 7,75 (д, 2H, J=7,6Гц, Ph).

**Сполука 3.** Вихід 66 %. Тпл. 103–104 °С. Знайдено, %: N 14,85; S 8,52.  $C_{18}H_{18}N_4O_3S$ . Обчислено, %: N 15,12; S 8,66. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч. J Гц (ДМСО- $d_6$ , 400МГц): 1,23(т, 3H, J=7,00Гц, J=6,72Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 2,48 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 4,19-4,23 (м, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 4,82(с, 2H,  $N-CH_2$ ) 7,61-7,62 (м, 3H, Ph), 7,89-7,90 (м, 2H, Ph).

**Сполука 4.** Вихід 65 %. Тпл. 210 °С. Знайдено, %: N 23,40; S 9,06.  $C_{16}H_{16}N_6O_2S$ . Обчислено, %: N 23,58; S 9,00. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,47 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,63 (с, 3H,  $CH_3$ ), 4,33 (с, 2H,  $NH_2$ ), 4,6 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,61 ( $\delta$ , 3H, J = 6,5 Гц, Ph), 7,88 (д, 2H, J = 6,5 Гц, Ph), 9,42 (с, 1H, NH).

**Сполука 5.** Вихід 95 %. Тпл. 252 °С. Знайдено, %: N 20,20; S 6,46.  $C_{23}H_{19}N_7O_4S$ . Обчислено, %: N 20,03; S 6,55. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,63 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,25 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,61 (д, 3H, Ar), 7,88 (д, 2H, Ph), 8,00 (д, 2H, Ph), 8,20 (с, 1H, CH), 8,27 (д, 2H, Ar), 11,93 (с, 1H, NH).

**Сполука 6.** Вихід 90 %. Тпл. 260 °С. Знайдено, %: N 20,20; S 6,46.  $C_{23}H_{19}N_7O_4S$ . Обчислено, %: N 20,03; S 6,55. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,57 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,63 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,24 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,61 (д, 3H, Ph), 7,75 (т, 1H, Ar) 7,89 (д, 2H, Ph), 8,21 (с, 2H, Ar), 8,26 (д, 1H, Ar), 8,55 (с, 1H, CH), 12,02 (с, 1H, NH).

**Сполука 7.** Вихід 92 %. Тпл. 275 °С. Знайдено, %: N 15,95; S 6,06.  $C_{23}H_{19}BrN_6O_2S$ . Обчислено, %: N 16,06; S 6,13. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,57 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,20 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,62 (д, 2H, Ph), 7,65 (д, 3H, Ar), 7,71 (д, 1H, Ar) 7,90(д, 2H, Ph), 8,07 (с, 1H, CH), 11,86 (с, 1H, NH).

**Сполука 8.** Вихід 82 %. Тпл. 258 °С. Знайдено, %: N 17,05; S 6,56.  $C_{24}H_{22}N_6O_4S$ . Обчислено, %: N 17,13; S 6,54. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 3,85 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 5,18 (с, 2H,  $CH_2$ ), 6,84 (д, 1H, Ar), 7,12 (д, 1H, Ar), 7,37 (с, 1H, CH), 7,62 (д, 3H,

Ph), 7,92 (д, 3Н, Ph), 7,96 (с, 1Н, СН), 9,51 (с, 1Н, ОН), 11,65 (с, 1Н, NH).

**Сполука 9.** Вихід 90 %. Тпл. 280 °С. Знайдено, %: N 18,25; S 6,96.  $C_{23}H_{19}FN_6O_4S$ . Обчислено, %: N 18,17; S 6,93. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,19 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 7,29 (т, 2Н, Ar), 7,63 (д, 3Н, Ph), 7,82 (т, 2Н, Ar), 7,90 (д, 2Н, Ph), 8,09 (с, 1Н, СН), 11,73 (с, 1Н, NH).

**Сполука 10.** Вихід 95 %. Тпл. 274 °С. Знайдено, %: N 16,75; S 6,56.  $C_{23}H_{19}ClN_6O_3S$ . Обчислено, %: N 16,98; S 6,48. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,51 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,19 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 6,94 (д, 1Н, Ar), 7,30 (т, 1Н, Ar), 7,63 (д, 3Н, Ph), 7,79 (с, 1Н, Ar), 7,90 (д, 2Н, Ph), 8,33 (с, 1Н, СН), 11,80 (с, 1Н, NH).

**Сполука 11.** Вихід 80 %. Тпл. 240 °С. Знайдено, %: N 20,72; S 6,50.  $C_{25}H_{25}N_7O_2S$ . Обчислено, %: N 20,11; S 6,58. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,51 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,99 (с, 6Н,  $N-CH_3$ ), 5,13 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 6,75 (д, 2Н, Ar), 7,54 (д, 2Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,90 (д, 2Н, Ph), 7,94 (с, 1Н, СН), 11,45 (с, 1Н, NH).

**Сполука 12.** Вихід 87 %. Тпл. 268 °С. Знайдено, %: N 16,52; S 6,50.  $C_{25}H_{24}N_6O_4S$ . Обчислено, %: N 16,66; S 6,35. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 3,82 (д, 6Н,  $OCH_3$ ), 5,20 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 7,02 (д, 1Н, Ar), 7,22 (д, 1Н, Ar), 7,40 (с, 1Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,90 (д, 2Н, Ph), 8,00 (с, 1Н, СН), 11,68 (с, 1Н, NH).

**Сполука 13.** Вихід 77 %. Тпл. 280 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 6,51.  $C_{23}H_{19}ClN_6O_2S$ . Обчислено, %: N 17,55; S 6,69. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,19 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 7,52 (д, 2Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,79 (д, 2Н, Ar), 7,90 (д, 2Н, Ph), 8,01 (с, 1Н, СН), 11,86 (с, 1Н, NH).

**Сполука 14.** Вихід 82 %. Тпл. 253 °С. Знайдено, %: N 16,22; S 6,20.  $C_{23}H_{20}N_6O_4S$ . Обчислено, %: N 16,14; S 6,16. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 1,36 (с, 1Н,  $OCH_2CH_3$ ), 2,51 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 4,09 (с, 2Н,  $OCH_2CH_3$ ), 5,17 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 6,85 (д, 1Н, Ar), 7,10 (с, 1Н, Ar), 7,34 (с, 1Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,92 (д, 2Н, Ph), 7,94 (с, 1Н, СН), 9,45 (с, 1Н, ОН), 11,66 (с, 1Н, NH).

**Сполука 15.** Вихід 90 %. Тпл. 240 °С. Знайдено, %: N 17,30; S 6,45.  $C_{24}H_{20}N_6O_4S$ . Обчислено, %: N 17,20; S 6,56. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,20 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 7,55 (к, 1Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,90 (д, 2Н, Ph), 7,92 (с, 1Н, Ar), 8,01 (с, 1Н, СН), 8,84 (с, 1Н, Ar), 11,91 (с, 1Н, NH), 13,28 (с, 1Н, COOH).

**Сполука 16.** Вихід 85 %. Тпл. 270 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 6,51.  $C_{23}H_{19}ClN_6O_2S$ . Обчислено, %: N 17,55; S 6,69. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц

(ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,21 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 7,40-7,49 (м, 2Н, Ar), 7,54 (д, 1Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,90 (д, 2Н, Ph), 8,01 (д, 1Н, СН), 8,46 (с, 1Н, Ar), 11,97 (с, 1Н, NH).

**Сполука 17.** Вихід 82 %. Тпл. 255 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 5,69.  $C_{27}H_{21}N_7O_5S$ . Обчислено, %: N 17,65; S 5,77. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,20 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 7,14 (с, 1Н, Ar), 7,43 (с, 1Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,88 (д, 2Н, Ph), 8,02 (д, 1Н, СН), 8,04 (д, 2Н, Ar) 8,28 (с, 2Н, Ar), 11,83 (с, 1Н, NH).

**Сполука 18.** Вихід 77 %. Тпл. 265 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 5,69.  $C_{27}H_{21}N_7O_5S$ . Обчислено, %: N 17,65; S 5,77. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,63 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,04 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 6,60-6,74 (м, 2Н, Ar), 6,95-7,01 (м, 1Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,78 (с, 1Н, СН), 7,84 (д, 1Н, СН), 7,90 (д, 2Н, Ph), 11,76 (с, 1Н, NH).

**Сполука 19.** Вихід 75 %. Тпл. 283 °С. Знайдено, %: N 13,79; S 5,31.  $C_{28}H_{20}ClF_3N_6O_3S$ . Обчислено, %: N 13,71; S 5,23. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,63 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,16 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 7,15 (с, 1Н, Ar), 7,41 (с, 1Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,73 (с, 1Н, Ar), 7,84 (д, 1Н, Ar), 7,89 (д, 2Н, Ph), 8,06 (с, 1Н, СН), 8,17 (с, 1Н, Ar), 11,74 (с, 1Н, NH).

**Сполука 20.** Вихід 80 %. Тпл. 276 °С. Знайдено, %: N 13,99; S 5,51.  $C_{27}H_{20}Cl_2N_6O_3S$ . Обчислено, %: N 14,50; S 5,53. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,17 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 7,07-7,15 (м, 2Н, Ar), 7,36 (д, 1Н, Ar), 7,50 (д, 2Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,90 (д, 2Н, Ph), 8,02 (с, 1Н, СН), 11,85 (с, 1Н, NH).

**Сполука 21.** Вихід 79 %. Тпл. 255 °С. Знайдено, %: N 16,79; S 5,22.  $C_{29}H_{25}Cl_2N_7O_2S$ . Обчислено, %: N 16,16; S 5,29. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч., J, Гц (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц): 1,92 (с, 3Н,  $ArCH_3$ ), 2,04 (с, 3Н,  $ArCH_3$ ), 2,55 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3Н,  $CH_3$ ), 5,08 (с, 2Н,  $CH_2$ ), 6,30 (с, 1Н, Ar), 7,62 (д, 3Н, Ph), 7,68 (д, 1Н, Ar), 7,73 (с, 1Н, Ar), 7,78 (д, 1Н, Ar), 7,90 (д, 2Н, Ph), 8,04 (с, 1Н, СН), 11,32 (с, 1Н, NH).

**Висновки.** 1. Етиловий естер (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіолол[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти є ефективною вихідною речовиною в реакції гідразинолізу, що дозволило одержати неописаний в хімічній літературі гідразид (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіолол[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти для подальших хімічних перетворень і вивчення біологічної активності.

2. Встановлено, що взаємодія гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіолол[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти з ароматичними і гетероциклічними альдегідами у середовищі 96 % етанолу призводить до утворення неописаних в літературі відповідних ариліден-гідразидопохідних для фармакологічного скринінгу на протитуберкульозну активність.

## Література

1. Brown F. C. 4-Thiazolidones / F. C. Brown // Chem. Rev. – 1961. – Vol. 61. № 3. – P. 463–521.
2. Barrett G. C. The chemistry of 1,3-thiazolinone-hydroxy-1,3-thiazole systems / G. C. Barrett // Tetrahedron. – 1980. – Vol. 36. – P. 2023–2058.
3. Lesyk R.B. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // Curr. Org. Chem. – 2004. – № 8. – P. 1547–1577.
4. Тіазолідиндіони – новий клас протидіабетичних лікарських засобів / Лесик Р. Б., Владзімірська О. В., Пачовський В. Ю. [та ін.] // Клінічна фармація. – 2001. – № 3. – С. 8–12.
5. Chaban T. I., Ogyrtsov V. V. Synthesis, transformations and anti-inflammatory activity study of 3H-thiazolo[4,5-b]pyridine derivatives / Chaban T. I. // Biopolymers and cell. – 2011. – Vol. 27. – P. 89.
6. Синтез похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону та вивчення їх антиексудативної активності / Чабан Т. І., Огурцов В. В., Комариця Й. Д. [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – № 1, 2. – С. 78–82.
7. Синтез та вивчення антиексудативної активності 6-аміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону та його 6-ариліденамінопохідних / Чабан Т. І., Огурцов В. В., Чабан І. Г. [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 2 С. 10–14.
8. Marzoog S. Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]pyridines and related heterocyclic systems /S. Marzoog, Al-Thebeiti // Il Farmaco. – 2000. – Vol. 55. – P. 109–118.
9. Non-imidazole histamine H<sub>3</sub> ligands. Part III. New 4-propylpiperazines as non-imidazole histamine H<sub>3</sub>-antagonists / K. Walczynski, P. Obbe, Zuiderveld, [et al.] // European J. of Med. Chem. – 2005. – Vol. 40. – P. 15–23.
10. Kulkarni S. S. Design and synthesis of novel heterobiaryl amides as metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / S. S. Kulkarni, A. H. Newman // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2991.
11. Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-d]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors /R. Lin, S. G Johnson, P. J. Connolly [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 2333–2337.
12. Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 1309–1330.
13. Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: thiazolo[4,5-b][1,6]naphthyridin-2-ones / B. Singh, E. R. Bacon, G. Y., Leshar [et al.] // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38. – P. 2546–2550.

## СИНТЕЗ НОВЫХ АРИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ 5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНИЛАЗО-ТИАЗОЛО[4,5-В]ПИРИДИН-3-ИЛ ГИДРАЗИДА УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Т. И. Чабан, В. В. Огурцов, И. Д. Комарица, И. Г. Чабан

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

**Резюме:** структурная модификация 5,7-диметил-6-фенилазо-3H-тиазоло[4,5-b]пиридин-2-она по положению 3 базового гетероцикла на основе реакции алкилирование ее этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты с последующим гидразинолизом полученного продукта привела к получению неопisanного в литературе 5,7-диметил-2-оксо-6-фенилазо-тиазоло[4,5-b]пиридин-3-ил гидразида уксусной кислоты. Он утилизирован в реакциях конденсации с ароматическими альдегидами с образованием серии новых арилиденпроизводных 5,7-диметил-2-оксо-6-фенилазо-тиазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-гидразида уксусной кислоты.

**Ключевые слова:** конденсация, тиазоло[4,5-b]пиридины, 5,7-диметил-2-оксо-6-фенилазо-тиазоло[4,5-b]пиридин-3-ил гидразид уксусная кислота, производные.

## SYNTHESIS OF NEW ARYLIDENE DERIVATIVES 5,7-DIMETHYL-2-OXO-6-PHENYLAZO-THIAZOLO[4,5-B] PYRIDINE-3-YL ACETIC ACID HYDRAZIDE AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

T. I. Chaban, V. V. Ohurtsov, Y. D. Komarytsya, I. H. Chaban

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

**Summary:** a novel acetic acid 2,5-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo [4,5-b]pyridine-3-yl hydrazide not mentioned in scientific literature was obtained by the structural modification of previously synthesized 2,5-dimethyl-6-phenylazo-

3*H*-thiazolo [4,5-*b*]pyridine-2-one in the 3<sup>rd</sup> position of its basic heterocycle by involving it to the alkylation reaction with monochloroacetic acid ethyl ester and further hydrazinolysis of the obtained product. 2,5-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo [4,5-*b*] pyridine-3-yl was then utilized in condensation reaction with aromatic aldehydes to form a series of novel acetic acid 5,7-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo [4,5-*b*] pyridine-3-yl hydrazide arylidene derivatives.

**Key words:** condensation, thiazolo[4,5-*b*]pyridines, acetic acid 5,7-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo [4,5-*b*] pyridine-3-yl hydrazide derivatives.