

**COMPACT CONDENSED SYSTEMS THIAZOLO –
PYRIDINE WITH BIOLOGICAL ACTIVITY♦**
REVIEW

**SYSTÈMES COMPACTS CONDENSÉES THIAZOLE –
PYRIDINIQUES AVEC ACTIVITÉ BIOLOGIQUE**
MISE AU POINT

**Cristiana Rădulescu*, Ionica Ioniță, Elena Irina Moater,
Claudia Stih**

*Université « Valahia » Târgoviște, Faculté des Sciences et Arts,
Département de Chimie, Rue Unirii 18-24, Târgoviște, Roumanie*

*Corresponding author: radulescucristiana@yahoo.com

Received: 16/04/2008

Accepted after revision: 30/05/2008

Abstract: In this article are studied some thiazolo-pyridine systems, which are obtained very easily, but which present a great stability and a special biological activity. In medical research the new classes of thiazolo-pyridines and thiazolo-pyridazines are known. These compounds are studied as medicaments with anti-inflammatory and analgesic action. Also, the thiazolo-pyridine products are demonstrated to have special antihelminthic properties.

In this paper are presented the most recent studies concerning the synthesis, characterization and evaluation of biological and therapeutic activities of the new thiazolo-pyridine systems. The originality of this study consists in

♦ Paper presented at the fifth edition of: “Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée – COFrRoCA 2008”, 25 – 29 June 2008, Bacău, Romania.

the association of more active biological fragments in a single molecule: pyridinic ring or pyridine derivatives, thiazolic ring and other amino-thiazolic, thiadiazolic, and thiazinic, triazinic rings. The chemical structures of these new heterocyclic systems, obtained by chemical syntheses, will be purified by TLC and HPLC methods and characterized by spectroscopic analyses: MS, FTIR, UV-VIS, and RMN. Also, will be concerned the influence of substitutes grafted on aromatic and hetero-aromatic rings for antimicrobial activity.

Keywords: *compact condensed system, thiazolo-pyridine, thiazolic ring, biological activity, spectral analysis*

INTRODUCTION

Dans les derniers années s'eut apposé un accent particulier on la synthèse des composés chimiques qu'ils présentent un risque minime pour la vie, dans le moment d'administration, mais qu'ils exercent une action efficiente sur de cause qui conduit à différents maladies. Les systèmes hétérocycliques avec le cycle thiazolique sont caractérisés par une stabilité forte, qui est accompagnée d'une activité biologique remarquable. Généralement, les systèmes hétérocycliques sont produits solides avec les températures de fonte très grandes en ayant la tendance de décomposition devant leur atteint.

Les composés hétérocycliques avec le cycle thiazolique ont été très étudiés, en spécial, après l'identification de noyau thiazolique dans la structure des composés naturels actives biologique (le thiazole dans la vitamine B₁, thiazolidine dans le pénicilline etc.). Ainsi, un autre domaine de chimie est dans le centre d'attention, c'est-à-dire la *chimie de thiazole*, où les recherches sont axées on la synthèse des nouveaux composés hétérocycliques avec l'activité biologique.

Le potentiel biologique des systèmes hétérocycliques avec le cycle thiazolique est très vaste, en contenant des composés avec activités cytotoxiques, antibactériens, anti-inflammatoires, antihelminthiques, anti-sécrétoires gastriques, anesthésiques, anti-histaminiques et aussi avec des propriétés chimiothérapeutes (antimicrobiens, anti-tumorales, anti-HIV).

L'étude de composés hétérocycliques avec les noyaux isolés et condensés est très intéressant par le point de vue chimique et biologique, due le fait qu'en outre les propriétés qui sont conférées par chaque hétérocycle, peut apparaissait des nouveaux propriétés qui sont dues par l'influence réciproque des ces dans la même molécule. En partant de ces considérations qui atteste l'importance de cycle thiazolique, dans ce travail sont présentées les récentes méthodes de synthèse des systèmes hétérocycliques compacte condensés avec le cycle thiazolique et aussi, qui présentent activité biologique.

PARTIE EXPERIMENTALE ET RESULTEES

Synthèses des systèmes hétérocycliques compacts condensées thiazolo-pyridiniques

La chimie de thiazole a connue une croissance évidente quand le chimiste J. Bernstein [1] a synthétisé les composés thiazolo-pyridiniques par le traitement de 2,5-diaminopyridine, **1**, avec KSCN, sous agitation, à 0 – 3 °C, et puis avec solution de brome, dans un heure, à température de chambre ; la cyclisation, par addition nucléophile intramoléculaire, on a réalisé dans medium acide. Résulte 2,6-diaminothiazolo [4,5-b] pyridine, **2**, avec point de fusion sous 300 °C (Fig. 1). Pour ce système ont été effectués des suivantes analyses physique-chimiques : le point de fusion, le spectre UV-VIS, IR. Le système compact condensé aminothiazolo-pyridinique a été purifié et séparé par recristallisations répétées par l'alcool éthylique absolu et par la chromatographie en couche mince. Rendement en produit final est petite, approximatif 22%, mais est un premier succès pour la chimie de thiazole.

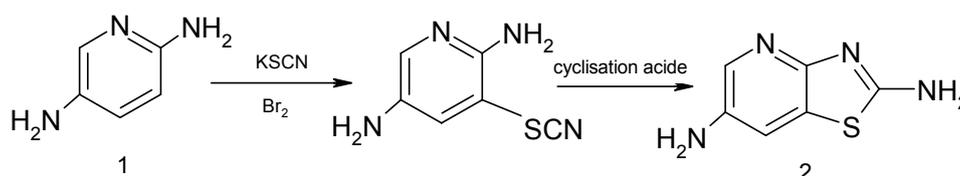


Figure 1. Synthèse de 2,6-diaminothiazolo[4,5-b]pyridine

Dans les suivantes années la chimie de systèmes hétérocycliques est un domaine très étudié et pour la premier fois l'activité biologique des ces systèmes est dans le centre d'attention. La réaction parmi le 2-chloro-3,5-dinitropyridine, avec KSCN conduit à 2-sulphocyno-3,5-dinitropyridine, **4**, les cristaux jaune pale et point de fusion 145 – 146 °C [2] ; par la réduction de compose **4** avec fer poudre et HCl concentré, s'obtient 2-sulphocyno-3,5-diaminopyridine, **5**, qui par la cyclisation acide produit 2,6-diaminothiazolo[5,4-b]pyridine, **6**, poudre jaune, avec point de fusion 81 °C, selon réactions (Fig. 2):

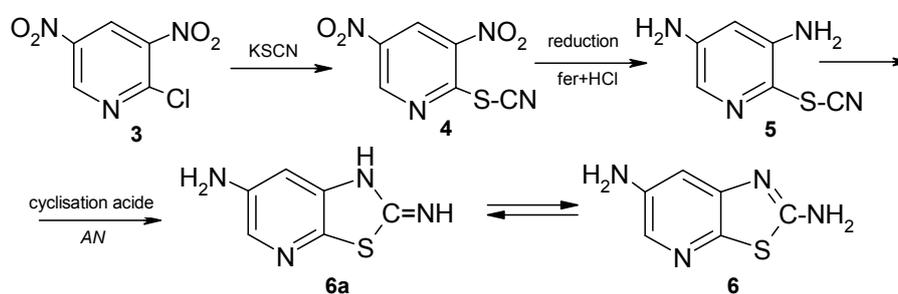


Figure 2. Synthèse de 2,6-diaminothiazolo[5,4-b]pyridine

En partiant de 2-chloro-3,5-dinitropyridine, **3**, et KSH dans CH₃OH, s'obtient 2-mercapto-3,5-dinitropyridine, **7**, rouge orange, et point de fusion 192 °C ; en suite, se réduit 2-mercapto-3,5-dinitropyridine à 2-mercapto-3,5-diaminopyridine, **8**, avec le fer

dans le medium d'acide et puis s'acétylation le composé **8** avec l'anhydride acétique ; finalement s'obtient le composé **9**, qui est traité avec HCl, et qui conduit à 5-acétylamino-2-méthylthiazolo[5,4-b]pyridine · HCl, **10**, prisme rouge – brun et point de fusion 102 – 104 °C. Les réactions de préparation de composé **10** sont (Fig. 3):

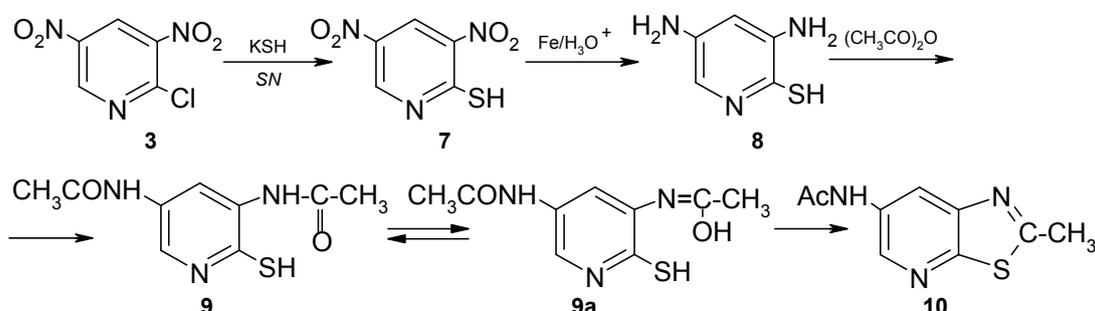


Figure 3. Synthèse de 5-acétylamino-2-méthylthiazolo[5,4-b]pyridine

2-Amino-5-nitropyridine, **11**, est traité avec $\text{Cu}(\text{SCN})_2$ dans la solution d'acide acétique, sous agitation et puis chauffage progressive jusqu'à 60 – 70 °C ; s'obtient 2-amino-6-nitrothiazolo[4,5-b]pyridine, **12**, cristaux jaune et point de fusion 125 °C, selon la réaction (Fig. 4) [3, 4] :

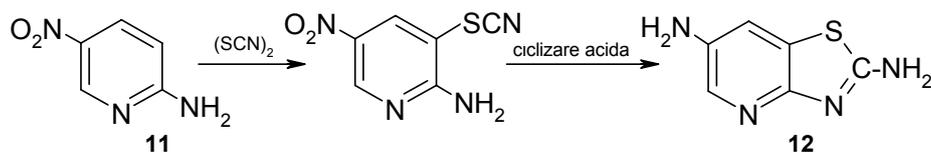


Figure 4. Synthèse de système 2-amino-6-nitrothiazolo[4,5-b]pyridine

Takahashi et ses collaborateurs [2 – 4, 5, 6] ont préparé 2-aminothiazolo [5,4-b]pyridine, **16**, par la suivante méthode : 2-chloro-3-nitropyridine, **13**, s'a traite avec KSCN dans l'alcool éthylique absolu et aussi couper poudre, sous agitation dans une heure, à une température de 100 °C ; s'obtient une masse de réaction jaune qui est refroidi, puis l'alcool est éliminé par distillation. La masse visqueuse s'extrait avec C_6H_6 ; après l'élimination de phase organique, s'obtient 2-amino-3-nitropyridine, **14**, qui se recristallisation des CH_3OH , point de fusion 119 – 120 °C. En suite, 2-sulphociano-3-nitropyridine purifiée est traite avec fer et solution aqueuse d'acide, à reflux, quand résulte 2-sulphociano-3-aminopyridine, **15** ; 2-aminothiazolo[5,4-b]pyridine, **16**, s'obtient par la cyclisation rapide de composé **15**. Le produit **16** (Fig. 5) s'a obtenu sous forme des cristaux jaune – brun, qui se décompose à 238 – 240 °C.

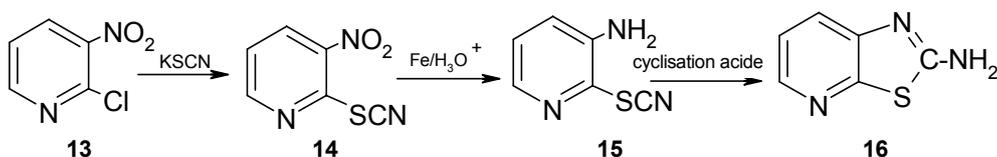


Figure 5. Synthèse de système 2-aminothiazolo[5,4-b]pyridine

Pour tous les composés **3-16** [2 – 6] obtenus par la synthèse chimique ont été effectués une série des analyses spectrales, pour identifier les structures des ces systèmes hétérocycliques. Aussi, pour la première fois ont été fait tests microbiologiques primaires, mais très importantes, sur ces systèmes obtenues par la synthèse chimique.

Après l'année 1970, les synthèses des systèmes hétérocycliques ont surpris le monde des chercheurs chimistes. 2-Amino-6-éthoxythiazolo[4,5-c]pyridine, **20**, (Fig. 6) [7] s'a préparé par la réduction de 2-éthoxy-5-nitro-pyridine, **17**, avec SnCl₂; s'obtient 2-éthoxy-5-aminopyridine, **18**, et puis le dérivé amino se traite avec KSCN et brome liquide, sous agitation énergique, dans 2 heures; s'obtient 2-éthoxy-4-sulphocyno-5-aminopyridine, **19**, qui cyclise dans le médium acide 20%, à reflux, 10-12 heures; la masse de réaction se filtre, et puis le filtrat est traité avec solution concentrée d'ammoniaque, jusque pH ~ 7-7,5. A fin de synthèse s'obtient le composé **20**, avec le point de fusion 238 – 240 °C. Les réactions de cette synthèse sont les suivantes :

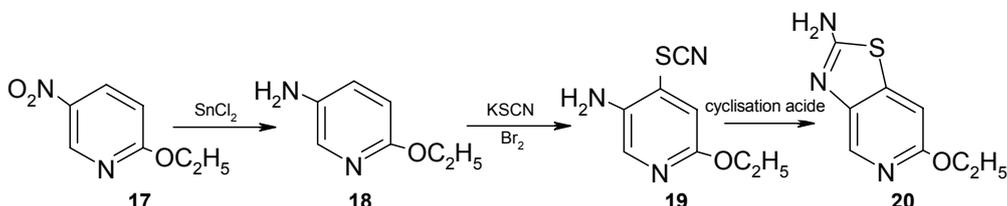


Figure 6. Synthèse de composé 2-amino-6-éthoxythiazolo[4,5-c]pyridine

Les études de spécialité ont montré le fait que le traitement de 2,6-diaminopyridine avec le brome liquide et thiocyanate de potassium, dans acide acétique médium conduit à composés de type 3-sulphocyno-2,6-pyridine et 3,5-disulphocyno-2,6-diaminopyridine qui peuvent donner composés aminothiazolo-pyridine avec la structure **21** et bis-aminothiazolo-pyridine avec la structure **22** (Fig. 7) (sont extraits dans l'eau, à chaud, et respectivement dans l'alcool pentylique) [8, 9]. Ces systèmes hétérocycliques ont analysés structural par IR, UV-VIS et RMN, après la purification par la chromatographie en couche mince et par CLHP. Ces systèmes aminothiazolo-pyridiniques ont démontré des propriétés antihelminthiques et les premières recherches ont montré le fait qu'elles peuvent être utilisées en médecine comme les agents contre l'ulcère.

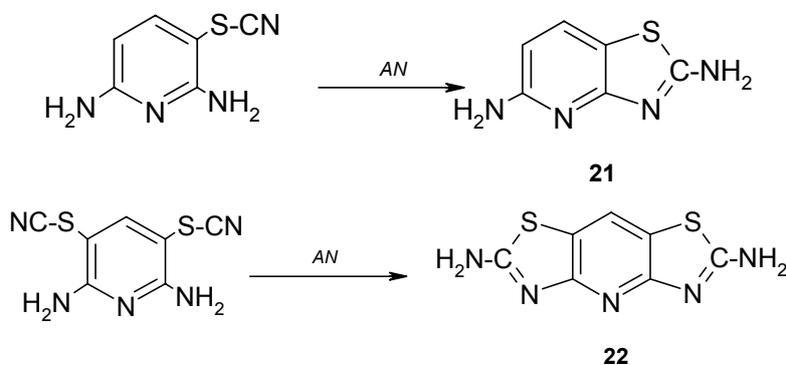


Figure 7. Synthèse des composés aminothiazolo-pyridine et bis-aminothiazolo-pyridine

Une autre synthèse [10] utilise 2-méthoxy-5-nitro-6-chloropyridine comme matériel de charge. Ainsi, par addition de 2-méthoxy-5-nitro-6-chloropyridine, dans les petites portions, sous agitation, dans les 24 heures, dans une solution qui contient du fer en poudre et HCl 37%, le groupe nitro est réduit en groupe amino ; à la fin du processus la masse de réaction s'évapore en vide et par l'extraction avec l'éther, résulte 2-méthoxy-5-amino-6-chloropyridine, **24**. Le composé synthétisé s'est traité avec CH₃COCl, résultant 2-méthoxy-5-acétamido-6-chloropyridine, **25**. En suite, à une température de -25 °C, sur un mélange formé par KSCN et l'acide acétique glacé, est ajouté le composé **25**, sous agitation, dans un intervalle de 3 heures, la température est maintenue très diminuée ; la dernière étape est la cyclisation acide à la température ambiante en temps de 15 heures. Finalement, la masse de réaction est filtrée, lavée, le filtre est lavé avec Na₂CO₃, puis est recristallisée par l'acétone, quand résulte 2-amino-5-méthoxythiazolo [5,4-b] pyridine, **26** (Fig. 8). Ce système hétérocyclique a été analysé structuralement par IR, UV-VIS et RMN, après la purification par la chromatographie en couche mince et par CLHP. En recherches médicales, l'aminothiazolopyridine obtenue par la synthèse a été étudiée comme médicament avec l'action anti-inflammatoire et analgésique.

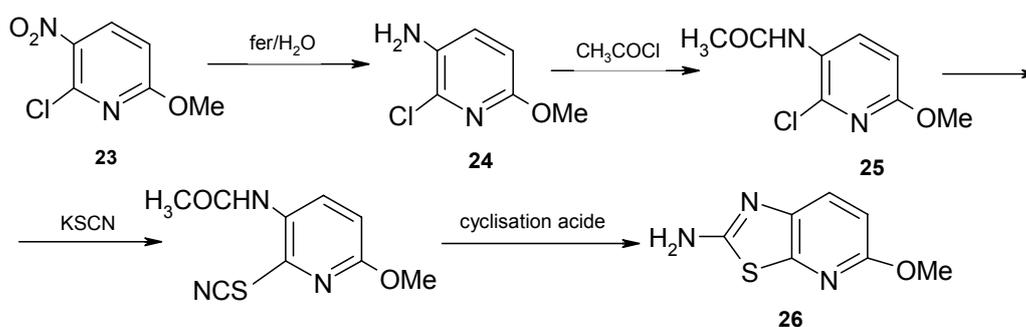


Figure 8. Synthèse de 2-amino-5-méthoxythiazolo[5,4-b]pyridine

Autres structures avec les cycles thiazoliques, qui sont mentionnées dans la littérature, sont les composés **27-30** (Fig. 9) [10] :

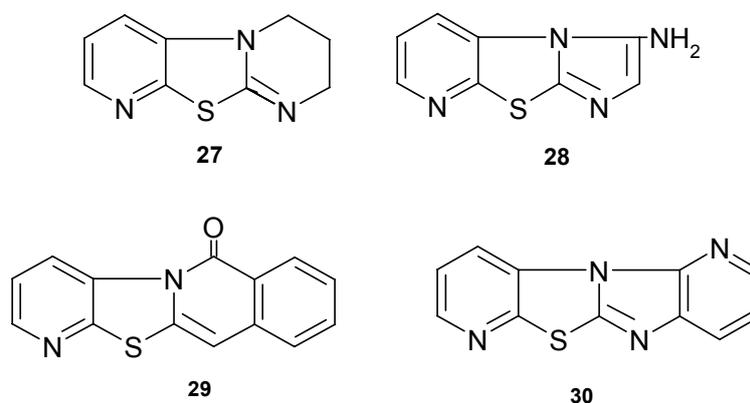


Figure 9. Structures avec un cycle thiazolique

La réaction de thiazolo-pyridine, **31**, (où R = MeO ou Cl) avec $R_1C_6H_4CONCS$ ($R_1 = H, 3-CH_3, 4-CH_3, 4-CH_3O, 2-Cl, 4-Cl$) dans acétone, a donné le composé avec la structure générale **32** (Fig. 10) [11] :

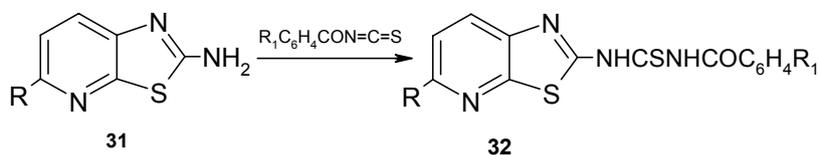


Figure 10. Synthèse de système avec la structure **32**

La littérature [12] montre la possibilité de réalisation une cyclisation très intéressante de thiazolo-pyridine **32**, dans la présence de PCl_5 et $POCl_3$, avec la possibilité d'obtenir tia(diazolo-tiazolo-pyridin-iliden)arylamines, avec la structure **33** (Fig. 11).

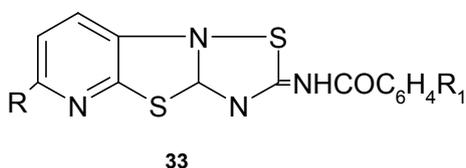


Figure 11. La structure de composé tia(diazolo-tiazolo-pyridin-iliden)arylamine

La réaction des aminothiazolopyridines, **31**, (où R = Cl ou OCH_3) avec $R_1C_6H_4CN$ ($R_1 = H, 2-CH_3, 4-CH_3, 2-Cl, 4-Cl, 4-NO_2$), dans la présence de $AlCl_3$, conduit à composé **34**, qui par la déhydrogénation – cyclisation avec $Pb(OAc)_4$ en benzène, produit les triazolotiazolo-pyridines, **35** [13]. Ces aminothiazolopyridines (Fig. 12) ont démontrée des propriétés antihelminthiques.

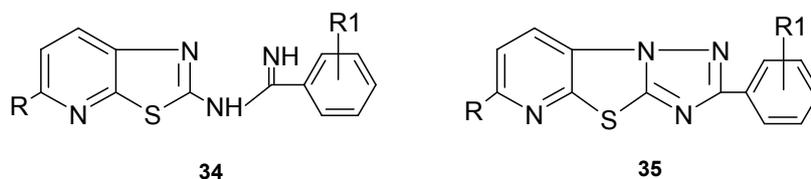


Figure 12. Structures des systèmes *N*-phenylaminothiazolopyridines et triazolotiazolopyridines

Une autre synthèse très intéressante de préparation de système heterocycle **36** a été réalisée par Arya et Dave [14]. Ainsi, 3-amino-2-chloropyridine réagit avec le thiophosgène, $CSCl_2$, formant 2-chloro-3-isothiocyanatopyridine, qui est traité avec phenyle-hydrazine et s'obtient 2-aminophenyle-thiazolo[5,4-b]pyridine, **36** (Fig. 13). Ce système hétérocyclique a été analysé structural par IR, UV-VIS et RMN, après la purification par la chromatographie en couche mince et par CLHP.

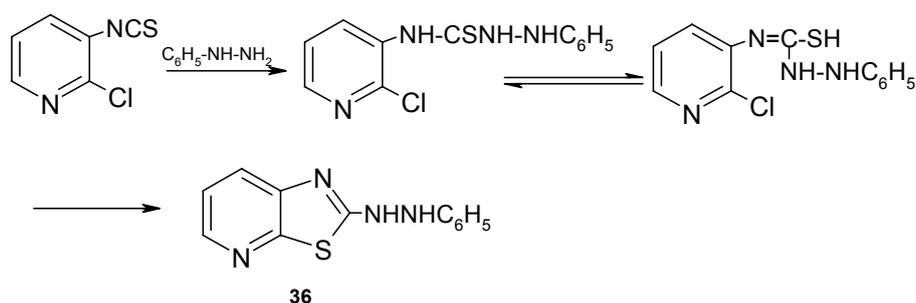


Figure 13. Synthèse de 2-aminophenyle-thiazolo[5,4-b]pyridine

Les synthèses de 2-aminothiazolo[5,4-b]pyridine, **37** et 2-aminothiazolo[4,5-c]pyridine, **38**, ont été réalisées par le traitement de 2-chloro-3-aminopyridine, respectivement 3-amino-4-chloropyridine avec KSCN dans le dissolvant inerte, par chauffage au reflux des composés sulphocyanures, en 8 heures, en medium de HCl, quand s'obtiennent les hydrochlorures des composés **37**, respectivement **38** [15, 16, 18]. Aussi, ces systèmes hétérocycliques ont analysées structural par IR, UV-VIS et RMN, après la purification par la chromatographie en couche mince et par CLHP. Ces aminothiazolopyridines (Fig.14) ont démontrée des propriétés antihelminthiques et ont été utilisées en médecine comme les agents contre l'ulcère.

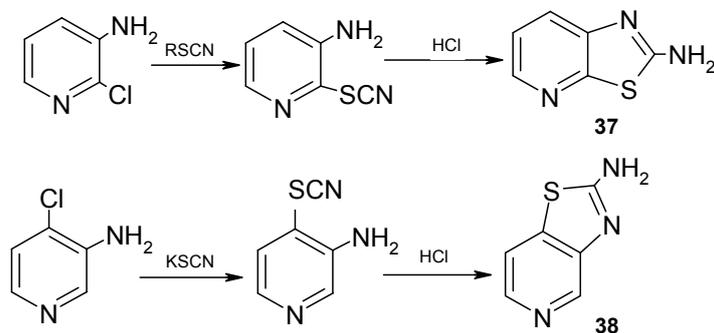


Figure 14. Synthèse des systèmes 2-aminothiazolo[5,4-b]pyridine et 2-aminothiazolo[4,5-c]pyridine

Aussi, ont été synthétisées [17, 19] quelques hydrazinothiazolo-pyridines avec l'action anti-inflammatoire particulière. Ainsi, 2-hydrazinothiazolo[5,4-b]pyridine, **39**, et N,N-diméthylformamide diéthyle-acetal, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ ont été chauffées 2 heures à 110 °C, sous agitation énergique. Finalement, a résulté thiazolo-pyridinil-formamidazone, **40**, (Fig.15) avec un rendement 79%. Ce système a démontré l'action insecticide et des propriétés fongiques.

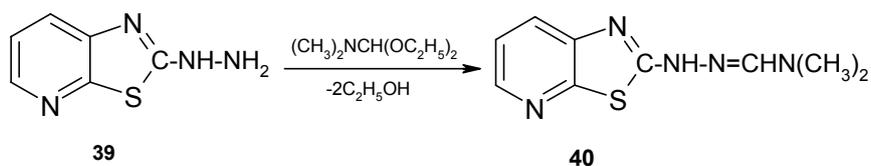


Figure 15. Synthèse de thiazolo-pyridinil-formamidazone

Autres chercheurs [20, 21] ont obtenu le composé **41**, (Fig. 16) ($R = \text{NH}_2, \text{NO}_2$; $Y = \text{N}$; $Z = \text{CH}, \text{N}$) de classe des colorants aza-hétérocycliques, étudiant les propriétés physiques et spectrales des ces colorants. Une grande variété de substances colorées manifestée une action toxique sur les différentes microorganismes, soit par effet bactériostatique (par l'inhibition de leur reproduction) soit par effet microbicide (par la destruction des formes végétative et aussi des spores). C'est très bien connu que un numéro très grand des substances organiques hétérocycliques s'est combiné avec les groupes acides des acides nucléiques qui sont en composition des toutes groupes des microorganismes et les autres réagit avec les groupes basic altérant les protéines par la composition chimique de microorganismes.

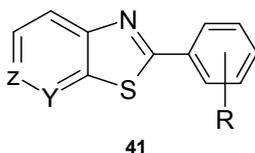


Figure 16. La structure du composé **41**

Une nouvelle méthode pour la synthèse des thiazolo-pyridines a été élaborée par Coutoure, Grandclaudon et Huguerre [22, 23]. Ces chercheurs ont mentionné la cyclisation photochimique facile de dichloropyridilthioamide avec la structure **42**, finalement s'obtient thiazolo-pyridine **43** (Fig. 17).

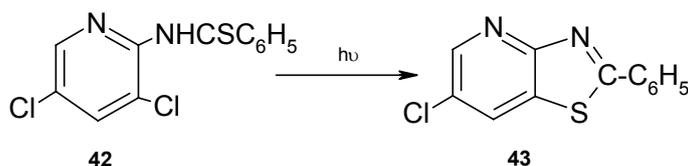


Figure 17. Synthèse de thiazolo-pyridine **43**

Ont été obtenus [24] une série des colorants mono-azoïques par la couplage $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ avec aminophenylethiazolo-pyridines diazotées. Les colorants ont montré une affinité particulière pour différemment supports textiles, comme : fibres polyamidiques, polyesteriques, acétate de cellulose, et après quaternization, pour les fibres polyacrylonitriliques. Aussi, ont été évaluées les paramètres physiques et spectroscopiques, mais aussi la résistance de teinture avec ces colorants ; ont été analysées les couleurs obtenues, en concordance avec la structure chimique pour la détermination de toxicité de ces composés.

Les composés [25] avec la structure **44** [$R^1, R^2 = \text{H}, \text{alkyl}$ (optionnel substitut de phényle, pyridyle ou naphthyle), phényle (optionnel substitut de 1-3 fois d'alcoxi-carbonyle, OH, alcoxi, amino ou halogène) exceptant comme $R^1 = R^2 = \text{H}$] sont préparés comme agents antiulcéreuses. Par exemple, la cyclocondensation de 3-amino-2-chloropyridine avec CH_3NCS , à reflux, en $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ medium, acidulé avec HCl, a donné le composé **44** · HCl ($R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$) (Fig. 18).

Les intermédiaires hétérocycles thiazolo-pyridiniques pour la synthèse des colorants de dispersion et cationiques ont été étudiés par Viscardi et collaborateurs [28 – 30]. Ainsi, par la cyclisation de composé **49**, en présence de P_2S_2 s'obtient thiazolo-pyridine avec la structure **50** (Fig. 21).



Figure 21. Les structures des thiazolo-pyridines obtenus par Viscardi et collaborateurs [28 - 30]

La littérature de spécialité dans le domaine de hétérocycles présente une série des dérivés des thiazolo-pyridines, **51**, [$R_1, R_2 = \text{alkyl}$; $R_1, R_2 = (\text{CH}_2)_m$ où $m = 4, 5$ et $n = 1 - 5$], par les études des Yoshyma et collaborateurs [31]. Ces composés (Fig. 22) ont été testés comme agents antiulcéreux avec très bons résultats.

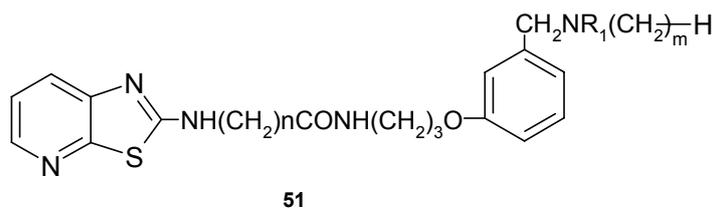


Figure 22. Structure de système dérivé de thiazolo-pyridine avec action antiulcéreuse

Synthèse de 2-aminothiazolo[4,5-b]pyridine et 2-aminothiazolo[5,4-c]pyridine

Dans les derniers cinq années, un groupe de chercheurs [32 – 38] s'ont préoccupés pour obtenir des nouveaux systèmes hétérocycliques compacts condensés avec activité biologique. En partant des alternatives diverses décrit en littérature [32, 35] pour la préparation des aminothiazolopyridines dérivées des 2-aminopyridine et 4-aminopyridine par la sulphocyanuration directe, ont été synthétisé des systèmes hétérocycliques avec le cycle thiazolique. Dans cette case, a été utilisée comme source de dirodan, l'oxydation des sulphocyanures alcalines avec le brome élémentaire et ont été établi les paramètres optimaux de synthèse. La méthode expérimentale est : dans un ballon avec trois cols prévu avec thermomètre et entonnoir de goutté, s'introduit 0,18 moles 2-aminopyridine (4-aminopyridine) en 7 mL acide acétique et 25 g KSCN ; puis, en temps d'une heure, à température de chambre, s'ajoute, en goutte, 8 mL brome, sous agitation énergique, pour la génération de dirodan, $(\text{SCN})_2$. À fin le mélange s'agit une heure à température de chambre. En suite, s'attache de ballon un réfrigèrent de reflux, après en ballon s'ont introduit 250 mL HCl 5N ($pH \sim 0,5 - 1$). Le mélange est maintenu à reflux 12 heures. D'après cet temps le mélange est filtré brûlant et le filtrat est traité avec le solution 25% NH_3 jusqu'à $pH \sim 7 - 7,5$; par refroidissement précipite 2-aminothiazolo[4,5-b]pyridine, **54**, (jaune orange, point de fusion 238 – 240 °C), respective 2-aminothiazolo[5,4-c]pyridine, **57**, (rouge sang, point de fusion 258 – 260 °C). Les rendements des rections sont d'approximative 51%, respective 55% (Fig. 23).

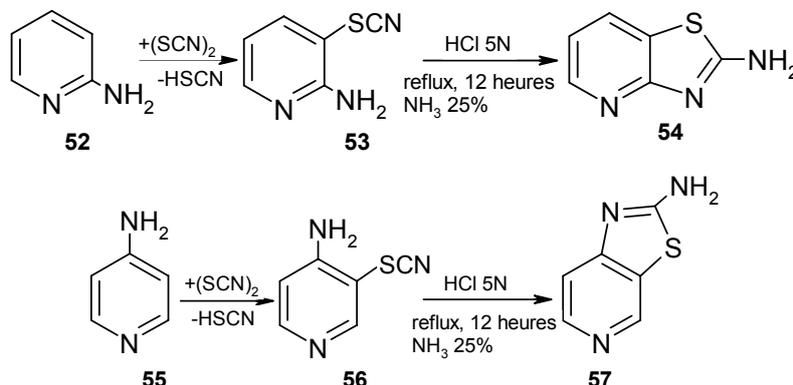


Figure 23. Synthèse de 2-aminothiazolo[4,5-b]pyridine et 2-aminothiazolo[5,4-c]pyridine

Mais les chercheurs ont été élaborée une méthode originale de synthèse pour 2-aminothiazolo[4,5-b]pyridine et 2-aminothiazolo[5,4-c]pyridine par la préparation intermédiaire des dérivés N-pyridil thiourée, qui sont oxydés avec le brome élémentaire.

Cette méthode n'est pas décrit en littérature de spécialité, est originale [32, 35, 36] et est vérifiée expérimentalement. Les étapes de cette alternative sont :

- La préparation de 2-pyridil N-thiourée, respectivement 4-pyridil N-thiourée par la reflux de thiourée avec aminopyridines en rapport molaire 5 : 1, en HCl en temps de 14 heures.
- L'isolation des composants pyridil thioureique par l'alcalinisation du masse de réaction à froid avec une solution d'ammoniac 25%.
- La cyclisation des composants thioureique par la méthode oxydative connue c'est-à-dire avec brome élémentaire en medium d'acide acétique. Les rendements des réactions sont d'approximative 75,9%, respective 77,5% et la pureté des ces systèmes est supérieures en comparaison avec la pureté des composés obtenus par la première méthode [32].

Ces systèmes hétérocycliques obtenues par synthèse originale ont été analysées par méthodes spectrales, après elles ont été purifiées et séparées par recristallisations répétées par l'alcool éthylique absolu, par le chromatographie en couche mince (par les plates de silicagel 60F₂₅₄ Merck) et par CLHP avec un appareil Jasco 800 prévu avec un détecteur en UV. Donc, les points de fonte ont été déterminés avec un appareil Bötius PHMK ; les spectres IR ont été obtenus en pastille de KBr par l'utilisation de spectrophotomètre Jasco FT/IR-410 en domaine 400 – 4000 cm^{-1} ; le spectre d'absorption en UV a été réalisé pour les solutions alcoolique (10^{-5} M) des composants thiazolo-pyridinique, en cuve rectangulaire de quartz (le grosseur est $l = 1$ cm) avec le spectrophotomètre Secoman S 750 ; le spectre de résonance magnétique nucléaire de proton (^1H -RMN) a été enregistré avec un spectrophotomètre Varian Gemini 2000-300 MHz et à température ambiante, les déplacées chimiques étant exprimées en valeurs (δ) ppm face de dissolvant utilisé (DMSO- d_6 avec $\delta_{\text{H}} = 2,49$ ppm et $\delta_{\text{C}} = 39,50$ ppm), mais les constants de couplages sont exprimées en Hz. Les déplacées chimiques ont été rapportés à standard interne tetraméthylesilan (TMS). En utilisant le même

spectrophotomètre ont été déterminés le spectre de résonance magnétique nucléaire de carbone (^{13}C -RMN) à fréquence de 75 Hz ; l'analyse élémentaire a été réalisée avec l'analyseur Carlo-Erba M 1106 pour la détermination de contenu en carbone, hydrogène et azote et le contenu de soufre a été déterminé avec un analyseur Multi EA® 3000.

La seule problème qui apparaît est : la forme tautomère, imino, existée où n'existée pas en mélange de réaction ? En analysant les spectres ^1H -RMN pour ces deux système s'observé que un signal faible sous forme de singlet (coalescence), qui peut être attribué de proton de groupe imino, $\text{C}=\text{NH}$. Pour la confirme de cet fait, la probe a été deutérée avec 2-3 goutte d'eau deutérée et s'observé la disparition de coalescence. Le remplacement d'un proton avec un deutérium a comme effet la disparition par le spectre ^1H -RMN tant de signal de ce proton que le scinde des signaux de autres protons. Donc, la forme tautomère imino existée près de forme amino, et les values 4,66 ppm respective 4,32 ppm sont pour toutes les deux formes [32, 39].

Les spectres IR confirme les structures proposés et soutenu les dates présentée à spectres : le cycle thiazolique est possible qu'il soit à fréquences 1610 ; 2120 cm^{-1} , respective 1620 ; 2130 cm^{-1} ; la présence de groupe amino sur le cycle thiazolique (effet +E) augmentée la densité des électrons sur le cycle thiazolique, conduisant à structures tautomères due de croissance le fréquence de vibration de lieu $=\text{NH}$.

Les tests pharmacologiques ont démontrées le fait que ces systèmes peuvent être utilisées à synthèse des médicaments [40, 41].

Les études de *toxicité aigue* effectuent par deux espèce et deux voies d'administration avec les solutions 1,0%, 0,1% et 0,01% des systèmes thiazolo-pyridinique synthétisées ont prouvé une toxicité diminuée, ainsi ne peut pas établi la dose létale DL_{50} par la méthode graphique, mais s'est calcule la dose maxime administrable. Les tests biochimiques effectuées ne mis pas en évidence pas même les modifications comparative avec les témoin.

Toutefois, l'expérience a été continué par la croissance des concentrations pour les solutions aminothiazolopyridinique jusqu'à 5% (la dose d'administration intraperitoneal, i.p.) quand ont été observées les états de fatigue, de vertige et d'instabilité à souris et ont été établi la dose létale d'après 2 jours de l'administration i.p. et qui a été approximative 785-830 mg/kgc [40].

Les déterminations de *toxicité sous aigue* ont mis en évidence le fait que pas même une constante biochimique n'a présenté pas les modifications significatives par le point de vue statistique comparative avec des animaux témoins.

Le *test de tolérance oculaire* effectué sur lièvres a conduit à conclusion que les substances testées sont bien tolère, les phénomènes irritatives étant absents.

La détermination de *l'action anesthésique locale* a mis en évidence un effet anesthésique léger par le part des systèmes compact condensés thiazolo-pyridinique étudiés.

L'activité antifongique manifestée des systèmes hétérocycliques thiazolo-pyridinique par les tiges de Penicillium et Aspergillus Niger. Les systèmes compact condensées aminothiazolo-pyridinique ont manifestées un forte effet inhibiteur (> 90%) sur le tige de *Penicillium* et *Aspergillus* en toutes les deux variantes de concentration (0,01% et 0,02%). C'est observé que par le double la concentration des solutions des systèmes hétérocycliques, l'effet d'inhibitoire en le développement de moisi augmenté avec approximative 5% [40, 41].

Ces substances ont été utilisées avec succès à la préparation de nouveaux colorants pour les fibres synthétiques [42 – 45]. Les colorants dérivés des systèmes hétérocycliques compacts condensés aminothiazolopyridiniques obtenus par synthèse originale ne présentent pas de toxicité et les études [46 – 49] effectuées ont démontré que ces colorants peuvent être dégradés par les eaux résiduelles.

Aussi, les études [50, 51] ont démontré le fait qu'ont été synthétisées des nouveaux systèmes thiazolo-pyridines qui sont utiles, entre autres, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, de la dépression, de la maladie de Parkinson.

CONCLUSIONS

Dans ce travail ont été présentés quelques exemples des systèmes hétérocycliques compacts condensés du thiazolo-pyridines avec d'activité biologique. Les exemples assez représentatifs dans cette revue, qui n'a pas la prétention d'être exhaustive, démontrent l'importance biologique de ces systèmes hétérocycliques. L'étude de composés hétérocycliques avec les noyaux isolés et condensés est très intéressante par le point de vue chimique et biologique.

La préparation de substances originales thiazolo-pyridiniques potentiellement actives dans des maladies infectieuses ou tumorales constitue actuellement un axe de recherche privilégié.

REFERENCES

1. Bernstein, J., Stearns, B., Shaw, E., Lott, W.A.: *J. Am Chem Soc.*, **1947**, 69, 1151-1158;
2. Takahashi, T., Yamamoto, Y.: *J. Pharm. Soc. Japan*, **1950**, 70, 187-190;
3. Takahashi, T., Senda, S., Yatsuka, T.: *cf. Chem. Abstr.*, **1952**, 46, 111c;
4. Takahashi, T., Joshikama, J., Yatsuka, T.: *cf. Chem. Abstr.* **1952**, 46, 112c;
5. Takahashi, T., Yamamoto, Y.: *J. Pharm. Soc. Japan*. **1952**, 72, 1491-1492;
6. Takahashi, T., Ueda, K.: *Pharm. Bull., Japan*, **1954**, 2, 34-37;
7. Crouse, N.N.: (Sterling Drug Inc.) Fr. 2046545 (Mar.5, 1971), **1972** *cf. Chem. Abstr.* 76, 35235b;
8. Fridmann, S.G.: *Zhur. Obshchei Khim.*, **1988**, 28, 3078-3083;
9. Baker, J.A., Hill, S.A.: *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3463-3468;
10. Okafor, C.O.: *J. Med. Chem.*, **1967**, 10(1), 126;
11. Atland, H.V., Molander, G.A.: *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14(1), 129-134;
12. Khadse, B.G., Shah, M.H., Deliwala, C.V., Bhide, M.B., Bhat, V.M.: *Bull. Haffkine. Inst.*, **1976**, 4(2), 60-63 ;
13. Khadse, B.G., Shah, M.H., Deliwala, C.V., Bhide, M.B., Bhat, V.M. : *Bull. Haffkine. Inst.*, **1976**, 4(1), 16-19;
14. Arya, V., Dave, K.G., Khadose, V.G., Nayak, R.H.: *Indian J. Chem.*, **1973**, 11(8), 744-746;
15. Khadse, B.G., Shah, M.H., Deliwala, C.V., Bhide, M.B., Bhat, V.M., Mahajani S.S.: *Bull. Haffkine. Inst.*, **1977**, 5(1), 9-16;

16. Petric, A., Stanovnik, B., Tisler, M.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, 14(6), 1045-1047;
17. Moersdorf, P., Schickaneder, H., Engler, H., Ahrens, K.H.: *Ger. Offen.* **1987**, DE 353331 (Mar. 26, 1987), cf. *Chem. Abstr.* 107, 7185a;
18. Shafice, A., Ghazar, H.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23(4), 1173-3;
19. Koren, B., Stanovnik, B., Tisler, M.: *Monatsh. Chem.*, **1988**, 119(3), 333-339;
20. Smith, K., Lindsay, C.M., Morris, I.K.: *Chem. Ind.*, **1988**, 9, 302-303;
21. Shikata, J., Endo, I., Koyama, S.: *Eur. Pat. Appl.*, **1991**, EP 426574 (May 8, 1991), cf. *Chem. Abstr.* 115, 71591x;
22. Couture, A., Grandclaudon, P., Huguerre, E.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24(6), 1765-1769 ;
23. Couture, A., Grandclaudon, P., Huguerre, E.: *Synth. Commun.* **1989**, 19(3-4), 713-719;
24. Komaritsa, I. D.: *Khim. Geterotsiki Soedin*, **1989**, 11, 1547-1549;
25. Sambaiah, T., Reddy, K.K.: *Synth. Commun.*, **1990**, 20(3), 355-364;
26. Katano, K., Tomomoto, T., Ogino, H., Jamazaki, N., Hirano: F., *Eur. Pat. Appl.*, **1991**, EP 405976 (Jan. 2, 1991), cf. *Chem. Abstr.* 114, 228904f ;
27. Prasad, V.S.R., Sambaiah, T., Reddy, K.K.: *Indian J. Chem.*, **1991**, sect. B, 30B(5), 517-518;
28. Savarino, P., Viscardi, G., Carpignano, R., Montoneri E., Barni, E.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29(4), 835-839;
29. Savarino, P., Viscardi, G., Carpignano, R., Borda, A., Barni, E.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26(2), 289-292;
30. Savarino, P., Viscardi, G., Carpignano, R., Borda, A., Barni, E.: *Dyes Pigm.*, **1989**, 11(3), 163-172;
31. Yoshlyama, Y., Nanba, R., Endo, I., Koyama, S.: *Japn. Kokai Tokyo Koho*, **1992**, JP 3284684 (Dec. 16, 1991), cf. *Chem. Abstr.* 116, 235621f ;
32. Rădulescu, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: Synthèse de systèmes compacts condensés avec un cycle thiazolique, in : *Actes du Troisième Colloque Franco-Roumain De Chimie Appliquée, COFrRoCA - 2004*, (Editors : Gavrilă, L., Fînaru, A., Grandclaudon, P.), Ed. Alma Mater Bacau, Ed Tehnica-Info Chișinău, **2004**, 117-120;
33. Rădulescu C., Moater, E.I., Hossu, A.M., Ioniță, I.: Étude comparative des méthodes de synthèse pour les systèmes compact condensés avec un cycle thiazolo-indazolique, *Scientific Study & Research*, **2006**, VII(1), 65-78;
34. Rădulescu C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: Synthesis of linear bis-thiazolo[2,3-d][8,9-d] trans quinacridone, *Dyes and Pigments, Elsevier*, **2005**, 65(2), 175-177;
35. Rădulescu C., Tărăbășanu-Mihailă, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: The comparative study on the synthesis methods of heterocyclic system 2-aminothiazolo[4,5-b] pyridine, *Revista de Chimie*, **2005**, 56(6), 659-662;
36. Rădulescu C., Tărăbășanu-Mihailă, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: Synthesis and characteristics of compact condensed system 2-aminothiazolo[5,4-c]pyridine, *Revista de Chimie*, **2004**, 55(11), 889-893;
37. Rădulescu C., Constantinescu, G.C.: Heteropolysalts of organic bases, *Revista de Chimie*, **2004**, 55(4), 269-272;

38. Rădulescu C., Ioniță, I., Hossu, A.M.: Some methods for synthesis of compact condensed system 2-aminothiazolo[4,5-f]indazole synthesis, *Ovidius University Annals of Chemistry*, **2004**, **XV**, 66-71;
39. Rădulescu, C., Ioniță, I., Hossu, A.M., Tărăbășanu-Mihăilă, C., Magearu, V.: The separation and purification of new compact condensed systems with thiazolic ring by HPLC, *Analele Universității Bucuresti-Chimie*, **XIII** (serie nouă), vol I-II, **2004**, 95-103;
40. Rădulescu, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: Aspects pharmacologiques de nouveau systèmes compact condensés avec un cycle thiazolique, in: *Actes du Troisième Colloque Franco-Roumain De Chimie Appliquee, COFrRoCA - 2004*, (Editors : Gavrilă, L., Fînaru, A., Grandclaudon, P.), Ed. Alma Mater Bacau, Ed Tehnica-Info Chișinău, **2004**, 121-124;
41. Rădulescu C.: Pharmacodynamic aspects of cationic dyes derivatives of compact condensed systems, *Revista de Chimie*, **2003**, **54**(12), 986-989;
42. Rădulescu, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: Disperse dyes derivatives from compact condensed system 2-aminothiazolo[5,4-c]pyridine. Synthesis and characterization, *Dyes and Pigments*, *Elsevier*, **2006**, **71**(2), 123 -129;
43. Rădulescu C., Hossu, A.M., Ioniță, I., Moater, E.I.: Synthesis and characterization of new cationic dyes for synthetic fibres, *Dyes and Pigments*, *Elsevier*, **2008**, **76**(2), 366-371;
44. Rădulescu C., Tărăbășanu-Mihăilă, C.: Coloranti derivați ai sistemului heterociclic compact condensat 2-aminotiazolo[4,5-b]piridina, *Revista de Chimie*, **2004**, **55**(2), 102-105;
45. Rădulescu, C., Tărăbășanu-Mihăilă, C, Ioniță, I., Irimescu, L.: New compact condensed systems thiazolo-quinoline, *Anale Universității Ovidius*, Constanța, **2003**, **14**, 113-117;
46. Rădulescu C., Ioniță, I., Moater, E.-I.: The monitoring and degradation of some organic pollutants from waste waters resulted from textile industry, *Eurasian Journal of Analytical Chemistry, EJAC*, **2008**, 3 special issue;
47. Rădulescu C., Hossu, A.-M., Ioniță, I., Moater, E.-I., Stîhi, C.: Environmental impact of waste waters containing organic pollutants from textile industry, in: *Bulletin of the Transilvania University of Brasov*, **2007**, **IV**, 571-580;
48. Stîhi, C., Popescu, I.V., Apostol, S., Vlaicu, Gh.: Water quality monitoring using Total Dissolved Solids Measurements, *Revista de Chimie*, **2007**, **58**(12), 1335-1336;
49. Rădulescu C., Hossu, A-M., Moater, E-I, Ioniță, I.: Treatment of blue cationic dyes from textile waste waters using advanced oxidation processes, in: *Proceedings of 1st International Conference, Environmental-Natural Sciences-Food Industry in European Context, ENSFI 2007* (Editors: Oprea, G., Berinde, Z., Mihali, C., et al.), Ed. Universitatii de Nord din Baia Mare, **2007**, 101-106;
50. Norcross, R.D.: *USA Patent 7273865*, **2007**;
51. Connolly, P.J., Johnson, S.G., Pandey, N.B., Middleton, S.A.: Patent WO/2006/031929, **2006**.