

**СПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН І СТВОРЕННЯ  
НА ЇХ ОСНОВІ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ**

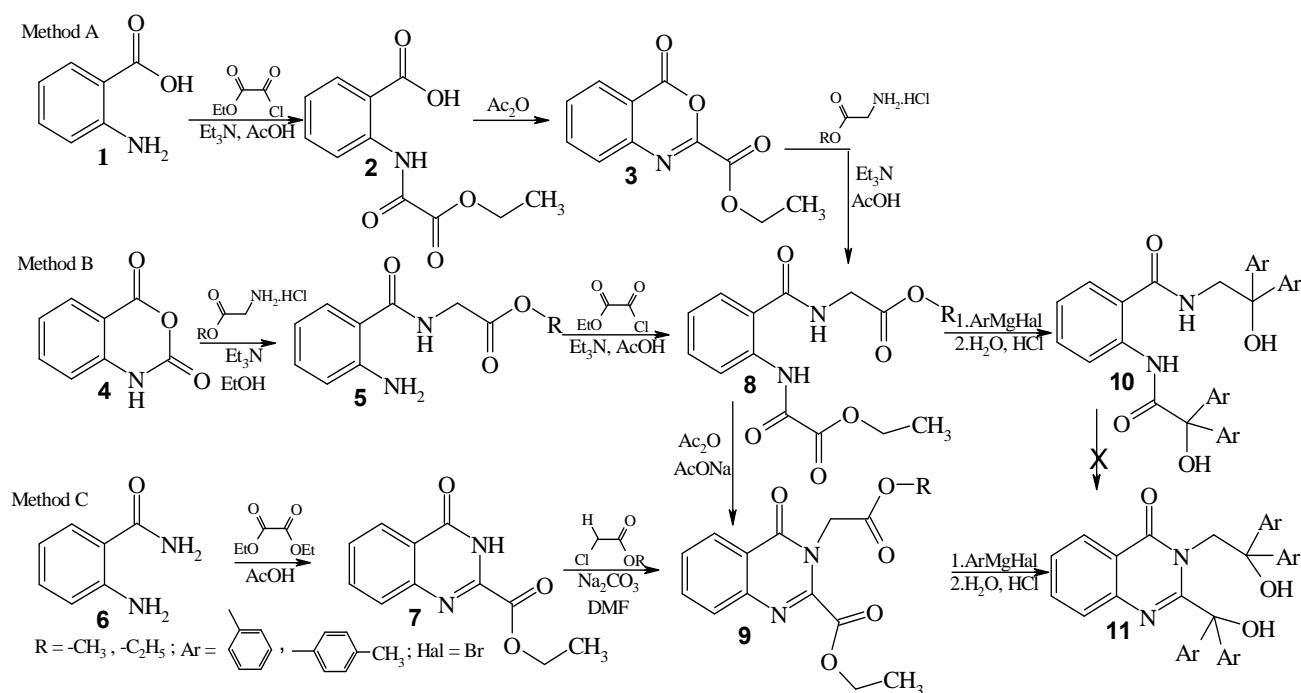
## SYNTHESIS OF NEW 3, 4-DIHYDROQUINAZOLIN-4-ONES BASED ON ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES AND GLYCINE

Al-Asri Jamil M., Levashov D.V., Arzumanov P.S., Chernykh V. P., Shemchuk L.A.  
National University of Pharmacy

One of the most frequently encountered heterocyclic compounds in medicinal chemistry is 4(3*H*)-quinazolinone with wide applications like antifungal, antibacterial, anticonvulsant, antidiabetic, anti-tumor, antihistaminic activities and so many other uses. Also, glycine has a well known importance in medicine.

Accordingly, the research is based on the object of finding novel compounds having valuable properties, in particular those which can be used for the production of medicaments. Thus, we have planned to synthesize new derivatives with two active pharmacophores in one structure.

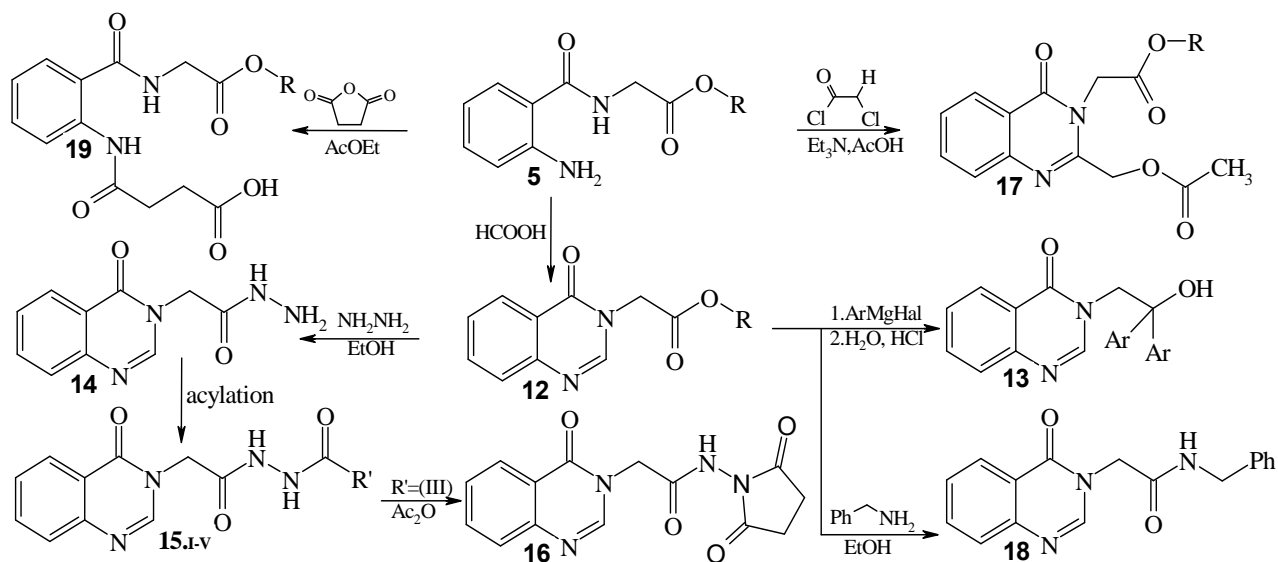
Initially, we have obtained *N*-(*o*-ethyl oxalyl aminobenzoyl) alkyl glycinate (8) by two different methods. In method A: anthranilic acid (1) was acylated by using ethyl oxalyl chloride affording *N*-(ethyl oxalyl) anthranilic acid (2). The latter was cyclodehydrated by using acetic anhydride to obtain benzoxazin-4-one (3) which was treated with alkyl glycinate hydrochloride resulting in compounds (8). In method B: isatoic anhydride (4) was used as a starting compound and was treated with alkyl glycinate hydrochloride resulting in the formation of *N*-(*o*-amino benzoyl) alkyl glycinate (5) which are considered as suitable precursors of a number of novel quinazolinone derivatives. Compounds (5) were acylated by ethyl oxalyl chloride affording compounds (8).



A comparison between the two methods shows: method A is less economic, consuming time and with fewer yields while method B is more economic preserving time and with excellent yields.

Compounds (8) were subjected to intramolecular condensation and obtaining alkyl-(2-carboethoxy-4-oxo-3, 4-dihydro-3-quinazolinyl) acetates (9). Also, in method C: anthranilamide (6) was subjected to cycloacylation by treatment with diethyl oxalate obtaining quinazolinone (7). The latter was alkylated by alkyl chloroacetates resulting in compounds (9) with excellent yields.

Interesting reactions have been done between Grignard reagents and compounds (8) and (9) to obtain diarylhydroxy methyl fragments which have pharmacophoric properties resulting in the desired products *N*-(1,1-diaryl-1-hydroxyeth-2-yl)-*N'*-diarylhydroxyacetyl anthranilamides (10) and 2-(diarylhydroxymethyl)-3-(1,1-diaryl-1-hydroxyeth-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolines(11). Apart from that, it was difficult to yield compound (11) from compound (10) due to the steric hinderance of aromatic groups.



R'=(I)-CONHNHCOCH<sub>2</sub>-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazoliny), (II)-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (III) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, (IV)-CH<sub>3</sub>,

Additionally, compounds (5) were boiled in formic acid and subjected to cyclodehydration affording alkyl-(4-oxo-3, 4-dihydro-3-quinazoliny) acetates (12). The latter compounds were subjected to reaction with Grignard reagents resulting in 3-(1, 1-diaryl-1-hydroxyeth-2-yl)-4-oxo-3, 4-dihydroquinazolines (13).

Apart from this compounds (12) were subjected to reaction with amino groups of hydrazine hydrate and benzyl amine to obtain 2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazoliny) acetohydrazide (14) and *N*-benzyl-2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazoliny) acetamide (18), respectively.

Moreover, hydrazide (14) was undergone for acylation in the proper conditions by using different acylating reagents namely diethyl oxalate, ethyl oxalyl chloride, succinic anhydride, acetyl chloride and benzoyl chloride yielding the corresponding compounds (15.I-V). Besides, compound (15.III) was treated with acetic anhydride yielding compound (16).

Also, compounds (5) were cycloacylated by using chloroacetyl chloride obtaining quinazolinones (17). And for synthesizing other new quinazolinone derivatives, intermediates (19) were obtained when treating compounds (5) with succinic anhydride.

All afforded compounds were attested by <sup>1</sup>H NMR and their biological activities were predicted by the PASS (prediction of activity spectra for substances) software product which has shown many different activities.

**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL, ANTIMALARIAL ACTIVITIES OF  
ARENSULPHOHYDRAZIDOXALYL- AND ARENSULPHONYLOXAMOYLAMINO  
ACIDS SALTS WITH 2-ETHOXY-6,9-DIAMINOACRIDINE AND CHLOROQUINE**

<sup>1</sup>Al-Rahawi<sup>1</sup>K.M., <sup>2</sup>Petyunin G.P., Al-haj M.A.

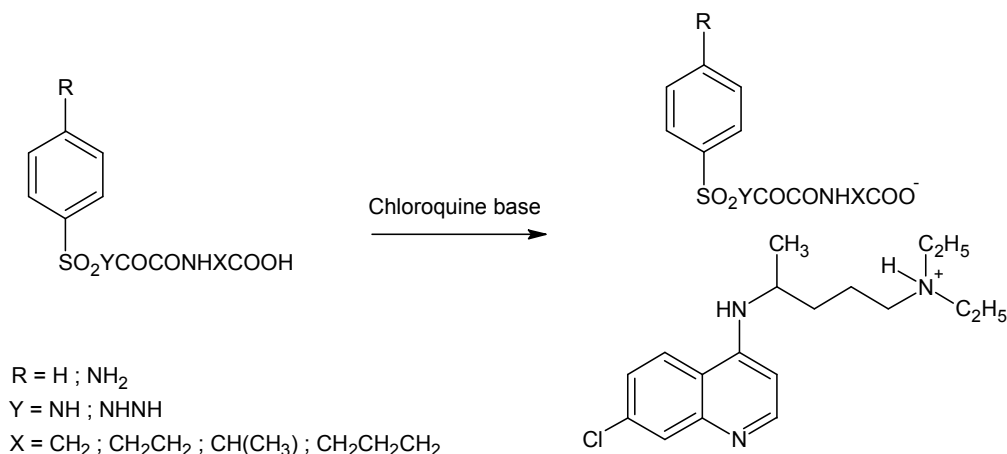
<sup>1</sup> Sana'a University (Yemen),

<sup>2</sup> Kharkov Medical Academy of Post-graduate education (Ukraine),

<sup>3</sup>Aden University (Yemen)

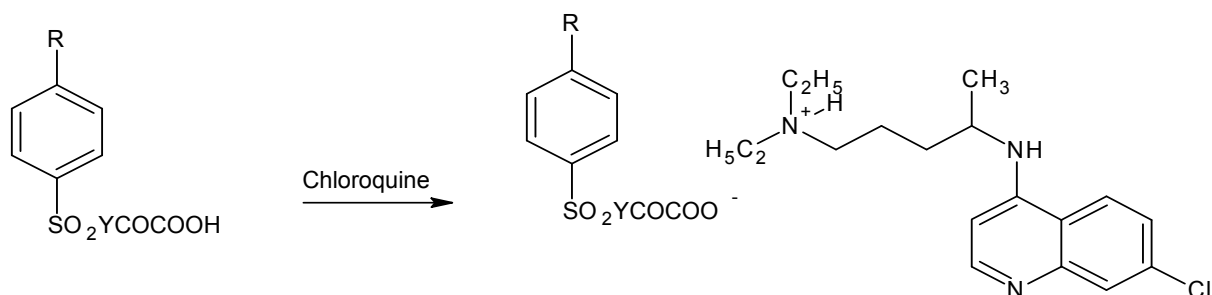
In continuation to the previous work on the search for antimicrobial activity among arensulphohydrazido-oxalyl- and arensulphonyloxamoyl amino acids, chloroquine salts of these two chemical groups were synthesized and their antimalarial activity was studied. Moreover the antimicrobial activity of previously obtained compounds was studied.

Salts of arensulphohydrazido-oxalyl-, arensulphonyloxamoyl amino acids with chloroquine were obtained by mixing alcoholic solution of equivalent amounts of arensulphohydrazido-oxalyl-arensulphonyloxamoyl amino acids and the chloroquine base according to the following scheme:



The obtained salts are white crystalline substances, readily soluble in water with formation of a neutral solution. The structures of the synthesized compounds were confirmed by the results of UV- and IR-spectroscopy.

In order to explain the influence of amino acid moiety upon the antimalarial activity, salts without amino acid fragments were obtained. The synthesis was performed by interaction of the arensulphohydrazido-oxalic- and arensulphamido-oxalic acid with chloroquine base, as described in the following scheme:



The obtained salts are white hygroscopic substances, soluble in water, and insoluble in most organic solvents. The structures of the synthesized compounds were confirmed by the results of UV- and IR-spectroscopy.

Antimicrobial activity was evaluated by using two methods:

Agar well diffusion method. Thirteen of new compounds in DMF were tested for their *in vitro* antimicrobial action against five microorganisms *i.e.* *S.aureus* ATCC 25923, *B.subtilis* ATCC 6633, *E.coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653. The obtained data showed that most of test compounds gave a strong activity against all investigated microorganisms when compared to rivanol.

From the presented results it was found that combination of the acids with rivanol have crucial effect on increasing the antimicrobial activity of the rivanol.

Dilution method. Five of compounds were tested against *C. albicans* ATCC -885-653 and two of compounds were only tested against clinically isolated *P. aeruginosa*, which were resistant to 7 antibiotics (Cephotaxime, Cefoperazone, Ceftazidime, Ceftriaxone, Ceftizoxime, Cefepime, Aztreonam) and sensitive to 4 antibiotics (Ciprofloxacin, Enoxacin, Amikacin, Azlocillin).

From the obtained result, it was clear that two from five compounds possess strong activity (MIC 25 µg/ml) against *C. albicans* as compared to standard (Rivanol). Against clinically isolated *P. aeruginosa*, the two investigated compounds showed strong activity with MIC of 50µg/ml, whereas rivanol was inactive at this concentration.

Antimalarial activity. The chloroquine sensitive *P.falciparum* isolated from Yemeni patients was continuously cultured following the protocol of Trager and Jensen. Quantitative assessment of anti-plasmodial activity *in vitro* was undertaken by means of the Desjadins et al. IC<sub>50</sub> IC<sub>90</sub> IC<sub>99</sub> values were determined graphically by plotting the concentration versus percentage of inhibition. As observed from the obtained results, five of compounds showed the highest potency among the compounds screened, with IC<sub>50</sub> values less than was observed for chloroquine. From the presented data it was found that combination of the acids with chloroquine was critical for increasing the antimalarial activity of chloroquine.

As a conclusion, eleven new compounds were synthesized and their structures were characterized.

It was established that combination of benzensulphohydrazidooxalyl- arensulphonylox-amoylamino acids and benzensulphohydrazido- aresulphamidoxamic acid with chloroquine and rivanol was important for improving the antimalarial and antimicrobial activity of chloroquine and rivanol, respectively. This new effect may be due to good penetration of the new salts into microorganisms, or to assistance of new mechanism of action.

Screening of the *in vitro* antimicrobial and antimalarial activity of the investigated compounds has evidenced that some of them may be novel and promising antimicrobial and antimalarial candidates.

# SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF NOVEL 3-AMINO ACID-4-THIAZOLIDINONE DERIVATIVES

Slepikas L., Salys J., Zevzikoviene A., Tarasevicius E.

Pharmacy Faculty, Department of Drug Chemistry, Kaunas University of Medicine, Lithuania

**Aims:** It is well known that many compounds bearing 4-thiazolidinone structure have been reported to have antimicrobial activity and some of these 4-thiazolidinone compounds are found to be associated with others therapeutic activities. Based on our experience in the synthesis of 5-substituted-4-thiazolidinone with antimicrobial effect, we developed a new series of compounds, some 4-thiazolidinone N substituted with amino acids.

**Methods:** The new compounds from this series, 4-thiazolidinone N-amino acid amides, were prepared in four step synthesis, as following. The first synthesis consist amino acid (glycine,  $\alpha$ -alanine,  $\beta$ -alanine, valine, leucine, methionine, tryptophan) conversation to amino acid dithiocarbamate with carbon disulfide and potassium hydroxide at room temperature overnight. In the second phase amino acid dithiocarbamate is cyclized to 4-thiazolidinone ring with the amino acid at position 3 boiling with 2N hydrochloric acid for few hours. Then the condensation 4-thiazolidinone with aldehydes in boiling acetic acid with ammonium acetate for few hours results 5-ariliden-4-thiazolidinone-N-amino acid derivatives. The final stage consists in the new amidic structure compounds synthesis reacting 5-ariliden-4-thiazolidinone N-amino acid derivatives with amines using standard coupling procedure with N,N'-dicyclohexylcarbodiimide for peptide bond formation.

**Results:**

Using the aforementioned synthesis route we synthesized 5-ariliden-4-thiazolidinone-N-amino acid amides derivatives. All synthesized compounds were characterized by their physico-chemical properties; their chemical structure and purity were confirmed by means of elemental analysis, HPLC, IR, MS, NMR spectral studies.

All the compounds of the 5-ariliden-4-thiazolidinone-N-amino acid series entered for screening for their *in vitro* antibacterial activity against Mycobacterium tuberculosis H37Rv strain (ATCC 27294) using Microplate Alamar Blue Assay susceptibility test. The results expressed as MIC (minimum inhibitory concentration) in  $\mu\text{g/mL}$ ., several compounds (5-ariliden-4-thiazolidinone-N-leucine amide, 5-ariliden-4-thiazolidinone-N-valine amide and 5-ariliden-4-thiazolidinone-N-tryptophan amide derivatives) were found to have MIC values less than  $1\mu\text{g/mL}$  and other compounds have MIC values 1-10 $\mu\text{g/mL}$ .

**Conclusion:**

This paper disclosed synthesis novel 5-ariliden-4-thiazolidinone-N-amino acid amides derivatives. Compounds characterized by their physical constants, elemental and spectral analyses (IR,MS,NMR) and were tested *in vitro* against Mycobacterium tuberculosis.

**References:**

4-Thiazolidinones: Novel Inhibitors of the Bacterial Enzyme MurB: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 715-717.

Novel Inhibitors of an Emerging Target in Mycobacterium tuberculosis; Substituted Thiazolidinones as Inhibitors of TDP-rhamnose Synthesis: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 3227–3230.

A New Antituberculosis Drug that Selectively Kills Nonmultiplying Mycobacterium tuberculosis: *Cell Host & Microbe* 3, March 2008.

Selective Killing of Nonreplicating Mycobacteria: *Cell Host & Microbe* 3, 137–145, March 2008.

# ДОСЛІДЖЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СІРКОВМІСНИХ ХІНАЗОЛІНІВ

Авраменко А.І., Нікітін В.О., Коваленко С.І., Пряхін О.Р.

Запорізький державний медичний університет

Проблематика сучасного наукового пошуку в напрямку створення нових ефективних препаратів включає в себе не тільки синтез елементів комбінаторних бібліотек та визначення сили біологічної дії, а й всебічне вивчення критеріїв, що обумовлюють їх фізичні, хімічні та фармакологічні властивості.

Знання критеріїв відбору та, особливо, математичне визначення факторів, що впливають на досліджувану якість надає змогу передбачувати властивості елементів віртуальних комбінаторних бібліотек, що є привабливим як з економічної точки зору, так і в теоретичній площині.

Предметом наших досліджень є сірковмісні хіназоліни, що розглядаються в якості перспективних для пошуку антиоксидантних агентів з антиоксидантним механізмом дії. В якості дескрипторів нами було обрано як розрахункові параметри квантової та класичної механіки, так і фармако-кінетичні фактори (ліпофільність, константи іонізації та комплексоутворення, окисно-відновний потенціал), що вивчались експериментально та порівнювались із розрахованими величинами. Продовжуючи ці дослідження цікавим було визначити потенціал півхвилі з огляду на очікуваний антиоксидантний механізм дії досліджуваних сполук.

Існує певний зв'язок між будовою молекули та її здатністю до електрохімічного перетворення. Електрохімічний процес може локалізуватися на окремій функціональній групі, якщо вона не споріднена з іншими або зачіпати систему кон'югованих зв'язків у цілому.

Суттєвим є наявність у молекулі крім електроактивних й інших груп, які не приймають участі у процесі, але своїм електронним або стеричним ефектом впливають на електрохімічний процес. Легкість, з якою проходить електровідновлення або електроокиснення молекули, визначається розподілом електронної густини, а чисельною характеристикою її служить значення потенціалу півхвилі, який є якісною характеристикою сполуки і залежить від її природи та середовища, в якому проводилося визначення.

Метод полярографії дозволяє уникнути труднощі з розчинністю, використовуючи неводні або змішані розчинники, які за останні роки набули широкого застосування у електрохімічних дослідах і дозволили вивчати реакції анодного окиснення сірковмісних сполук. Анодне окиснення похідних 4-(3Н)хіназолінтіону проводили у межах потенціалу від 0 до 1,5 В. Поляризаційні криві в координатах сила струму  $I$  – потенціал  $E$  характеризували потенціал півхвилі  $E_{1/2}$ , а також геометрію та вплив замісників.

В роботі було досліджено зв'язок між потенціалом півхвилі досліджуваних сполук та їх структурними характеристиками, одержаними на основі квантово-хімічних розрахунків.

Дослідження кореляцій між значеннями параметрів сірковмісних хіназолінів та їх здатністю до анодного окиснення виявило, що для них спостерігаються досить схожі тенденції залежності.

Для всіх сполук відмічено зворотну залежність від енергії напруження кутів – Angle, енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) та пряма залежність від хімічного потенціалу, енергетичної щільності.

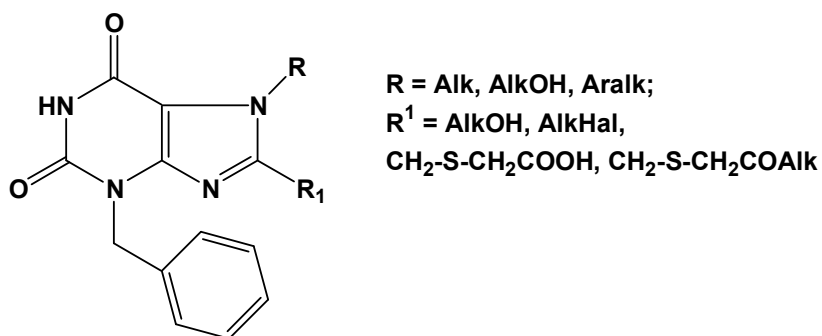
## СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПОХІДНИХ 3-БЕНЗИЛКСАНТИНУ

Александрова К.В., Левіч С.В., Шкода О.С., Дячков М.В., Біленький С.А.  
Запорізький державний медичний університет

Одним з пріоритетних завдань сучасної хімічної науки є синтез біологічно активних сполук, потенційних лікарських засобів. У зв'язку з цим є актуальним напрямком модифікації молекул природних гетероциклів, а саме похідних пурину, ксантину та ін.

Відомо, що похідні метильованих ксантинів (3-метилксантин, теофілін, теобромін) виявляють різноманітну біологічну дію, значний ряд сполук використовується в практичній медицині в якості лікарських препаратів серцево-судинної, бронхолітичної, діуретичної дії (компламін, трентал, дипрофілін, етофілін та інші). В цьому аспекті похідні 3-бензилксантину практично не вивчені, хоча вони є структурними аналогами відповідних похідних 3-метилксантину.

З метою вивчення хімічних та біологічних властивостей 3-бензилксантину нами було синтезовано ряд 7,8-дизаміщених 3-бензилксантинів загальної формули:



Вихідні 8-алкіл-, гідроксиалкіл-, тіоалкіл-3-бензилксантини отримані взаємодією 1-бензил-5,6-діаміноурацилу з відповідними кислотами. Нами були вивчені реакції відповідних 8-заміщених 3-бензилксантинів з алкілюючими реагентами. На основі даних ПМР-спектроскопії встановлено, що взаємодія 8-алкіл-, гідроксиалкілксантинів з галогеноспиртами, галогенкетонами або галогеноестерами перебігає виключно по атому Нітрогену в положенні 7.

Для 8-тіоалкільного похідного взаємодія відбувається по більш нуклеофільному атому Сульфуру. Це дозволило синтезувати ряд невідомих похідних 3-бензилксантиніл-8-метилтіоалканових кислот — зручних синтонів для подальшої хімічної модифікації молекули.

Будова синтезованих сполук доведена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, індивідуальність підтверджена методами тонкошарової хроматографії.

Вивчення біологічних властивостей отриманих сполук показало, що вони відносяться до IV класу токсичності та виявляють виразну антиоксидантну дію. Були встановлені певні закономірності залежності біологічної дії від будови.

Первинний фармакологічний скринінг підтвердив перспективність пошуку речовин з антиоксидантною активністю серед похідних 3-бензилксантину.

Дослідження в даній сфері продовжуються.

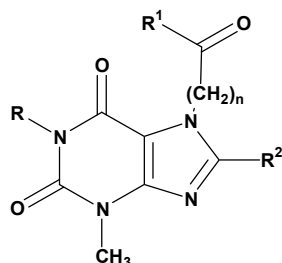


## СИНТЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ КСАНТИНІЛ-7-АЛКАНОВИХ КИСЛОТ

Александрова К.В., Юрченко Д.М., Романенко М.І., Самура Б.А., Таран А.В., Білоконь Л.Є.  
Запорізький державний медичний університет  
Національний фармацевтичний університет

Як свідчать дані літератури, похідні ксантину, які містять у бічному ланцюзі карбоксигрупу або її функціональні похідні (солі, естери, амід), виявляють виразну гіпотензивну, антихолінергічну, жовчогінну, кардіотонічну, антигістамінну, діуретичну та інші дії. В сучасній фармацевтичній практиці відчувається нестача оригінальних, малотоксичних та ефективних препаратів зазначеної дії. Отже, пошук біоактивних сполук серед похідних ксантин-7-алканових кислот є актуальним та перспективним напрямом.

Метою даного дослідження є розробка нових методів синтезу естерів та амідів ксантин-7-алканових кислот – потенційних лікарських засобів діуретичної дії, вивчення їх фізико-хімічних властивостей та біологічної активності. Загальна формула нових похідних ксантин-7-алканових кислот:



R = H, CH<sub>3</sub>; n = 1, 2

R<sup>1</sup> = OH, Oalk; NH<sub>2</sub>; NH-alk; NH-NH<sub>2</sub>; NHC(=O)R<sup>3</sup>

R<sup>2</sup> = H, Br, NH<sub>2</sub>, NHalk, NHalkhetaryl; cycloalkylamino;  
NHNH<sub>2</sub>; NHC(=O)R<sup>3</sup>

Вихідні естери були отримані взаємодією натрієвих або калієвих солей 3-метилксантину, теофіліну або їх 8-бромопохідних з галогенестерами оцтової кислоти в диметилформаміді. Вивчення реакцій естерів з первинними та вторинними амінами показало, що, в залежності від будови естерів, кількості аміну та розчинника, можуть утворюватися аміноаміди-, амід ксантин-7-алканових кислот або 8-аміноксантин-7-алканові кислоти. Останні також отримані взаємодією ксантин-7-алканових кислот з амінами або лужним гідролізом відповідних аміноамідів. Будова синтезованих сполук доведена даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

Проводилось вивчення біологічних властивостей синтезованих речовин. Гостра токсичність (ЛД<sub>50</sub>) була вивчена за методом Кербера, діуретична дія – за методом Берхіна Є. Б. Експериментальним шляхом визначено, що отримані сполуки відносяться до IV класу токсичності та виявляють виразну діуретичну дію, а деякі з них навіть перевершують еталони порівняння. В якості еталонів порівняння використовували гідрохлортіазид та фуросемід у загально прийнятій концентрації.

Аналіз результатів первинного фармакологічного скринінгу дав можливість встановити певні закономірності залежності біологічної дії від будови молекули та визначити найбільш перспективні напрями пошуку ефективних діуретиків в даному ряду.

Дослідження у вказаній галузі продовжуються.

## БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-R-ТІО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-С]ХІНАЗОЛІНІВ

Антипенко Л.М., Карпенко О.В., Коваленко С.І.

Запорізький державний медичний університет

Протягом останнього десятиріччя інвестиції фармацевтичної промисловості у розробку лікарських речовин значно вплинули на розвиток комбінаторної хімії та вискоєфективного скринінгу. Останній, зазвичай, включає обробку приблизно мільйона сполук з метою визначення найактивніших речовин-лідерів, а комбінаторна хімія слугує постачальником сполук для цього пошуку. В той же час майже всі нові лікарські засоби були отримані шляхом спрямованого синтезу. За статистикою, кожен другий препарат є аналогом, що свідчить про глибокий аналіз бібліотек вже існуючих сполук та їх фармакологічної дії.

Нами було обрано заміщені 2-тіо-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну, бо по атому сірки модифіковано досить невелику кількість похідних, а серед досліджених [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів було знайдено сполуки, що проявляють різнобічну біологічну активність: аффінітет до бенздіазепинових та глутаматових рецепторів, антибактеріальну дію проти *Staphylococcus aureus*, *S. marcescens*, *S. albus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* та протигрибкову активність проти *Candida albicans*, *Aspergillus niger* тощо. Тому дослідження фармакологічної дії нових синтезованих S-заміщених даної конденсованої гетероциклічної системи представляло безсумнівний інтерес.

Передусім токсичність отриманих речовин була оцінена за допомогою інгібування біоломінісценції морських бактерій *Photobacterium leiognathi* Sh1. Більшість сполук показали незначний вплив на інтенсивність біоломінісценції. Найбільш цитотоксичними виявились спирти 39, 50, фенацили 48, 40, 27, аміді оцтової -15, 106, 44, та  $\alpha$ -пропіонової 79 кислоти (Рис. 1).

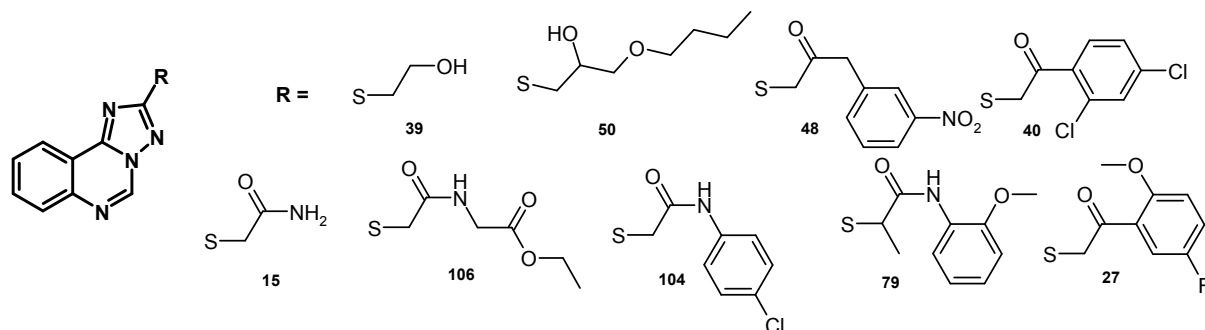


Рис. 1.

Сполуки, що потенціювали інтенсивність біоломінісценції до 10 разів у концентрації 0,025 мг/мл, було відібрано для вивчення антиоксидантної та антирадикальної активності. У всіх досліджуваних концентраціях ( $10^{-6}$  -  $10^{-9}$  ммоль/л) на моделях інгібування супероксид радикалу, ферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення, а також при неферментативному ініціюванні *in vitro* у концентрації  $10^{-6}$  ммоль/л, синтезовані кислоти 1, 2, 5 та 16 перевищували еталони порівняння за силою дії (Рис. 2).

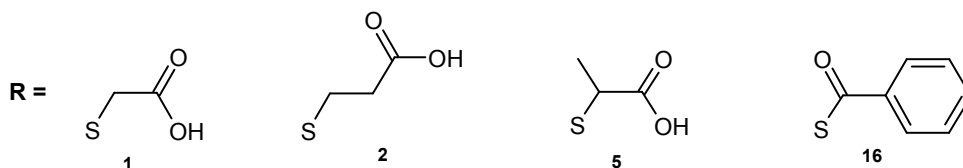
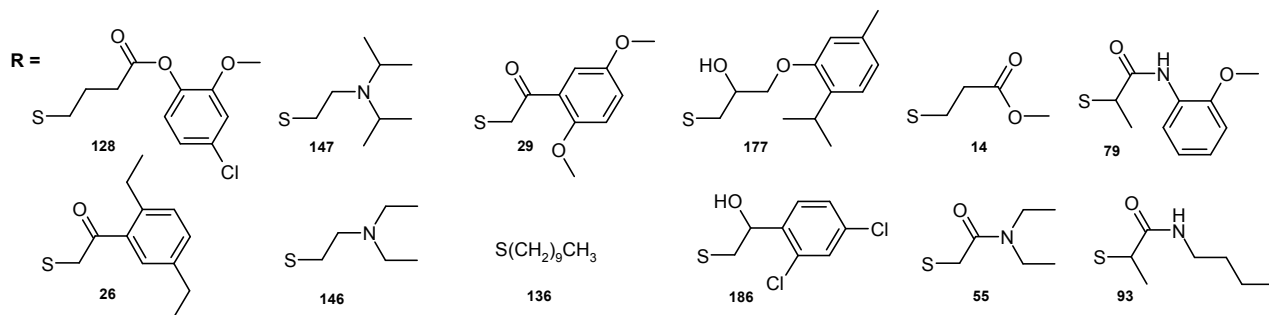


Рис. 2.

Із 95 досліджених сполук тільки 33 виявили протимікробну дію. Так, у концентрації 5 мг/мл найбільша кількість речовин проявила п

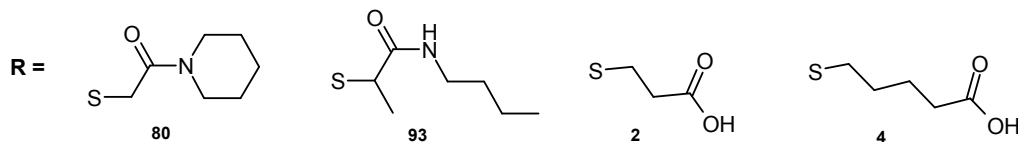
ротигрибкову активність проти *Aspergillus niger*, з яких найактивнішими були амід  $\alpha$ -пропіонової кислоти 79, 93 та діетиламід оцтової кислоти 55. Поміж речовин, що інгібували ріст *Mycobacterium luteum* активнішими були спирти 177, 186, проти *Candida tenuis* – метиловий ефір  $\beta$ -пропіонової кислоти 14. Сильнішу антибактеріальну активність продемонстрували ефір бутанової кислоти 128, фенацили 26 та 29, алкіламіноалкіли 147 та 146, алкіл 136 проти *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* відповідно (Рис. 3). Зменшення концентрації досліджуваних сполук до 1 мг/мл приводило до зміни спектру дії.

Рис. 3.



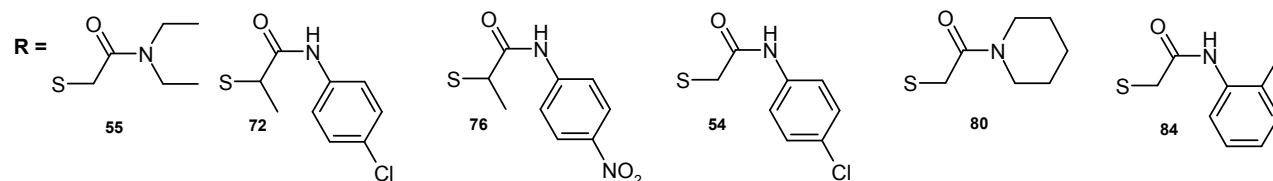
Для дослідження рістрегулюючого впливу синтезованих сполук на корені *Cucumis sativus L.* було відібрано речовини, що проявили високі антиоксидантні або протимікробні властивості. Найбільше сприяли росту кислоти 2 та 4. Амід оцтової та  $\alpha$ -пропіонової кислот, показали інгібуючі властивості. Цікаво, що речовини краще стимулювали ріст коренів у найменших концентраціях 0,001-0,01 мг/мл (Рис. 4).

Рис. 4.



Синтезовані сполуки були вивчені, 16 із них проявили протиракову активність. Серед них кращі показники проявили амід 54 затримуючи ріст лінії НОР-62 дрібноклітинного раку легень на 96,7 % та амід 55 - на 77% (Рис. 5).

Рис. 5.



Підсумовуючи результати біологічних досліджень, можна зробити висновок, що ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілтію)оцтова,  $\alpha$ -,  $\beta$ -пропіонової кислоти та діетиламід оцтової кислоти цієї гетероциклічної конденсованої системи проявили високу антирадикальну, антиоксидантну, протигрибкову, протипухлинну та рістрегулюючу дію. Важливо відмітити, що зазначені активності залежали від концентрації досліджуваних речовин.

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 6-ЗАМІЩЕНИХ 3-R-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО- [2,3-C]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ

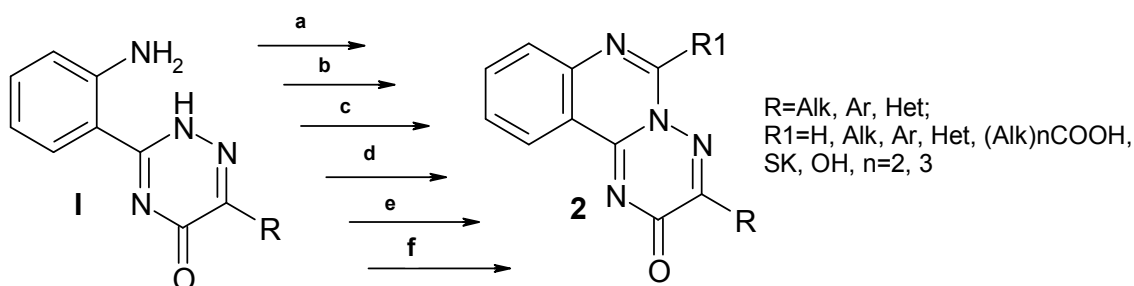
Берест Г.Г., Скорина Д.Ю., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І., \*Маринич Л.І.,  
\*Чорноіван Н.І., \*Саєнко А.В., \*Джигалюк О.В., \*Степанюк Г.І., Синяк Р.С.  
Запорізький державний медичний університет,  
\*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

6-Заміщені [1,2,4]триазинохіназоліни – маловідома група біологічно активних речовин які здатні потенціювати дію барбітуратів, проявляти антидепресивну активність, анорексигенні властивості. Цікавою їх особливістю, окрім впливу на ЦНС, є бронхолітична, проти-запальна та анальгетична дія.

Враховуючи зазначене та високу практичну значимість триазинохіназолінів, розробка нових і зручних методів їх синтезу, дослідження фізико-хімічних і біологічних властивостей є актуальною задачею сучасної хімії, фармації та медицини.

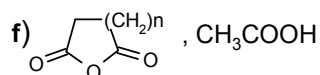
Аналіз підходів щодо формування триазинохіназолінів показав, що одним з переважних субстратів їх синтезу є 6-R-3-(2-амінофеніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-они (**1**). Вихідні сполуки (**1**), як 1,5-NCCCN-бінуклеофіли, можуть вступати в реакції [5+1]-циклоконденсації з різноманітними електрофілами.

Результати досліджень показали, що взаємодія вихідних сполук (**1**) з електрофілами (алкілортоформіати, хлорангідриди та ангідриди карбонових кислот, ангідриди дикарбонових кислот, сірковуглець, калію етилксантогенат, N,N-карбонілдіімідазол) приводить до утворення [1,2,4]триазино[с]хіназолінів (**2**). Проведеним комплексом фізико-хімічних методів (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-, хромато-мас-, мас-спектри, рентгеноструктурний аналіз) однозначно доведена будова синтезованих сполук і встановлено, що результатом реакції [5+1]-циклоконденсації є 6-заміщені 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**2**).



a) CH(OR)<sub>3</sub>; b) RCOCl, CH<sub>3</sub>COONa, CH<sub>3</sub>COOH or (RCO)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>COOH;

c) CS<sub>2</sub>, KOH, EtOH; d) KSC(S)OAlk, i-PrOH; e) CDI, DMF or dioxane;



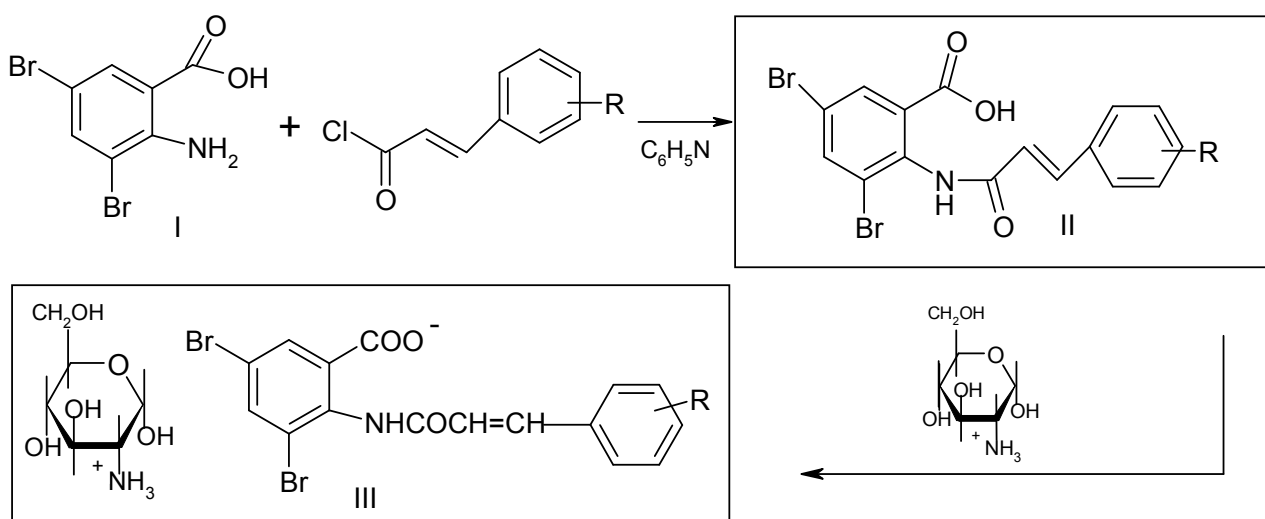
Проведений фармакологічний скринінг на церебропротекторну, антигіпоксичну, вазодилаторну, протизапальну, анальгетичну активність дозволив виявити ряд перспективних сполук. Із зазначених на схемі похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну в найбільшій мірі захисна дія на ішемізований мозок, позитивний вплив на гемодинаміку мозкового кровообігу, протизапальна та анальгетична активність відмічена у (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх похідних.

# СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ 3,5-ДИБРОМО-2-[3-(R-ФЕНІЛ)-АКРИЛОЇЛАМІНО]-БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ З D-(+)-ГЛЮКОЗАМІНОМ

Близнюк О.А., Ісаєв С.Г., Жегунова Г.П., Чикіна О.Л.  
Національний фармацевтичний університет

Протизапальні, анальгетичні, жовчогінні, діуретичні та протигрибкові засоби знайшли широке застосування в медичній практиці, особливо при лікуванні інфекційних захворювань. Але слід зазначити, що найчастіше запальні та інфекційні хвороби доповнюють одна одну або ускладнені побічними негативними процесами, такими як набряк та больовий синдром. Тому розробка нових лікарських засобів з багатоспрямованою дією та з мінімальними побічними ефектами є актуальною проблемою сучасної медицини.

Метою нашої роботи є пошук нових біологічно активних сполук, в яких поєднано три фармакофора – фрагменти дибромоантранілової, заміщеної коричної кислот та D-(+)-глюкозаміну. Синтез заміщених 3,5-дибромо-2-[3-(R-феніл)-акрилоїламіно]-бензойних кислот (II) здійснювали шляхом взаємодії хлорангідридів коричних кислот з 3,5-дибромоантраніловою кислотою в середовищі сухого діоксану в присутності піридину:



З метою встановлення зв'язку між структурою та рівнем фармакологічної активності здійснено синтез водорозчинних солей 3,5-дибромо-2-[3-(R-феніл)-акрилоїламіно]-бензойних кислот (III) шляхом взаємодії кислот (II) з основою глюкозаміну, одержаного дією на гідрохлорид D-глюкозаміну еквімолекулярної кількості металічного натрію в розчині метанолу.

Отримані сполуки протестовані за наступними видами активності: протизапальною (на моделі карагенінового набряку у білих лабораторних мишей 18-22 г), анальгетичною (на моделі «гарячої пластинки» на білих щурах 188-220 г), діуретичною, жовчогінною, протигрибковою. Визначена їх гостра токсичність при внутрішньочеревному уведенні.

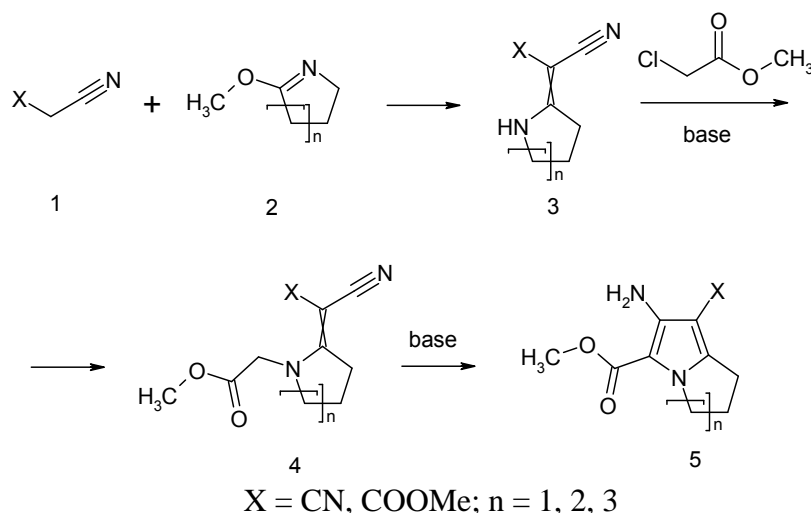
За результатами дослідження можливо зробити наступні узагальнення: отримані нові сполуки виявляють виражену протизапальну, анальгетичну, діуретичну, жовчогінну, протигрибкову активності при низькій токсичності ( $DL_{50} > 5000$  мг/кг).

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРО-1H-ПИРРОЛИЗИН-6-АМИНОВ И ИХ ГОМОЛОГОВ

Бондаренко А.Б., Гревцов А.Ю., Коваленко С.Н., Черных В.П.  
Национальный фармацевтический университет

В ходе данной работы получены не описанные ранее в литературе производные пирролов, конденсированные с насыщенными циклами.

Нами разработаны методы синтеза производных 2,3-дигидро-1H-пирролизин-6-аминов и их гомологов.



Первой стадией синтеза является присоединение циклических иминоэфиров (2) к метиленактивным нитрилам (1). В результате взаимодействия образуются соответствующие циклические енамины (3) в виде смесей *цис*- и *транс*- изомеров с выходами 75 – 85%. Нами установлено, что при одной и той же температуре время реакции увеличивается при увеличении числа атомов *n* в циклических иминоэфирах (2). Это, по-видимому, связано с пространственными затруднениями при переходе от пятичленного цикла к семичленному.

Алкилирование енаминов (3) метиловым эфиром хлоруксусной кислоты осуществлялось в присутствии оснований в среде диоксана. В зависимости от применяемого основания возможно выделение как алкилированных продуктов (4), так и 2,3-дигидро-1H-пирролизинов и их гомологов (5). Так, при применении в качестве основания карбоната натрия (для X = CN) были выделены исключительно метил 6-амино-7-циано-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-кабоксилат и его гомологи (5) (X = CN), а при использовании DBU – соответствующие циклические енамины (4). В случае, когда X = COOMe, алкилирование удалось провести только с предварительным образованием натриевой соли соответствующего енамина (3) с гидридом натрия. При этом были выделены либо смесь продуктов алкилирования (4) и соответствующих продуктов циклизации (5), если реакция проводилась при комнатной температуре, либо чистый диметил 6-амино-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5,7-дикабоксилат и его гомологи (5) (X = COOMe), если реакционная смесь после алкилирования нагревалась. Выходы составили 65 – 70%.

Структура полученных соединений подтверждена методом ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

## БИОТРАНСФОРМАЦІЯ АНТРАХІНОНІВ ПІД ДІЄЮ

### *SACCHAROTHRIX ESPANAENSIS*

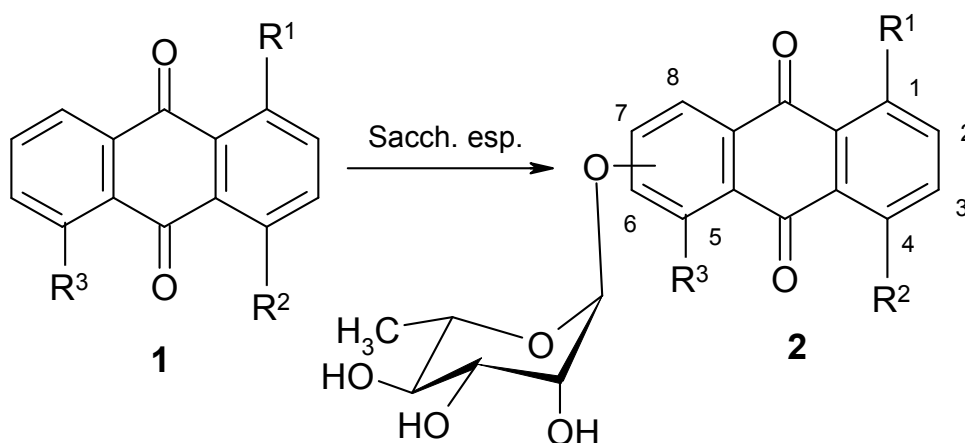
Бондарчук О.П.<sup>1</sup>, Винницька Р.Б.<sup>1</sup>, Лужецька М.Ю.<sup>2</sup>, Бехтольд А.<sup>2</sup>,  
Марінцова Н.Г.<sup>1</sup>, Новіков В.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут хімії та хімічних технологій, Національний університет «Львівська політехніка»,

<sup>2</sup> Інститут фармацевтичної біології, Університет Альберта-Людвіга, Фрайбург, Німеччина

Антибіотики-глікозиди широко використовуються у медичній практиці як хіміотерапевтичні засоби з широким спектром дії. Цікавою групою серед них є антибіотики антрахінонового ряду, які застосовують для лікування злоякісних новоутворень. Наприклад, це рубоміцину гідрохлорид, адриаміцин, карміноміцин, лавандоміцин А.

Продовжуючи дослідження біотрансформації антрахінонів з метою створення нових протираккових засобів нами розроблений біосинтетичний шлях введення глікозидного фрагменту до зазначеної молекули (1). Вихідний антрахінон (1) розчиняли у DMSO (25 мг/мл) і додавали до культуральної рідини *Saccharothrix espanaensis*, витримували 7 діб. Культуру мікроорганізмів відфільтровували, сполуки (2) із культуральної рідини екстрагували етилацетатом.



Після видалення розчинника, сполуки (2) розчиняли в метанолі і аналізували методами УФ-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії. З отриманих результатів однозначно можна константувати факт утворення глікозидного похідного (2), про що свідчить збільшення молекулярної маси новоутворених продуктів на масу глікозидного залишку. Вихід глікозидантрахінонів (2) знаходиться у широких межах і залежить від природи замісників у вихідній сполуці. Наприклад, для антрахінону в якому  $R^1 = \text{NH}_2$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ,  $R^3 = \text{H}$  вихід складає 3,8%, а для антрахінону в якому  $R^1 = R^2 = \text{OH}$ ,  $R^3 = \text{H}$  - 98,9%.

Попередній біологічний скринінг показав, що всі одержані сполуки проявляють протипухлинну активність.

**АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ  
2-АРИЛ-2,3-ДИГІДРО-4Н-[1,3]ТІАЗИНО[3,2-*a*]БЕНЗІМІДАЗОЛ-4-ОНІВ  
ТА ЇХ ПОХІДНИХ**

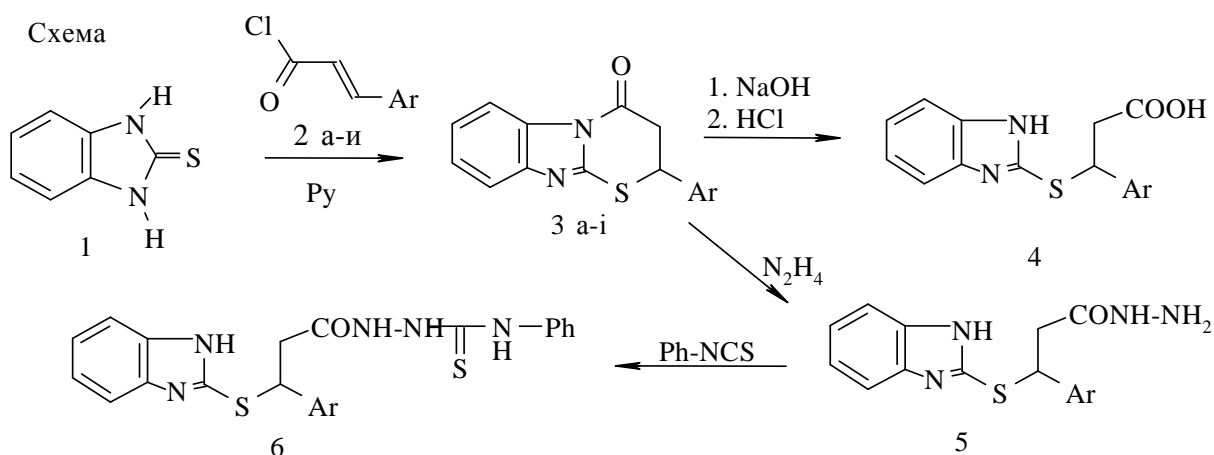
Брицун В.М., Майборода О.І. \*

Інститут органічної хімії НАН України,

\*Київський національний університет технологій та дизайну

Похідним 1,3-тіазину притаманні різноманітні види біологічної активності. Вони можуть використовуватися як пестицидні препарати і лікарські (протисудомні, анальгетичні, протипухлинні та антибактеріальні) засоби. В зв'язку з цим пошук нових методів синтезу і дослідження фізіологічної активності конденсованих гетероциклів, які містять 1,3-тіазинове кільце, є перспективним напрямком в сучасній органічній хімії та фармації.

Розроблено загальний метод синтезу 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-*a*]бензімідазол-4-онів **3a-i**, який полягає у взаємодії 2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-2-тіону **1** з 3-арил-(гетерил)-2-пропеніолхлоридами (**2a-i**) в суміші бензол-піридин:



**2, 3** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а); 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (д);

3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (е); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (є); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж); 3,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (з); 2-тієніл (і);

**4,5,6** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Досліджені антимікробні та антигрибкові властивості синтезованих сполук **3a-i** (схема). Антимікробна дія вивчалась по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій: стафілокока золотистого (*S.aureus* ATCC 25923), кишкової та синьогнійної паличок (*E.coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853), а також по відношенню до дріжджеподібних грибів (*C. albicans* NTCC 885/653).

Отримані дані свідчать, що з 12 сполук 3 виявили значну антимікробну активність – **3з** і **3і** по відношенню до стафілококу (МПК = 2.5 мкг/мл), **3д** – по відношенню до кишкової палички (МПК = 5 мкг/мл).

Активність речовин **3з** і **3і** по відношенню до *S. aureus* за рівнем МПК близька до цефтазидиму і цефоперазону (відповідно 8 і 4 мкг/мл), а активність **3д** щодо *E.coli* - до МПК ампіциліну (2-8 мкг/мл). Жодна сполука в досліджуваних концентраціях не показала інгібуючої дії на ріст та розмноження *Ps. aeruginosa* та гриба *C. albicans*.



## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ БІС-АДДУКТУ 5-МЕТИЛУРАЦИЛУ

Вельчинська О.В., Губський Ю.І., Шарикіна Н.І., Ягупова А.С., Вільчинська В.В.  
Державний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Робота присвячена синтезу біс-аддукту 5-метилурацилу, який синтезовано на основі 5-метилурацилу і відомого інгаляційного анестетика фторотану у молярному співвідношенні 2:1, та дослідженню його протипухлинної активності.

На сьогоднішній день цілком закономірними є пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю за допомогою різних механізмів. Розвивається сучасна концепція імунотерапії пухлин. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту.

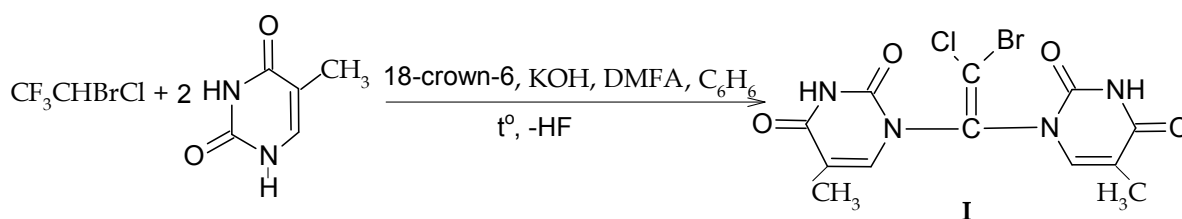
Важливою є розробка сучасних лікарських засобів, що сприяють захисту організму людини від шкідливого впливу факторів навколишнього середовища. Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот. Наявність цих речовин в організмі людини і обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму.

Вивчається також використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту.

Молекули 5(6)-заміщених урацилів та їх похідних, здатні виконувати роль елементовмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних молекул з потенційною протипухлинною активністю.

За новим препаративним методом реакцією 5-метилурацилу з фторотаном (1,1,1-трифторо-2-бромо-2-хлороетаном) синтезовано новий гетероциклічний біс-аддукт I. Реакції проведено при каталізі 18-краун-6-комплексом (схема).

Схема



Склад синтезованого біс-аддукту 5-метилурацилу підтверджено даними елементного аналізу, а його хімічну структуру – даними ІЧ- та ЯМРІН-спектрів.

Встановлено, що біс-похідне 5-метилурацилу I відноситься до малотоксичних:  $\text{LD}_{50}$  становить 515 мг/кг. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах субкапсулярного тестування встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину біс-похідного 5-метилурацилу I з відсотком гальмування 29,8% (критерій значущості  $\geq 25,0\%$  гальмування пухлинного росту).

## ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ

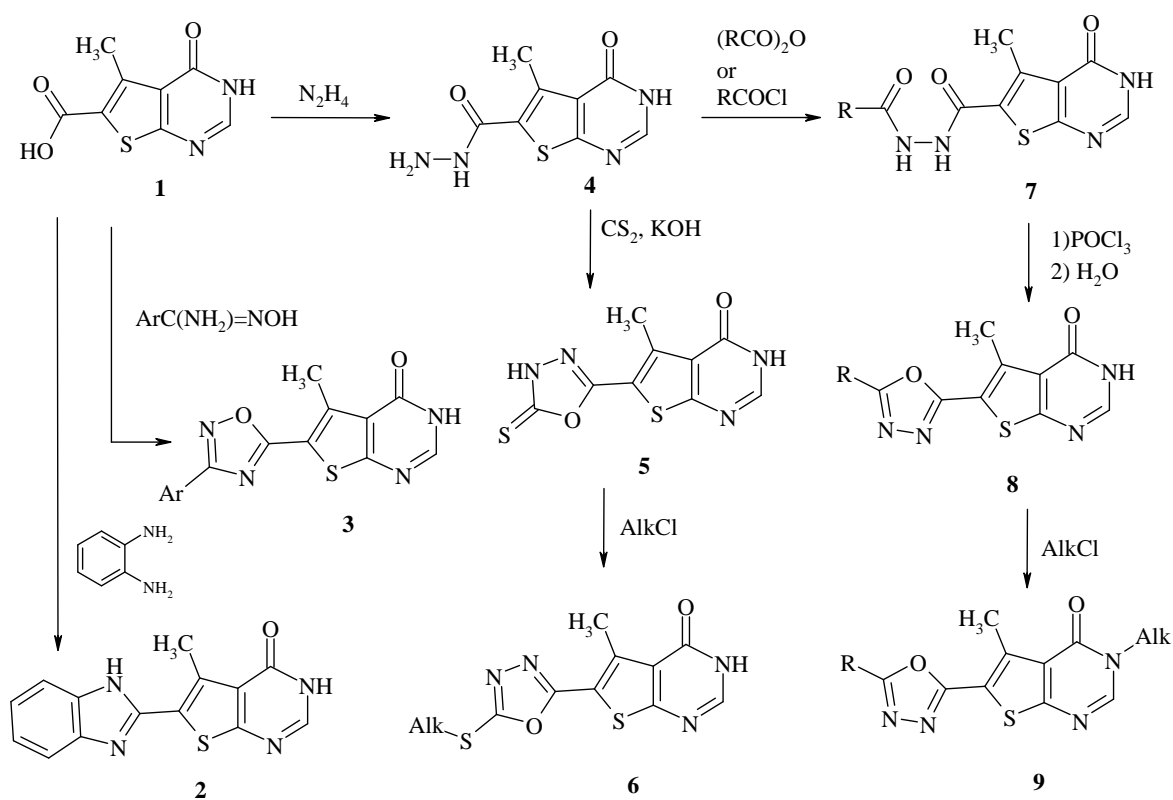
### 4-ОКСОТІЄНО[2,3-D]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

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

Національний фармацевтичний університет

Карбоксильна група є одними із найпоширеніших попередників для побудови за її участю п'ятичленних азотовмісних гетероциклів. З метою одержання нових потенційних біологічно активних речовин нами було проведено перетворення карбоксильної групи 4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин карбонової кислоти у гетероциклічні замісники (бензімідазольний, 1,2,4-оксадіазольний, 1,3,4-оксадіазольний).

Нові гетероциклічні сполуки **2** та **3** одержували безпосередньо після активації вихідної кислоти **1** за допомогою 1,1'-карбонілдіімідазолу, при додаванні до сгенерованого *in situ* імідазоліду *o*-фенілендіаміну та ариламідоксимів, відповідно.



Побудову 1,3,4-оксадіазольного гетероциклічного фрагменту здійснювали на основі гідрозиду 4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин карбонової кислоти **4**. Шляхом циклізації **4** за допомогою сірковуглецю було одержано сполуку **5**, яку далі було проалкільовано по атому Сульфуру. Задля синтезу похідних **9** вихідний гідрозид **4** спочатку було проацильовано, і вже потім проведено циклізацію продукту **7** шляхом нагрівання з хлорокисом фосфору. В результаті була отримана суміш продукту **8** та аналогічного йому 4-хлоропохідного. Для одержання індивідуальної сполуки **8** ( $R=Ph$ ), суміш, яка утворилась, нагрівали у водному солянокислому середовищі. Одержану таким чином сполуку **8** ( $R=Ph$ ) було проалкільовано в умовах ДМФА- $K_2CO_3$  з утворенням похідного **9**.

Будова одержаних сполук була підтверджена на основі даних  $^1H$ -,  $^{13}C$ -ЯМР спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та даних ІЧ-спектроскопії.

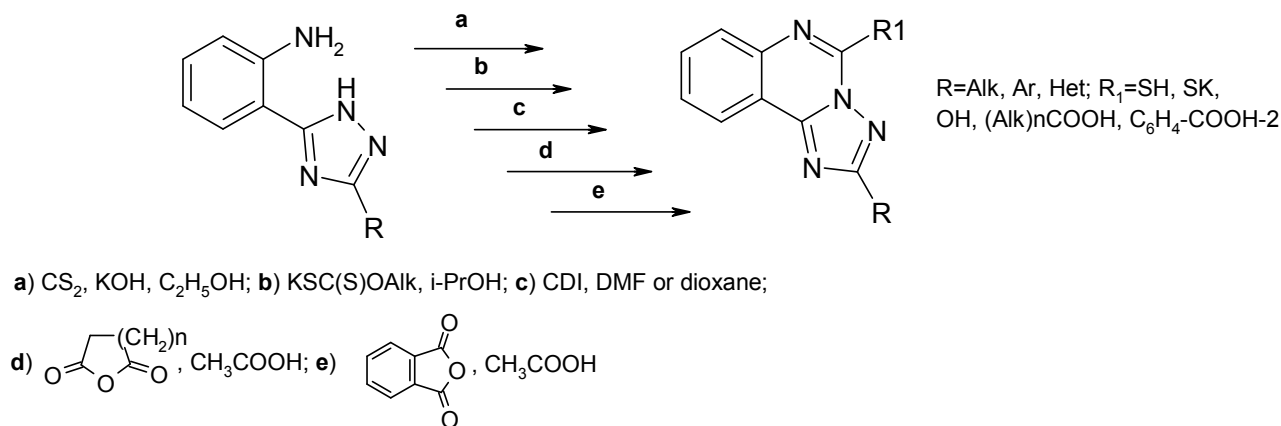
## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-ЗАМІЩЕНИХ 2-R-[1,2,4]ТРИАЗОЛО-[1,5-c]ХІНАЗОЛІНУ

Волошина В.О., Коваленко С.І., Сапегін І.Д., Литвиненко М.О., Білий А.К., Берест Г.Г.  
Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгіївського,  
Запорізький державний медичний університет

Анелюванню триазольного циклу до хіназолінового фрагмента з утворенням 1,2,4-триазолохіназолінів присвячено цілий ряд робіт. Аналіз підходів щодо їх синтезу показав, що основними 1,4-NNCN-бінуклеофілами які використовуються у гетероциклізаціях є 2-R-4-гідразинохіназоліни та 4-імінохіназолін-3(4H)-аміни, тоді як [2-(3-R-[1,2,4]триазол-5-іл)-феніл]аміни (**1**), як класичні 1,5-NCCCN-бінуклеофіли практично не досліджені. Тим більш, що зазначені сполуки можуть бути використані для формування маловідомих 5-заміщених 3-R-1,2,4-триазоло[1,5-c]-хіназолінів (**2**), серед яких виявлені ефективні нейропротектори.

Враховуючи високу практичну значимість [2-(3-R-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів (**1**), встановлення напрямків протікання реакцій гетероциклізації з метою розробки нових і зручних методів синтезу 5-заміщених 3-R-[1,2,4]триазоло[1,5-c]-хіназоліну, дослідження фізико-хімічних властивостей та антигіпоксичної дії синтезованих сполук є актуальною задачею сучасної органічної та фармацевтичної хімії.

Результати досліджень показали, що взаємодія [2-(3-R-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів (**1**) з електрофільними реагентами (сірковуглець, калію етилксантогенат, N,N-карбонілдіімідазол, ангідриди дикарбонових кислот) приводить до утворення 5-заміщених [1,2,4]триазоло[с]хіназоліну (**2**). За допомогою фізико-хімічних методів ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-, хроматомас-, мас-спектри, рентгеноструктурний аналіз) встановлено напрямок протікання реакції [5+1]-циклоконденсації і показано, що цільовими продуктами є 5-заміщені 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназоліни (**2**).



Дослідження на судиннорозширювальну та антигіпоксичну активність проводили на моделі антиортостатичної гіпокінезії з кутом нахилу  $45^\circ$  головою вниз. Дане дослідження носило скринінговий характер і надало можливість в подальшому для виявлених «структур-лідерів» провести моделювання молекули з метою посилення антигіпоксичної активності. Проведений експеримент виправдав наші сподівання і похідні (2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-c]-хіназолін-5-іл)алкіл(арил)карбонових кислот з високою антигіпоксичною активністю на сьогодні проходять поглиблені дослідження.

# РАЦІОНАЛЬНИЙ ДИЗАЙН «ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ» З ГРУПИ ПІРАЗОЛІНЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛІДОНІВ

Гаврилук Д.Я., Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

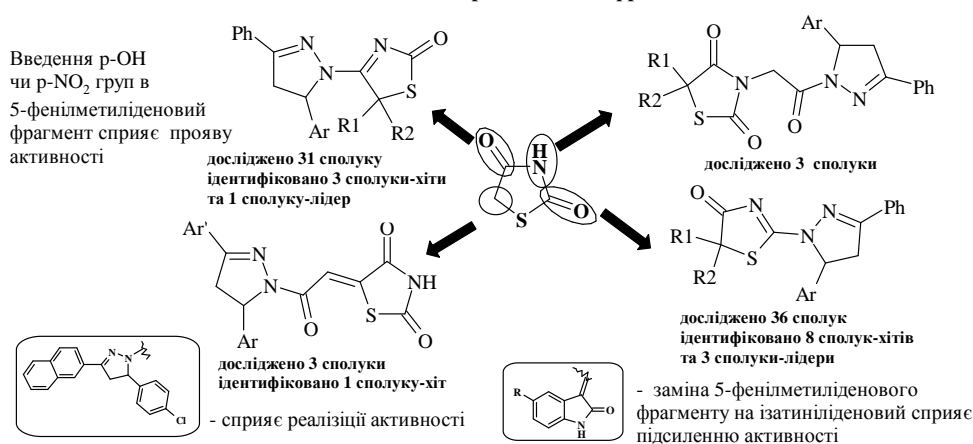
Одним із перспективних напрямків дослідження похідних 4-тіазолідонів, які проводяться на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького, є пошук нових протипухлинних агентів серед гетероциклічних систем з тіазолідиновим та діазольними (піразоліновим, піразольним) фрагментами. Потенціал наведених похідних для дизайну «лікоподібних молекул» зумовлений можливим афінитетом до таких біомішеней як антиапоптичні протеїни сімейства Bcl-2, тирозинфосфатаза немембранного протеїну, циклінзалежна кіназа, сфінгозинкіназа, хітшовий протеїн, тощо. Тому метою нашої роботи були SAR-аналіз, докінгові дослідження піразолінзаміщених тіазолідонів, які проявили високу протипухлинну активність *in vitro*, та встановлення кількісних параметрів кореляції «структура – дія».

З метою пошуку нових протипухлинних агентів серед похідних тіазолідонів ми здійснили хімічну модифікацію по 2, 3, 4 та 5 положеннях базового гетероциклу. Використовуючи реакції амінолізу чи [2+3]-циклоконденсації, реакції Кньюенагеля та діазотування, одержано групу 2 та 4-піразолінзаміщених тіазолідонів. Синтез 3 та 5-заміщених похідних здійснено на основі реакцій N-алкілювання та ацилювання.

Фармакологічний скринінг синтезованих сполук на протиракову активність проводився в Національному Інституті Раку (NCI, США) за програмою Developmental Therapeutic Program. За результатами дослідження понад 100 речовин ідентифіковано 12 сполук-хітів з виразною протипухлинною активністю та 4 сполуки-лідери, які відібрано для *in vivo* досліджень, згідно рішення Комітету Біологічних Досліджень NCI.

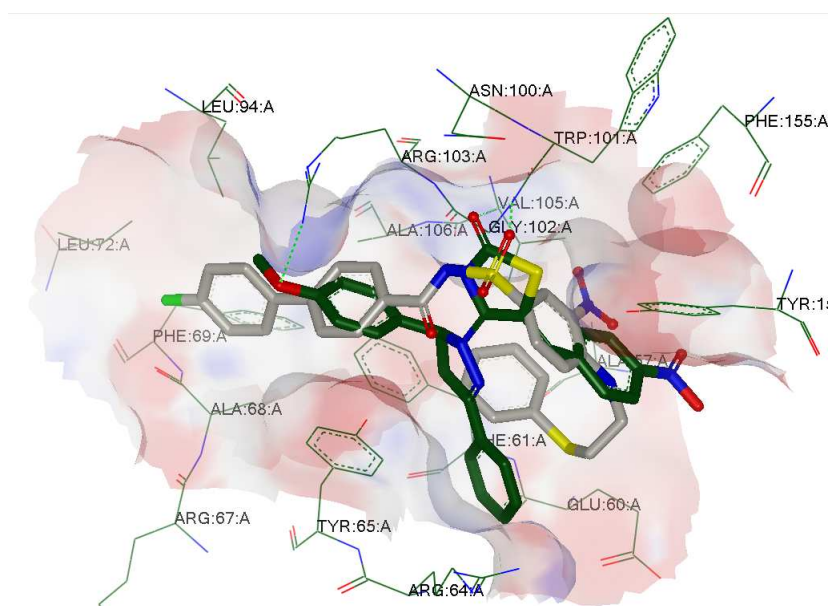
Вивчення кореляції «структура-протипухлинна активність» дозволяє констатувати, що найбільш перспективними є 2 та 4-піразолінзаміщені тіазолідони. Причому, зміна положення піразолінового фрагменту (2 чи 4) щодо тіазолідинового циклу не має значного впливу на прояв активності. Встановлено, що протипухлинна активність даних сполук залежить від будови замісника в 5 положенні тіазолідинового кільця: введення 4-гідрокси- чи 4-нітрогруп в 5-фенілметиліденовий фрагмент або заміна 5-фенілметиліденового фрагменту на ізатиніліденовий мають критичний вплив на реалізацію протипухлинного ефекту.

## Основні напрямки дизайну та SAR-аналіз 4-тіазолідонів з піразоліновим фрагментом



З метою спроби теоретичного обґрунтування потенційних біомішеней для високоактивних сполук проведено *COMPARE* аналіз з використанням web-ресурсу NCI. Проте проведені дослідження не дозволили за рахунок низьких коефіцієнтів кореляції достовірно прогнозувати механізм протиракового ефекту.

Тому потенційними біомішенями для *докінгових досліджень* обрано традиційні для 4-тіазолідонів антиапоптичні протеїни сімейства Bcl-2, тубулін та PPAR $\gamma$  рецептор. У результаті проведених докінгових досліджень одержано скорингові функції, які оцінюють якість та енергію зв'язування лігандів з молекулою біомішені. Аналіз значень скорингових функцій, одержаних для фрагменту молекули протеїну Bcl-X<sub>L</sub>, дозволяє прогнозувати наведену біомішень як одну з імовірних ланок впливу протиракових 4-(3,5-діарил-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2(5H)-онів.



QSAR-аналіз дозволив одержати ряд достовірних моделей залежності протипухлинної активності сполук від значень молекулярних дескрипторів.

Встановлено, що найбільш важливими показниками для раціонального дизайну «лікоподібних молекул» з протираковою дією в ряду 4-піразолінзаміщених тіазолонів-2 є величини зарядів на атомі Нітрогену піразолінового фрагмента та атомі Оксигену в положенні 2 тіазолонового циклу.

Проведені комплексні дослідження протиракового потенціалу піразолінзаміщених тіазолідонів дозволили створити наукову платформу для спрямованого синтезу «лікоподібних молекул» як прототипів потенційних лікарських засобів.

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С КРЕМНЕФТОРОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТОЙ

Гельмбольдт В.О.<sup>1</sup>, Ганин Э.В.<sup>2</sup>, Короева Л.В.<sup>3</sup>, Фонарь М.С.<sup>4</sup>, Ботошанский М.М.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Одесский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Одесский государственный экологический университет,

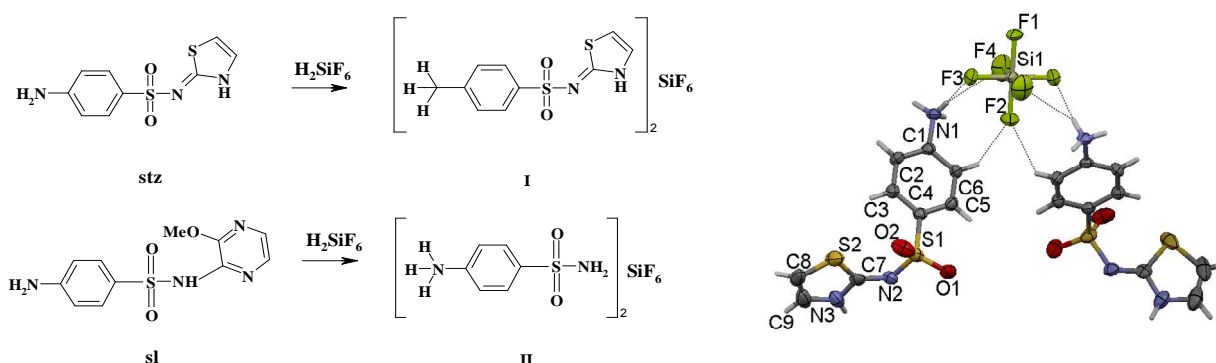
<sup>3</sup>Физико-химический институт защиты окружающей среды и человека МОН Украины  
и НАН Украины, г. Одесса,

<sup>4</sup>Институт прикладной физики АН Республики Молдова, г. Кишинев,

<sup>5</sup>Израильский технологический институт, г. Хайфа

Сульфаниламиды – группа препаратов общей формулы  $4\text{-H}_2\text{NO}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NHR}$ , широко используемых в медицинской практике и в качестве гербицидов. В последние годы химия продуктов сокристаллизации молекул сульфаниламидов с различными соединениями иной природы является предметом повышенного интереса как в контексте поиска взаимосвязи структура – свойства, так и в связи с возможностями прикладного использования таких Н-связанных ассоциатов. В продолжение исследований взаимодействия биоактивных лигандов с кремнефтороводородной кислотой (КФК) нами изучены продукты взаимодействия КФК с сульфатиазолом (**stz**) и сульфаленом (**sl**).

Выделенное из реакционного раствора КФК – **sl** –  $\text{H}_2\text{O}$  кристаллическое соединение, судя по данным элементного анализа и РСА, представляет собой гексафторосиликат состава  $(4\text{-H}_2\text{NO}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_3)_2\text{SiF}_6$  (схема, **II**). Образование комплекса **II** может рассматриваться как результат гидролитической трансформации **sl** с разрывом связи С–N в кислой среде.



Продукт реакции **stz** с КФК представляет собой гексафторосиликат сульфатиазолия (**I**), кристаллическая структура которого показана на рисунке. Центр протонирования в катионе  $[\text{stzH}]^+$  – атом N1 терминальной аминогруппы. Длины связей Si–F в анионе  $\text{SiF}_6^{2-}$  находятся в пределах 1.654(2) – 1.679(2) Е; структура **I** стабилизирована системой межионных Н-связей типа  $\text{NH}\cdots\text{F}$  и  $\text{NH}\cdots\text{N}$ . Ранее нами было показано, что в ряду гексафторосиликатов пиридиния значения растворимости солей в воде (**C**) антибатно коррелируют с параметром  $h = n/d(\text{D}\cdots\text{A})_{\text{cp}}$ , где **n** – число коротких межионных контактов (Н-связей),  $d(\text{D}\cdots\text{A})_{\text{cp}}$  – среднее расстояние донор-акцептор в структуре комплекса. Зависимость **C** от **h** имеет экспоненциальный характер. Величины растворимости соединений **I** и **II** (25 °С; 0.10, 0.06 мол %, соответственно) хорошо укладываются в указанную зависимость, отражающую уменьшение растворимости соединения с ростом числа коротких межионных Н-связей. Не исключено, что отмеченная взаимосвязь величин **C** и **h** может иметь общий характер для гексафторосиликатов с "ониевыми" катионами, имеющими ароматический характер.

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ $\gamma$ -(R-ОКСАМИДО)-БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

Георгиянц В.А., Банная Н.И., Савченко В.Н., Банный И.П.

Национальный фармацевтический университет,  
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

При оценке современных лекарственных средств основными критериями являются безопасность, эффективность и качество. Поиск новых подходов к решению проблемы целенаправленного синтеза ранее неизвестных групп биологически активных соединений и создание на их основе высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов является одной из важнейших задач современной фармацевтической науки.

Необходимость более глубокого анализа зависимости фармакологической активности от химической структуры с целью повышения эффективности биологически активных веществ предопределяет разработку новых методов целенаправленного синтеза биологически активных соединений.

Широкие исследования по синтезу биологически активных веществ на протяжении нескольких десятилетий активно проводятся в Национальном фармацевтическом университете. Объектами этих исследований являются соединения, содержащие в своей структуре фармакофоры алкильной, арильной, гетерильной, сульфамидной и сульфогидразидной природы, связанные с остатками дикарбоновых кислот.

Широкое применение в медицинской практике получила  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), которая под названием аминалон используется при сосудистой патологии головного мозга (атеросклерозе, гипертонической болезни), при недостаточности мозгового кровообращения с нарушением памяти, внимания, речи, головокружениями и головной болью. Препарат назначают при алкогольных энцефалопатиях, а также при отсталости умственного развития у детей. Существенным недостатком препарата аминалон является то, что он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

В задачу наших исследований входила разработка методов синтеза новой группы соединений  $\gamma$ -(R-оксамидо)-бутановых кислот, в молекулу которых входят такие активные фармакофоры, как бензольное кольцо, оксамидный радикал, сульфамидная группа, алкильный, арильный и гетерильный радикалы связанные с  $\gamma$ -аминомасляной кислотой.

Синтез  $\gamma$ -(R-оксамидо)-бутановых кислот осуществляли путем амидирования этиловых или метиловых эфиров замещенных оксаминовых кислот  $\gamma$ -аминобутановой кислотой в присутствии щелочи при комнатной температуре. Способ синтеза отличается простотой выполнения, доступностью исходных веществ и высоким выходом целевых продуктов.

Структура новых соединений подтверждена данными элементного анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектров, а чистота и индивидуальность – методом тонкослойной хроматографии.

Для  $\gamma$ -(R-бензолсульфонилоксамидо)-бутановых кислот изучена реакционная способность путем анализа кислотно-основных равновесий. При этом установлено, что последние имеют функции двухосновных кислот. Измерены константы ионизации и показано, что их  $pK_a$  хорошо коррелируются с  $\sigma$ -константами Гаммета.

Анализ результатов фармакологических исследований показал, что синтезированные соединения проявляют диуретическую, противовоспалительную, анальгетическую, нейролептическую и противосудорожную активность. Найдены вещества превосходящие по активности эталонные препараты.

Таким образом, результаты фармакологических исследований свидетельствуют о перспективности более широкого изучения указанных групп соединений.

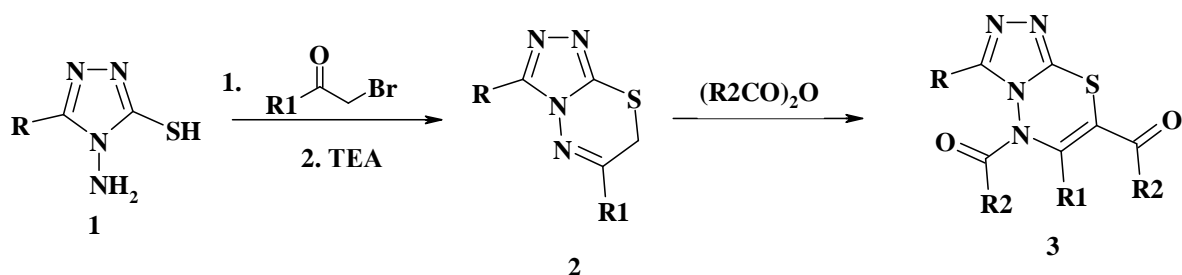
## СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 5*H*-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ

Георгіянц В.А., Янченко В.О., Демченко А.М.

Національний фармацевтичний університет,

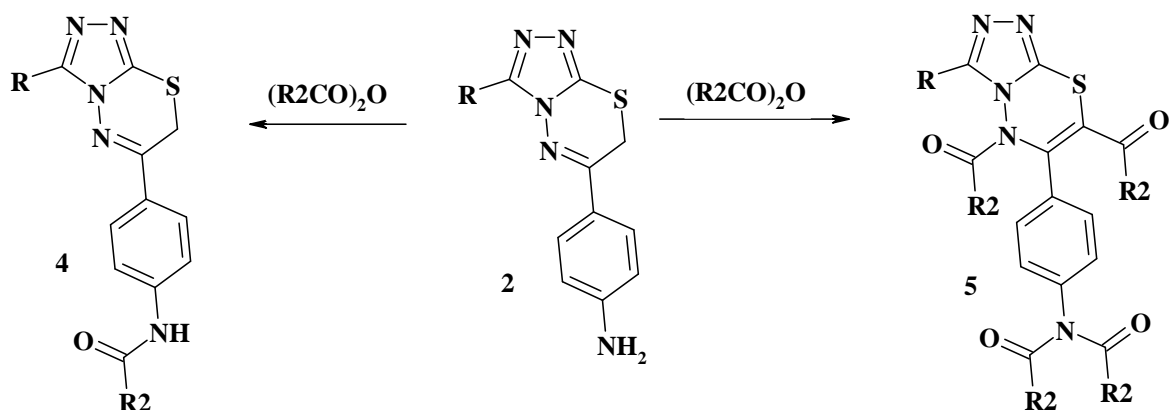
Чернігівський національний педагогічний університет ім. Т. Г. Шевченка

Похідні 7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів проявляють широкий спектр біологічної активності і достатньо представлені в літературі. Ізомерні їм 5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини майже не вивчені і в літературі представлені лише 6,7-дифенілпохідними. З літературних джерел відомо, що ангідриди карбонових кислот сприяють міграції подвійного зв'язку азометинової групи, що стало першопричиною вибору реагента.



Як і очікувалось, ацилювання 7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів ангідридами аліфатичних кислот призводить до міграції подвійного зв'язку в тіадіазиновому фрагменті системи і сприяє утворенню 5,7-діацил-6-арил-5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів. Несподіваним виявилось введення в систему двох ацильних груп. Ймовірно, на першій стадії ацилювання ангідрид взаємодіє з атомом Нітрогену в 5 положенні системи, що синхронно супроводжується міграцією кратного зв'язку, і лише після цього відбувається ацилювання  $sp^2$ -гібридизованого атома Карбону в 7 положенні системи.

Виявлено, що довготривале нагрівання 5,7-діацил-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів в розчинах мінеральних кислот призводить до зняття двох ацильних фрагментів, однак зворотньої міграції подвійного зв'язку не відбувається.



У випадку 6-(4-амінофеніл)-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину при короткочасному нагріванні ацилювання відбувається лише по аміногрупі, а більш тривале нагрівання веде до тетраацильного похідного 5.

Попередні дослідження показали перспективність дослідження похідних 5,7-діацил-6-арил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину на противірусну активність.



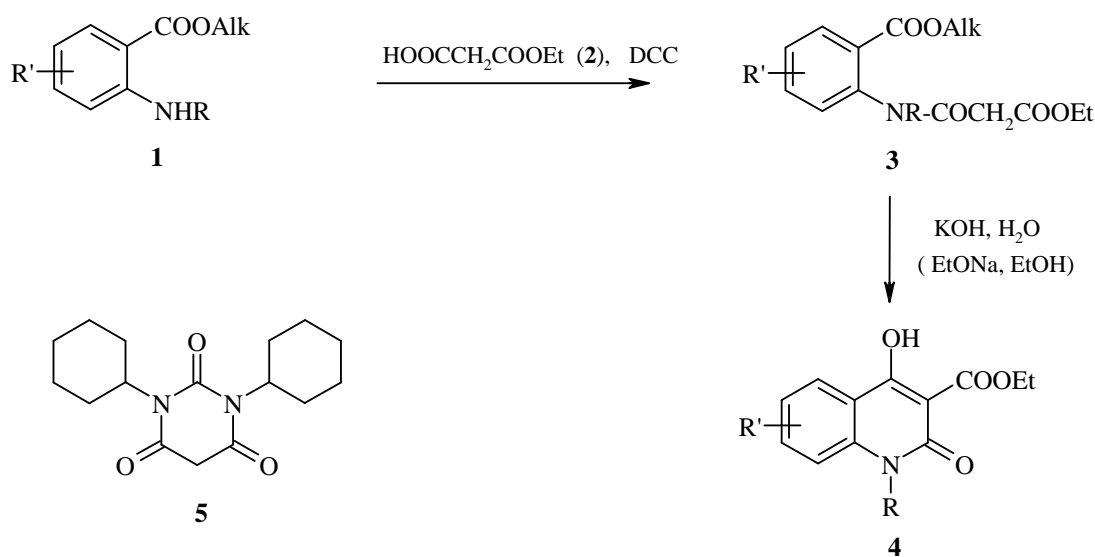
## ЗАСТОСУВАННЯ *N,N'*-ДИЦИКЛОГЕКСИЛКАРБОДИМІДУ В СИНТЕЗІ 4-ГІДРОКСИ-3-ЕТОКСИКАРБОНІЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІНІВ

Голік М.Ю., Українець І.В., Бевз О.В., Горохова О.В.

Національний фармацевтичний університет

Звичайний і вже добре вивчений шлях синтезу етилових естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**4**), які використовуються в синтезі біологічно активних сполук широкого спектра дії, полягає в ацилюванні алкілантранілатів (**1**) етоксималонілхлоридом з наступною циклізацією утворених при цьому етилових естерів 2-алкоксикарбоніл-малонанілових кислот (**3**) в умовах реакції Дікмана.

Незважаючи на простоту виконання та задовільні виходи кінцевих продуктів, дана синтетична схема має, на жаль, один суттєвий недолік – застосування етоксималонілхлориду. Висока вартість цього ацилхлориду і, крім того, хімічна нестійкість при одержанні та зберіганні, понижують ефективність його використання. В той же час, напівпродукт синтезу етоксималонілхлориду – моноетиловий естер маленової кислоти – цілком доступна речовина, в синтезі якої складнощі не виникають. Виходячи з цього, уявляється доцільним активування карбонільного атому Карбону кислоти (**2**) проводити не шляхом перетворення її в хлороангідрид, а іншими методами.



Проведені нами численні експерименти показали, що найбільш зручно для цього використовувати *N,N'*-дициклогексилкарбодіімід (DCC). Характерний недолік методу – забруднення продуктів реакції домішкою *N,N'*-дициклогексилсечовини, яку часто буває надто важко відокремити – в даному випадку вдається усунути на наступній стадії гетероциклізації аніліду (**3**). На відміну від “хлороангідридного” методу, виходи цільових естерів **4** сягають 93%, а їх чистота за даними ВЕРХ – 99%, навіть для неочищених продуктів.

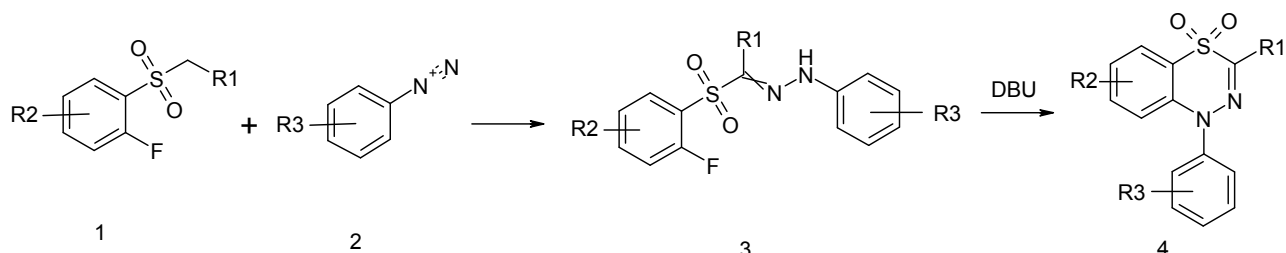
Слід зазначити, що досліджувана реакція може призводити до утворення ще однієї специфічної домішки – *N,N'*-дициклогексилбарбітурової кислоти (**5**). Однак дотримання запропонованих нами рекомендацій дозволяє уникати цього небажаного процесу.

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4*H*-1,3,4-БЕНЗОТИАДИАЗИН-1,1-ДИОКСИДОВ

Гревцов А.Ю., Бондаренко А.Б., Коваленко С.Н., Черных В.П.  
Национальный фармацевтический университет

В ходе данной работы был осуществлен синтез ряда производных 4*H*-1,3,4-бензотиадазин-1,1-диоксидов (**4**). Метод основан на внутримолекулярной циклизации гидразонов (**3**), образующихся при взаимодействии (2-фторфенил)сульфонов (**1**) с солями диазония (**2**) (схема 1):

Схема 1



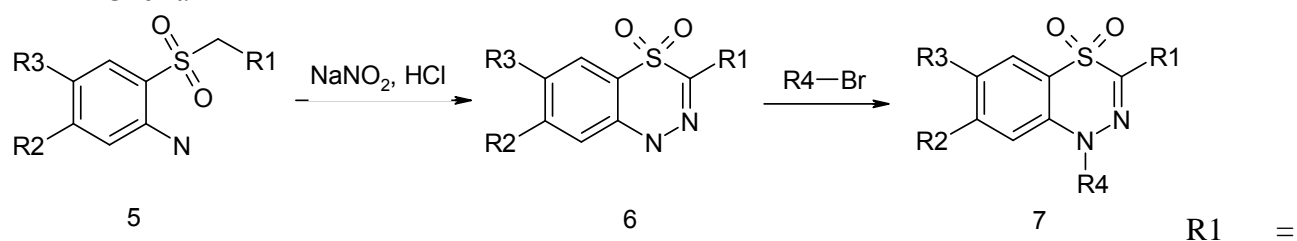
R1 = CN, COOAlkyl, COAlkyl, COAryl, CONAlkyl<sub>2</sub>; R2 = H, Hal, Alkyl; R3 = H, Hal, Alkyl, OAlkyl, SAlkyl, CN, COOAlkyl and other.

На первой стадии образуются гидразоны (**3**) в виде смесей *цис*- и *транс*- изомеров с выходами 65 – 85%. Внутримолекулярная циклизация гидразонов (**3**) протекает при комнатной температуре, в присутствии DBU в среде диоксана для соединения (**3**, R3 = CN) либо при нагревании до 50 - 60°C во всех остальных случаях. Выход продуктов циклизации в среднем составил 80 – 90%.

Установлено, что скорость присоединения солей диазония (**2**) к (2-фторфенил)сульфонам (**1**) и скорость циклизации соответствующих гидразонов (**3**) зависит от природы R1 и возрастает в ряду: COONAlkyl<sub>2</sub> < COOAlkyl < COAryl < COAlkyl < CN. Влияние заместителей R2 менее значительно, однако акцепторные заместители, такие как F, Cl или Br способствуют ускорению реакций присоединения солей диазония (**2**) к (2-фторфенил)сульфонам (**1**) и циклизации соответствующих гидразонов (**3**). Заместители R3 практически не влияют на скорость реакции присоединения, однако значительно снижают скорость циклизации соответствующих гидразонов (**3**) в случаях, когда находятся в *орто*- положении к диазогруппе.

В ходе работы также были получены 4*H*-1,3,4-бензотиадазин-1,1-диоксиды (**6**), незамещенные в четвертом положении и их 4-алкилпроизводные (**7**). Синтез основан на внутримолекулярной циклизации соответствующих (2-аминофенил)сульфонов (**5**) в условиях реакции диазотирования с последующим алкилированием продуктов (**6**) (схема 2):

Схема 2



R1 = CN, COOAlkyl, CONAlkyl<sub>2</sub>; R2, R3 = H, Me, F, Cl; R4 = Alkyl.

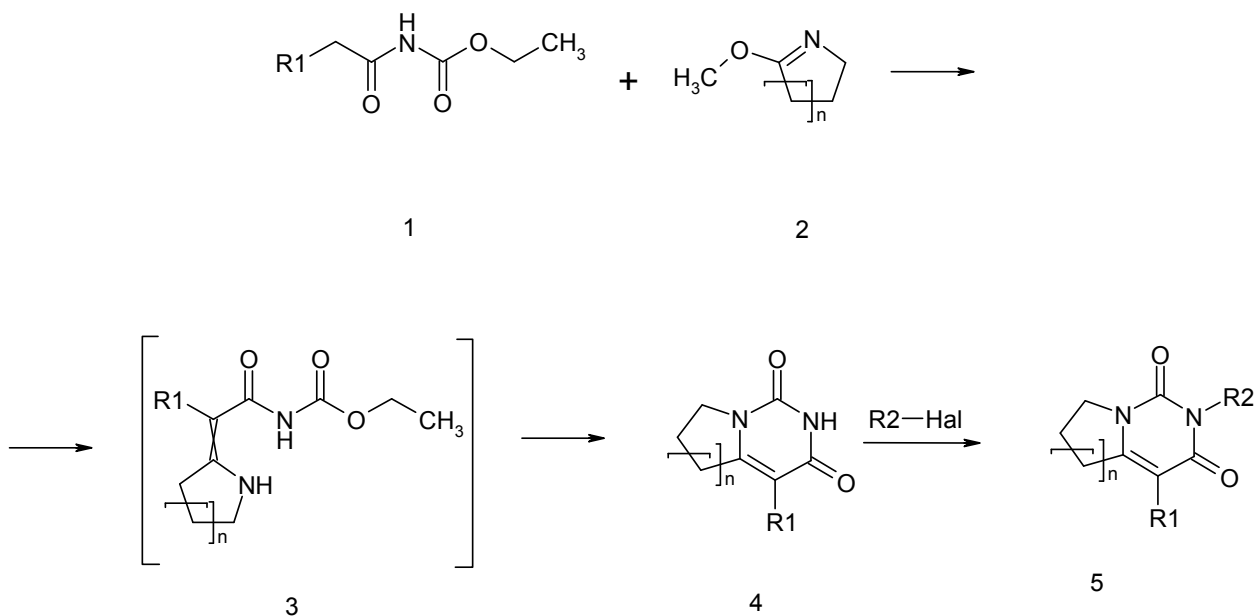
Структура полученных соединений подтверждена методом ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

# СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 6,7-ДИГИДРОПИРРОЛО[1,2-С]ПИРИМИДИН-1,3(2H,5H)-ДИОНОВ И ИХ ГОМОЛОГОВ

Гревцов А.Ю., Сердюк И.Э., Коваленко С.Н., Черных В.П.  
Национальный фармацевтический университет

Гетероциклические системы на основе пиримидиндионов, конденсированные с алифатическими циклами, согласно литературным данным, малоизучены и представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ.

В ходе данной работы был разработан метод синтеза 6,7-дигидропирроло[1,2-с]-пиримидин-1,3(2H,5H)-дионов и их гомологов. Метод основан на взаимодействии уретанов (1), содержащих метиленактивную группу, с циклическими иминоэфирами (2) с последующим алкилированием 6,7-дигидропирроло[1,2-с]-пиримидин-1,3(2H,5H)-дионов и их гомологов (4) алкилгалогенидами:



R1 = CN, COOEt; R2 = Alkyl; Hal = Br, I; n = 1, 2, 3

Согласно литературным данным, иминоэфиры (2) способны взаимодействовать с метиленактивными соединениями с образованием смеси *цис*- и *транс*-изомеров циклических енаминов, подобных структуре (3).

Однако, в результате экспериментов было установлено, что реакция не останавливается на стадии образования соответствующего циклического енамина (3), а приводит исключительно к 6,7-дигидропирроло[1,2-с]-пиримидин-1,3(2H,5H)-дионам и их гомологам (4).

Реакцию проводили в среде диоксана при температуре 80 – 90°C. Выходы продуктов (4) составили 50 – 60%. Подобно пиримидин-1,3(2H,5H)-дионам, соединения (4) легко алкилируются алкилгалогенидами с образованием 2-алкилпроизводных (5).

Структура полученных соединений подтверждена методом ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

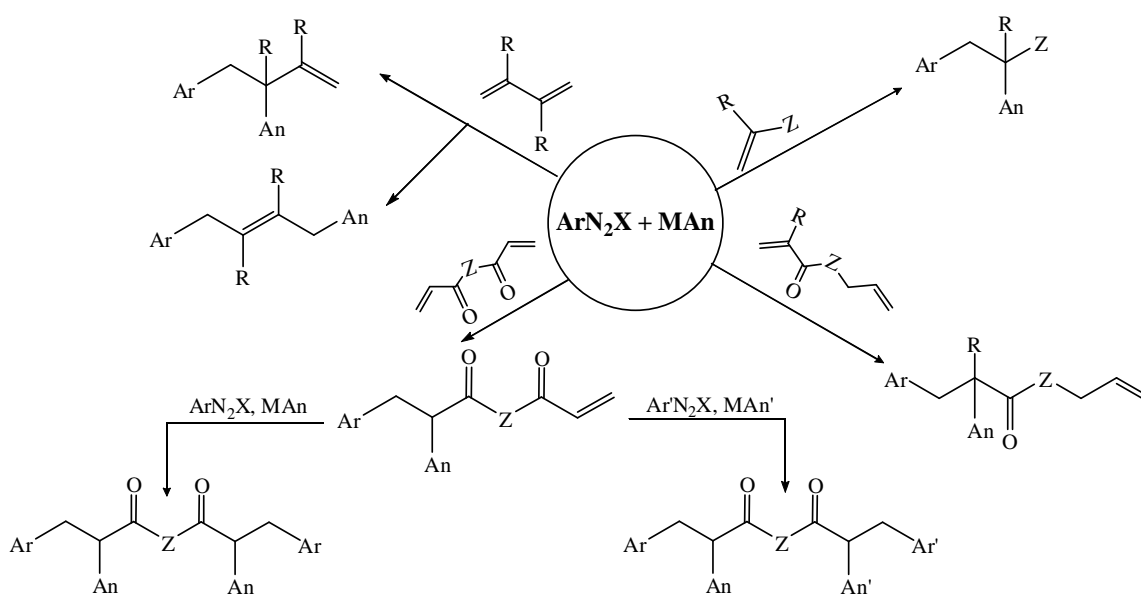
## СПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ПО РЕАКЦІЇ АНІОНАРИЛЮВАННЯ

Грищук Б.Д., Барановський В.С., Климнюк С.І.\*

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка,

\* Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Розроблено загальний метод функціоналізації мононенасичених сполук, 1,3-алкадієнів та біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками реакцією аніонарилювання [1], на основі якого синтезовано важкодоступні аралкільні галогеніди, тіоціанати, ізотіоціанати, *O*-алкілдитіокарбонати, *N,N*-діетилдитіокарбамати та *O,O*-діалкілдитіофосфати за наступною схемою:



Серед синтезованих похідних виявлені сполуки з ефективними антимікробними властивостями, які найяскравіше виражені у аралкільних тіоціанатів та ізотіоціанатів [2], окремі з яких можуть бути основами для створення нових антимікробних препаратів широкого спектру дії, а також для одержання полімерних композицій і захисних покриттів з метою надання їм стійкості до біологічної корозії.

Встановлено зв'язок між будовою синтезованих сполук і ступенем прояву антимікробної активності, її селективністю до окремих штамів мікроорганізмів.

Продукти аніонарилювання ненасичених сполук представляють інтерес як синтони для одержання гетероциклічних сполук, зокрема похідних тiazолу, що містять фармакофорні фрагменти і перспективні для досліджень біологічної активності за різними напрямками.

[1] Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський, М. І. Ганущак // Журн. органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т.6, Вип. 3(23). – С. 16–32.

[2] Synthesis of biologically active derivatives of unsaturated compounds by reaction of anionarylation / B. D. Grishchuk, P. M. Gorbovyi, V. S. Baranovskyi, L. I. Vlasik, A. V. Blinder, S. I. Klimnuk // International conference “New technologies of isolation and application of biologically active substances”. – Alushta, Crimea, Ukraine. – May 20-25. – 2002. – P. 19.

## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ БІС-АДДУКТУ БЕНЗИМІДАЗОЛУ

Губський Ю.І., Вельчинська О.В., Шарикіна Н.І., Ягупова А.С., Вільчинська В.В.  
Державний медичний університет ім. О.О. Богомольця

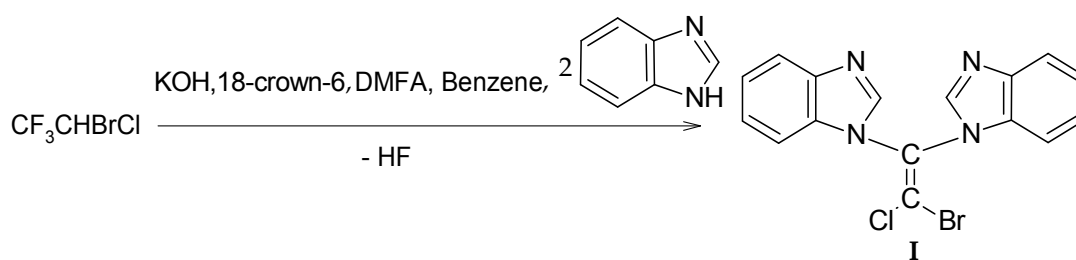
Робота присвячена синтезу біс-аддукту бензімідазолу, який синтезовано на основі незаміщеного бензімідазолу і відомого інгаляційного анестетика фторотану у молярному співвідношенні 2:1, та дослідженню його протипухлинної активності.

Незважаючи на значні успіхи хіміотерапії при лікуванні деяких видів злоякісних новоутворень, результати її застосування залишаються незадовільними. За таких умов цілком закономірними є пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту. Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування та профілактики пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів пуринового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот. Наявність цих речовин в організмі людини і обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму.

За останній час значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензімідазолу та фторотану, вивчення їх біологічної активності. Бензімідазол є інгібітором пуринів, має протисудомну дію, гальмує ріст бактерій, дріжджів, мікробів кишково-тифозної групи. При введенні в положення 1 молекули бензімідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови та галогеноалкілів можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною, протизапальною або протипухлинною дією.

За новим препаративним методом реакцією бензімідазолу з фторотаном (1,1,1-трифторо-2-бромо-2-хлороетаном) синтезовано новий гетероциклічний біс-аддукт **I**.

Реакції проведено при каталізі 18-краун-6-комплексом (схема).



Склад синтезованого біс-аддукту бензімідазолу підтверджено даними елементного аналізу, а його хімічну структуру – даними ІЧ- та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрів.

Встановлено, що біс-похідне бензімідазолу **I** відноситься до середньотоксичних:  $\text{LD}_{50}$  становить 282 мг/кг. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) в підкапсульному тесті за методом Богдана на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень в умовах субкапсулярного тестування встановлено виражений протипухлинний ефект на пухлинну клітину біс-похідного бензімідазолу **I** з відсотком гальмування 43,8% (критерій значущості  $\geq 25,0\%$  гальмування пухлинного росту).

## НОВІ ПОХІДНІ 2-МЕРКАПТОАНІЛІНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ

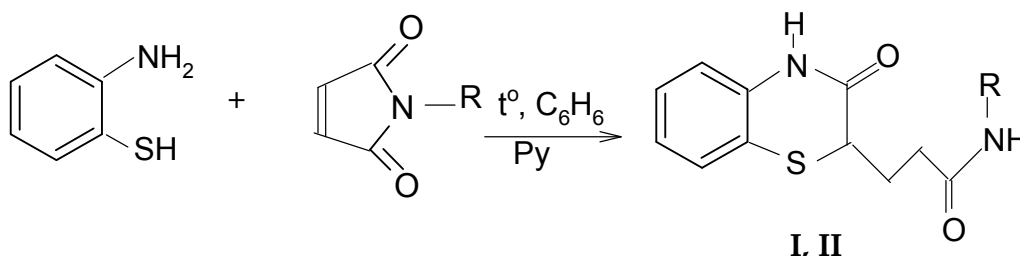
Губський Ю.І., Вельчинська О.В., Ягупова А.С., Лисенко О.Ю., Шамрай Ю.П.  
Державний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Робота присвячена синтезу нових біологічно активних сукцинімідів на основі *N*-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптоаніліну у якості сіркувмісного синтону, дослідженню їх токсичності і біологічної активності.

Мета даної роботи полягає в хімічній модифікації молекул *N*-заміщених малеїнімідів з подальшим вивченням біологічної активності нових похідних.

Шляхом взаємодії 2-меркаптоаніліну з *N*-арилмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 синтезовано оригінальні *N*-заміщені сукциніміди I, II. Реакції проводилися у системі розчинників (бензол–піридин) при температурі 60-80°C та при постійному перемішуванні реакційної суміші протягом 1-5 годин з подальшою обробкою продуктів реакції розчинном етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом (схема).

Схема



де R = *m*-CF<sub>3</sub>Ph (I), *p*-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph (II)

Для визначення середньотоксичної дози ЛД<sub>50</sub> синтезованих сполук I, II використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [1]. Критерієм оцінки токсичності сполук I, II вважався відсоток загибелі лабораторних тварин (білі нелінійні миші-самці вагою 22,0±2,0г).

Експерименти показали, що сполуки I, II відносяться до малотоксичних сполук, значення ЛД<sub>50</sub> для них становить 2000 мг/кг, 2025 мг/кг, відповідно.

При дослідженні протисудомної активності сполук I, II критерієм оцінки вважався відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після введення коразолу.

Встановлено, що сполуки I, II не проявляють протисудомної активності та вираженого потенціюючого ефекту на судомну дію коразолу.

Крім того, для сполук I, II виявлено антибактеріальну та фунгіцидну активності.

[1]. Прозоровский В.Б., Прозоровский В.П., Демченко В.М. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки // Фармакол. та токсикол. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407-509.

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ФОСФОРОВМІСНИХ СУКЦИНІМІДІВ

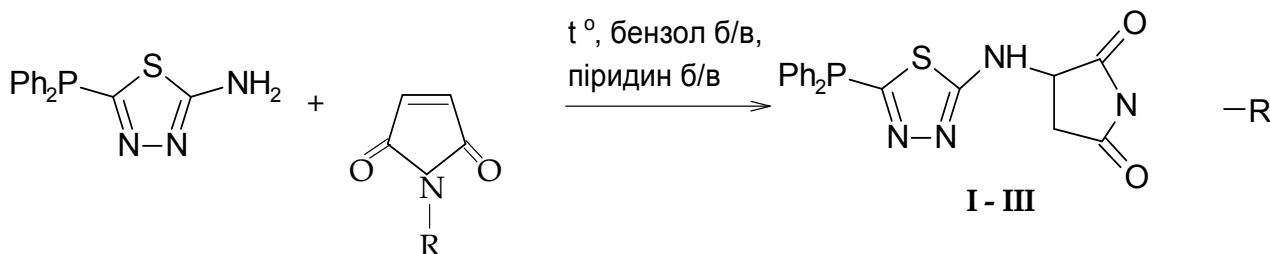
Губський Ю.І., Вельчинська О.В., Ягупова А.С., Шамрай Ю.П., Лисенко О.Ю.  
Державний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Робота присвячена синтезу нових біологічно активних сукцинімідів на основі *N*-заміщених малеїнімідів та фосфорильованих амініадиазолів у якості фосфоровмісних синтонів, дослідженню їх токсичності і протисудомної активності.

Залежність фізіологічної дії від природи замісника в молекулі малеїніміду доведена та описана в численних наукових роботах. Похідні малеїніміду – сполуки з анксиолітичною активністю, психотропні агенти, протисудомні лікарські засоби, які застосовуються при лікуванні малих приступів епілепсії, при атипових загальних приступах при вторинній епілепсії, тяжких комплексних приступах. Сполуки із ряду заміщених малеїнімідів у порівнянні з похідними барбітурової кислоти, гідатоїну та оксазолідин-2,4-діону у меншому ступені проявляють побічну та токсичну дію, а також їх можна одержувати за допомогою відносно простих методів синтезу.

З метою синтезу нових біологічно активних сукцинімідів нами була досліджена реакційна поведінка *N*-заміщених малеїнімідів в реакціях з фосфоровмісними синтонами, а саме, з фосфорильованим амініадиазолом. Шляхом взаємодії 5-(2-аміноіадиазоліл)-дифенілфосфіну з *N*-арилмалеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 синтезовано оригінальні фосфорильовані *N*-заміщені сукциніміди **I - III**. Реакції проводили у системі розчинників (бензол–піридин) при температурі 60–80°C та при постійному перемішуванні реакційної суміші протягом 4–7 годин з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом (схема).

Схема



де R = *-o*-ClPh (**I**), *-p*-ClPh (**II**), *-o*-BrPh (**III**)

Критерієм оцінки токсичності сполук **I - III** вважався відсоток загибелі лабораторних тварин (білі нелінійні миші-самці вагою  $22,0 \pm 2,0$  г). Експерименти показали, що сполуки **I - III** відносяться до малотоксичних сполук, значення ЛД<sub>50</sub> для них становить 560 мг/кг, 628 мг/кг, 650 мг/кг, відповідно.

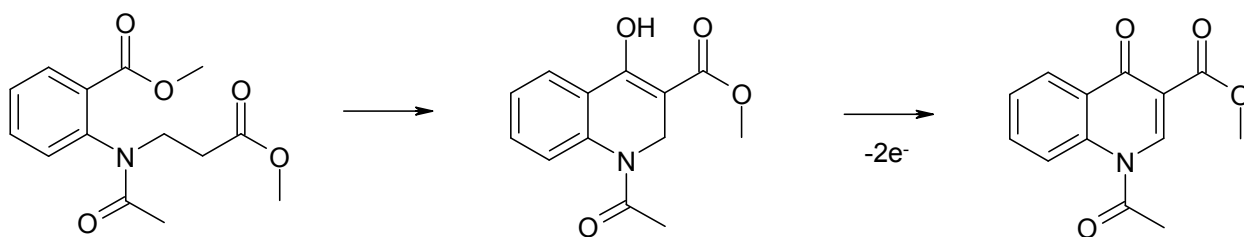
При дослідженні протисудомної активності сполук **I - III** критерієм оцінки вважався відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після введення коразолу. Виявлено, що дані сполуки не проявляють протисудомної дії, а потенціюють судомну дію коразолу, викликаючи кровотечі у піддослідних тварин. Однак, вони можуть бути перспективними для подальшого вивчення їх фізіологічних властивостей.

## НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 4-ГИДРОКСИ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИНОВ

Гудина В. Ю., Силин А. В., Коваленко С. Н.

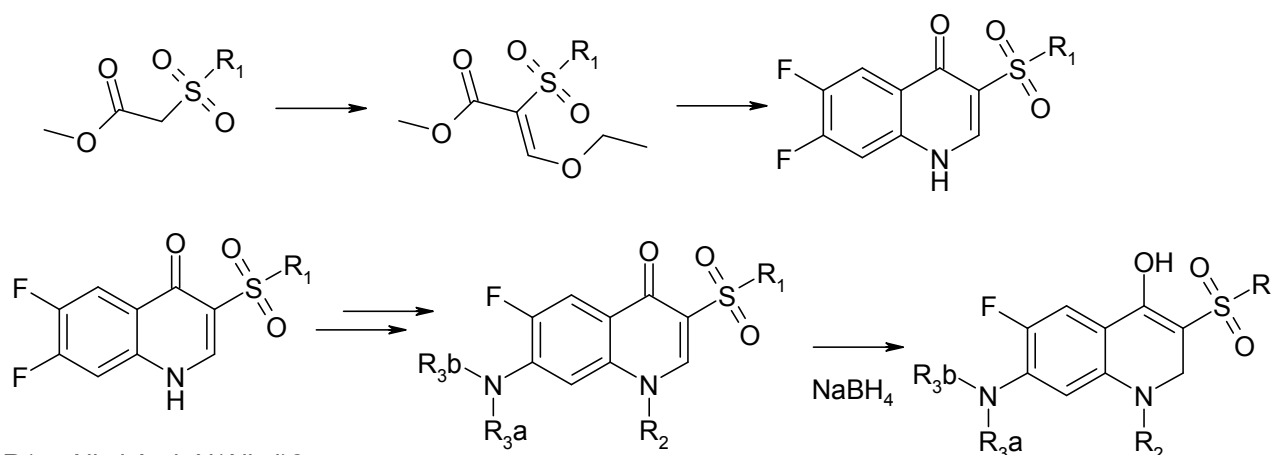
Национальный фармацевтический университет

Со времени открытия в 1962 г. прототипа всех фторхинолоновых антибактериальных средств - налидиксовой кислоты, было синтезировано и исследовано большое количество ее производных в нескольких поколениях. Однако дигидропроизводные различных хинолоновых структур до сих пор остаются практически неизученными. Единственное упоминание [1] об этих соединениях касается применения их в качестве полупродуктов для циклизации Дикмана, что представляет собой один из альтернативных подходов к формированию ядра хинолонов:



Важной особенностью дигидроструктур является их способность к окислению с получением хинолонов. Поэтому при разработке способа получения самих 1,2-дигидрохинолонов нами была рассмотрена возможность применения методов восстановления с использованием комплексных гидридов – прежде всего боргидрида натрия.

Для изучения восстановительных превращений хинолонов в качестве исходных веществ были выбраны ранее нами исследованные 3-сульфонильные и 3-сульфамидные производные 7-амино-6-фторхинолонов. Восстановление при помощи боргидрида натрия протекает исключительно по положению 2,3 хинолинового ядра с последующей енолизацией продукта с образованием 4-гидрокси-1,2-дигидрохинолинов:



R1 = Alkyl, Aryl, N(Alkyl)2  
R2, R3 = Alkyl

Представляет интерес изучить возможность ферментного окисления полученных дигидро-структур, например на модели с использованием четвертичных солей никотинамида..

[1]. Tetrahedron, 1991., 41 (4/5), 665-674.



## ВИКОРИСТАННЯ АМІДІВ ХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ В МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ

Гусаров В.І., Коваленко С.М.

Національний фармацевтичний університет

Жовчні кислоти та їх похідні застосовують у хімії полімерів та каталізаторів, біохімії, генній інженерії. Завдяки амфифільним властивостям ці сполуки широко використовують у медичній та фармацевтичній практиці як самостійні лікарські засоби, при розробці транспортних систем, в якості матриць для закріплення на них структурних елементів-фармакофорів.

Серед похідних жовчних кислот на особливу увагу заслуговують аміди, які мають широкий спектр біологічної активності, а саме: протипухлинну, іміностимулюючу, гіпоглікемічну та ін.

Аміди жовчних кислот досліджено на протипухлинну активність: ефективність проти клітин лейкемії виявлено в експериментах на мишах у сполук холевої кислоти з хіноліном і хіноксоліном (Brown C. et al); аналоги цисплатину і карбоплатину, що містять залишок холевої кислоти, описано в роботах Paschke R. із співавт.; цитостатичний ефект двох нових платиновмісних похідних холевої кислоти досліджено у роботі Larena M. із співавт.; виявлено токсичну активність на клітини лейкемії людини в експериментах *in vitro* у сполук холевої кислоти з порфірином (Viola A. et al).

Імуностимулюючу активність виявляють олігонуклеотиди, які було синтезовано й описано у статті Narayanan S. із співавт.

Ефективними проти ВІЛ в нетоксичних концентраціях (*in vitro*) виявилися сполуки, отримані Ryan A. із співавторами. Олігодезоксинуклеотиди, що містять залишок холевої кислоти та пригнічують геном вірусу ВІЛ, описані у роботах Lehmann T. та Manoharan M.

Виявлено, що амінокислотні похідні холевої кислоти здатні підсилювати протимікробну дію інших засобів за рахунок поліпшення трансмембранного переносу.

У роботі Clerici C. із співавт. розглянуто фізико-хімічні властивості і біологічна активність 3 $\alpha$ -6 $\alpha$ -дигідрокси-7 $\alpha$ -фторо-5 $\beta$ -холанату (здатність попереджати 17 $\alpha$ -етинілестрадіоліндукований холестаза у щурів).

На основі похідних холевої кислоти синтезовано високоефективні стероїдні антагоністи печінкових глюкокортикоїдних рецепторів. Ці сполуки були перевірені у якості протидіабетичного засобу на мишах (Geldern T., Richards S. et al).

Описано синтез і проведено дослідження *in vitro* та *in vivo* 11 нових змішаних тетраоксанів жовчних кислот в якості сполук з протималярійною активністю. Деякі сполуки виявили активність, більшу за хлорохін та артемізин (Opsenica D. et al).

Для діагностики та лікування захворювань гепатобіліарної системи запропоновано аміди холевої кислоти, помічені радіоактивним йодом, комплекси жовчних кислот з ренієм і технецієм (Campazzi E. et al).

Солі холевої кислоти були використані як солубілізатори для нерозчинних у воді сполук. Вченими отримано міцелярні форми флутіказону пропіонату, індометацину, фенілбутазону, клоназепаму та інших речовин (Magee G., Tripathi M., Kim I.-S., Olbrich C. et al).

У якості системи транспортної доставки лікарських речовин запропоновано комплекс холевої кислоти і шпінельних феритів, наночастки якого мають магнітні властивості (Culita D. et al)

Таким чином, літературні дані свідчать про те, що синтез та вивчення амідів холевої кислоти – цікавий та перспективний напрямок дослідження.

## N-ЗАМІЩЕНІ АМІДИ (ІЗО)НІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА АНТИВІРУСНУ АКТИВНІСТЬ

<sup>1</sup>Даниленко В.П., <sup>1</sup>Бухтіарова Т. А., <sup>2</sup>Рибалко С.Л., <sup>2</sup>Гужова С.В.,

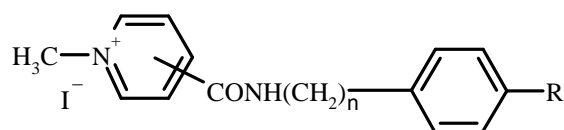
<sup>1</sup>Бобкова Л.С., <sup>1</sup>Омеляненко З.Л., <sup>3</sup>Даниленко Г.І.

<sup>1</sup>Інститут фармакології та токсикології АМН України; <sup>2</sup>

Інститут епідеміології та токсикології АМН України; <sup>3</sup>

Інститут органічної хімії НАН України

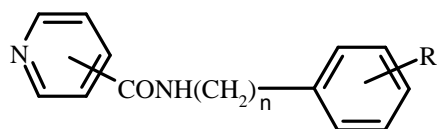
Відомості про протизапальну активність ариламідів (ізо)нікотинової кислоти систематизовані в повідомленні [1], тоді як противірусна дія подібних сполук згадується в ряді окремих публікацій. Ми вирішили співставити дані про протизапальну та антивірусну активність, які виявляють сполуки наступної структури:



Ізонікотинова. I – n=1, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> (J), R<sup>2</sup> =H (амізон); II –n=1, R<sup>1</sup> =CH<sub>3</sub> (J), R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>;  
III- n=0, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>(J), R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> ; IV- n=0, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>(J), R<sup>2</sup>-COOCH<sub>3</sub>; V- n=1, R<sup>1</sup>= -, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>; ;

VI – n=0, R<sup>1</sup> = -, R<sup>2</sup> = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

Нікотинова. VII – n=1, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>(J), R<sup>2</sup>=H; VIII – n=0, R<sup>1</sup>=-,R<sup>2</sup>=SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

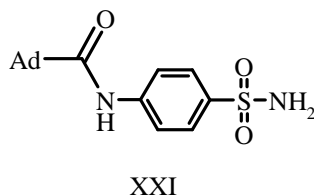
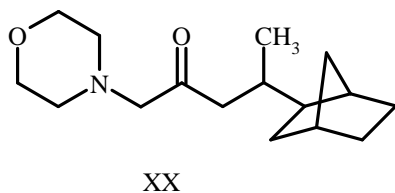
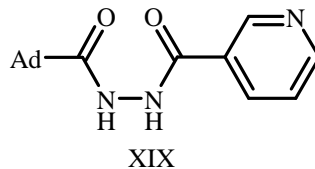
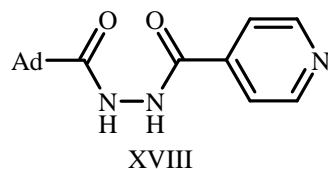


Ізонікотинова. IX - n=1, R-H; X – n=1, Ar= -CH = CH<sub>2</sub>; XI – n=0, (NH) = O,

R = 2- C(O)-OCH<sub>3</sub>; XII - n=0, R = 4=SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; XIII – n=0, R= 4-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

Нікотинова. XIV – n=1, R = H; XV – n=1, R = 4-OCH<sub>3</sub> ; XVI – n =0, R = 4 – SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

XVII – n = 0, R = 4 – SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>



Дані про достовірну протизапальну (пригнічення каррагенінового набряку не менше 30 %) та антивірусну (інгібіція реплікації не менше  $2 \lg ID_{50}$ ) активності наведено в таблиці.

Сполука	Пригнічення набряку, %	Інгібіція наступних вірусів
I	50.6	грип, герпес
VII	34.2	герпес
IX	38.1	вакцина, герпес
X	39.8	жодного
XI	36.4	жодного
XIV	34.2	вакцина, герпес
XVIII	36.8	вакцина, герпес, ВІЛ
XX	31.7	вакцина, герпес

В ряду досліджених сполук відсутність протизапальної активності зумовлює відсутність вірусної інгібіції.

В той же час, алліламід IX та естер X виявили сильну протизапальну активність, але в дозі, не більшій за 100 мкг/мл, вони не впливають на реплікацію вірусів грипу, герпесу та вакцини.

Цікаво, що сполуки XVIII – XX, які раніше були описані як вірусні інгібітори, виявляють і значну протизапальну активність.

В ряді робіт повідомляється, що реплікація вірусу супроводжується утворенням цитокінів, в тому числі, прозапальних інтерлейкінів. Останні збільшують проникність мембрани, що полегшує penetрацію вірусу. Протизапальні сполуки пригнічують синтез інтерлейкінів.

Можна припустити, що в нашому випадку антифлогістики опосередковано відіграють роль вірусних інгібіторів.

[1]. Т.А.Бухтиарова, Ф.П.Тринус и соавт. Структура и противовоспалительная активность ариламидов (изо)никотиновой кислоты. Хим.-фарм. журнал, 31 (11), стр. 30 – 33 (1997).

## ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ШЛЯХОМ МОДЕЛЮВАННЯ КІЛЬКІСНОГО ЗВ'ЯЗКУ СТРУКТУРА-АКТИВНІСТЬ

Девіняк О.Т., Сливка Мих.В., Сливка Мар.В., Вайс В.М., Лендел В.Г.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Моделювання кількісного зв'язку структура-активність (QSAR) є потужним сучасним інструментом для встановлення механізмів дії та спрямованого синтезу сполук із заданими біологічними властивостями. У даному дослідженні здійснювався пошук нових біологічно активних сполук у ряду *N*-вінільних похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діону. Згідно літературним даним, сполуки на основі тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діону є ефективними інгібіторами монокарбоксилат транспортеру 1 (МСТ 1). Монокарбоксилат транспортери - група білкових молекул, що здійснюють транспорт лактату та інших низькомолекулярних органічних кислот.

Блокада елімінації лактату з лімфоцитів призводить до зворотнього припинення їх діяльності (імуномодулююча дія). Блокада транспорту лактату із клітин пухлини веде до метаболічного голоду цих клітин (онкостатична дія).

**Мета:** Спрямований синтез нових біологічно активних *N*-вінільних похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діону.

### **Завдання:**

1. Розробка кількісної моделі зв'язування гетероциклічних сполук з МСТ 1.
2. Інтерпретація отриманої моделі в рамках теоретичних уявлень.
3. Застосування моделі для прогнозу активності досліджуваного ряду похідних тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діону, вибір сполук-лідерів.
4. Спрямований синтез сполук-лідерів та аналіз отриманих продуктів.

### **Створення і валідація моделі:**

Для створення моделі використано літературні дані щодо відповідних констант інгібування 22 гетероциклічних сполук. Для усіх сполук за допомогою програми МОЕ розраховано більше 250 дескрипторів. Надалі було здійснено рівномірний розподіл сполук на навчальну вибірку (16 сполук, використовується для побудови моделі) та тестову вибірку (6 сполук, використовується для оцінки прогностичної здатності моделі шляхом зовнішньої валідації).

Використовуючи метод покрокової регресії і генетичний алгоритм, створено лінійну модель зв'язування. Молекулярні дескриптори, що увійшли до складу моделі: відносний негативний частковий заряд *PEOE\_RPC*-, енергія сольватації *E\_sol* і радіус обертання молекули *rgyr*. Отримана модель, що описує явище зв'язування низькомолекулярних лігандів з МСТ 1:

$$pK_i = -2.1411 + 35.3745 * 'PEOE\_RPC-' + 0.0245 * 'E\_sol' + 1.425 * 'rgyr'$$

Статистичні параметри моделі:  $N=16$ ;  $R^2 = 0.878$ ;  $p < 10^{-5}$ ;  $F = 28.7$ ,  $RMSE = 0.224$ . Результати валідації: leave-one-out:  $Q^2_{LOO} = 0.811$ ,  $RMSEP_{LOO} = 0.279$ ; external:  $Q^2_{ext} = 0.795$ ,  $RMSEP_{ext} = 0.334$ . Обчислені та відповідні експериментальні значення  $pK_i$  представлені на рис. 1.

### **Інтерпретація моделі:**

Дескриптор *PEOE\_RPC*- характеризує наявність локалізованого негативного заряду → лігандом для МСТ 1 повинен бути аніон. Дескриптор *E\_sol* характеризує міцність зв'язування сольвенту → зв'язок аніону з водою повинен бути слабким. Дескриптор *rgyr* характеризує розгалуженість молекули → додаткові замісники сприяють тривалішому існуванню комплексу ліганд-білок.

### Спрямований синтез та аналіз продуктів синтезу:

Використовуючи результати прогнозу з ряду 21 сполук 3 сполуки-лідери обрано для синтезу (схема 1). Склад, будову та чистоту отриманих сполук підтверджено елементним аналізом, ІЧ та ПМР-спектроскопією, ТШХ.

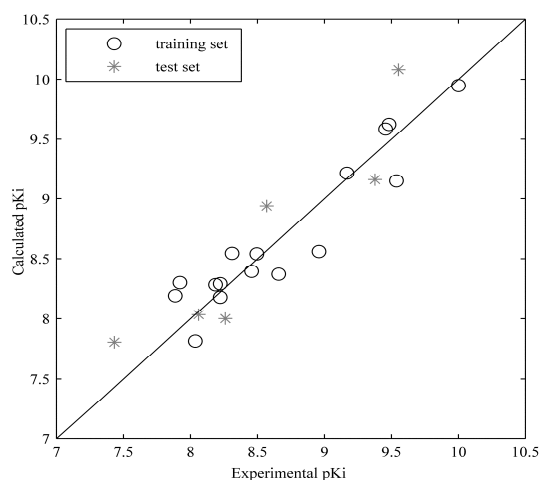


Рис. 1. Обчислені та експериментальні значення  $pK_i$  для навчальної та тестової вибірки. Діагональ на графіку являє собою функцію  $y=x$ .

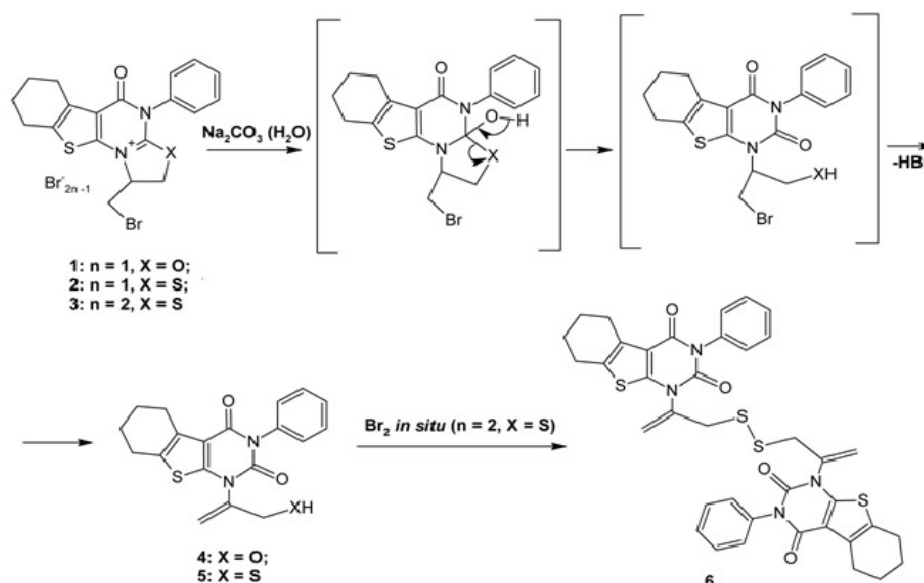


Схема 1.

**Висновки:** Здійснено дослідження кількісного зв'язку структура-інгібування МСТ 1, створено статистично значиму лінійну модель даної активності, прогностичну здатність моделі підтверджено результатами валідації. За допомогою теоретично обґрунтованої моделі виконано прогноз активності ряду тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4-діонів, здійснено спрямований синтез трьох сполук-лідерів. Будову сполук доведено інструментальним аналізом.

**Перспективи:** Подальше дослідження біологічної активності продуктів синтезу дозволить вдосконалити отриману модель, і, в разі успішного результату, - призвести до створення нового лікарського засобу

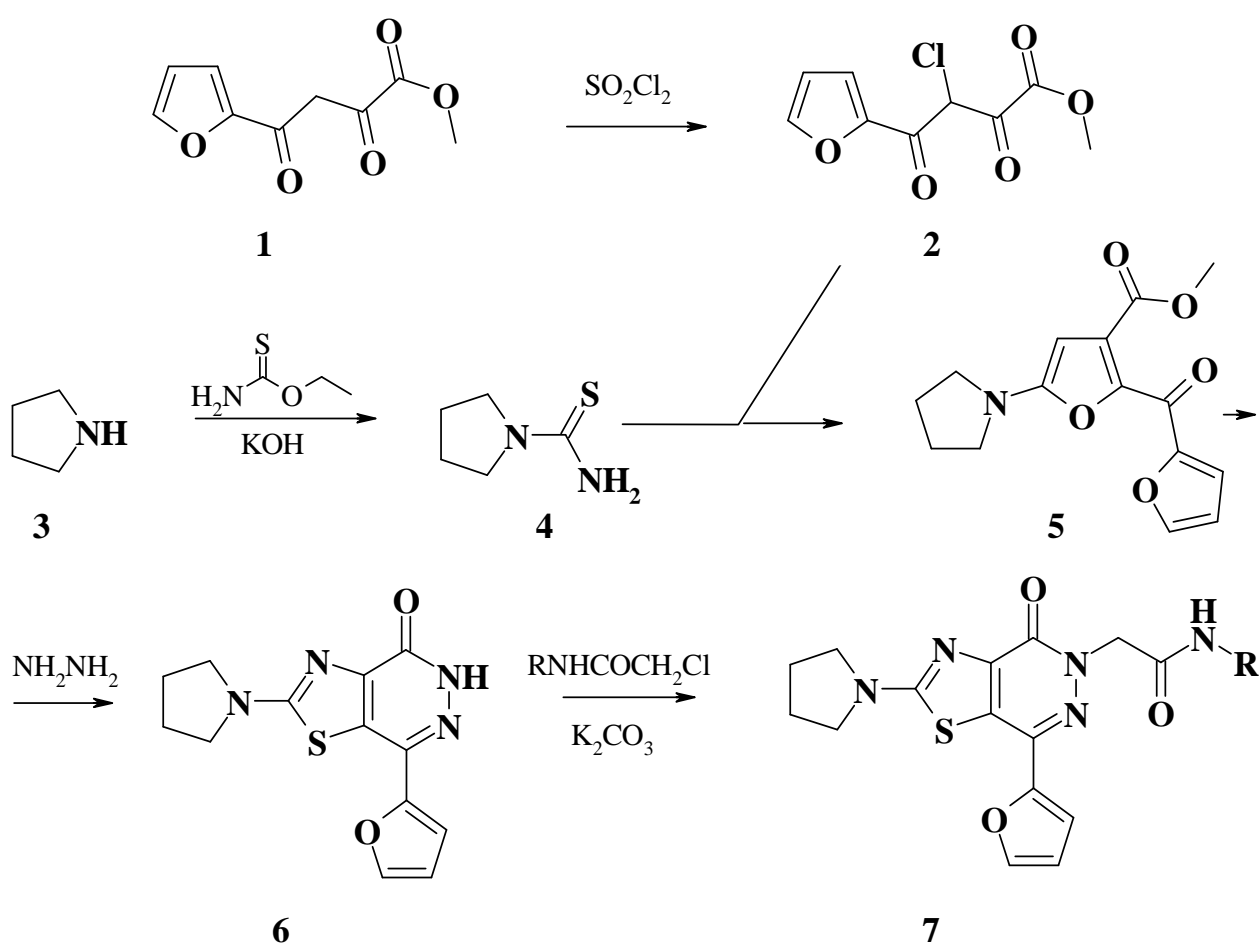
## СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИГИДРОТИАЗОЛО[4,5-*d*]ПИРИДАЗИНОВ-4

<sup>1</sup>Демченко С.А., <sup>2</sup>Лозинский М.О.

<sup>1</sup>Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины,

<sup>2</sup>Институт органической химии НАН Украины

Хлорированием метилового эфира 4-( $\alpha$ -фурил)-2,4-дикетомасляной кислоты **1** хлористым сульфурилом наработан соответствующий 3-хлорэфир **2**. Конденсацией эквимольных количеств соединения **2** с тиаамидом пирролидин-1-карбоновой кислоты **4** в этаноле синтезирован метиловый эфир 2-( $\alpha$ -фуроил)-5-пирролидинил-3-фуранкарбоновой кислоты **5**. Кипячением последнего с гидразингидратом наработан 2-пирролидино-7-( $\alpha$ -фурил)-5*H*-тиазоло[4,5-*d*]пиридазинона-4 **6**. Соединения **7** были синтезированы алкилированием циклического амида **6** соответствующими хлорацетамидами в щелочной среде.



где R=  $iC_3H_7$ ,  $C_5H_9$ (цикло), Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, Ar

Строение полученных продуктов доказано на основании данных ПМР-спектроскопии, а чистота – хромато-масс-спектрометрии. Изучены фармакологические свойства синтезированных соединений. Найдены соединения, оказывающие противовоспалительное действие в дозах 10.4 – 12.1 мг/кг на уровне диклофенака натрия.

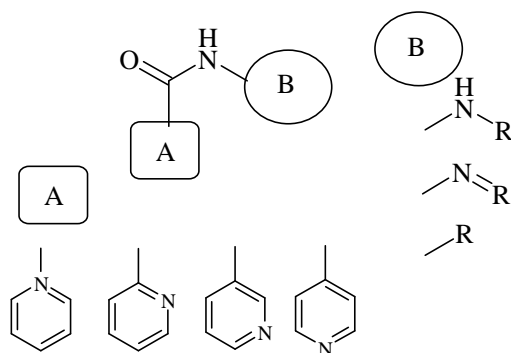
# КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ІЗОНІАЗИДУ

Драпак І.В., Огурцов В.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

В зв'язку з пандемією туберкульозу, появою резистентних мікобактерій, багаточисельними побічними ефектами ізоніазиду актуальним питанням є синтез нових активних протитуберкульозних засобів. Комп'ютерне моделювання та прогнозування, QSAR-аналіз (кількісний взаємозв'язок «структура-активність») дозволяють прогнозувати шляхи синтезу нових, більш ефективних лікарських засобів та передбачати активність ще несинтезованих сполук. Важливу роль в молекулярному моделюванні відіграє метод докінгу, при якому оцінюються зміни параметрів зв'язування речовин з рецепторами в залежності від зміни субституентів в певних положеннях молекули.

На основі квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгових досліджень було проведено комп'ютерне моделювання та прогнозування протитуберкульозної активності похідних ізоніазиду. Попередньо для скринінгу було згенеровано віртуальну базу сполук на основі матриці:



Молекулярне моделювання проводилося за допомогою програми Hyper Chem, як замісники R використовувалися алкільні, циклоалкільні, арильні, метиліденові субституенти.

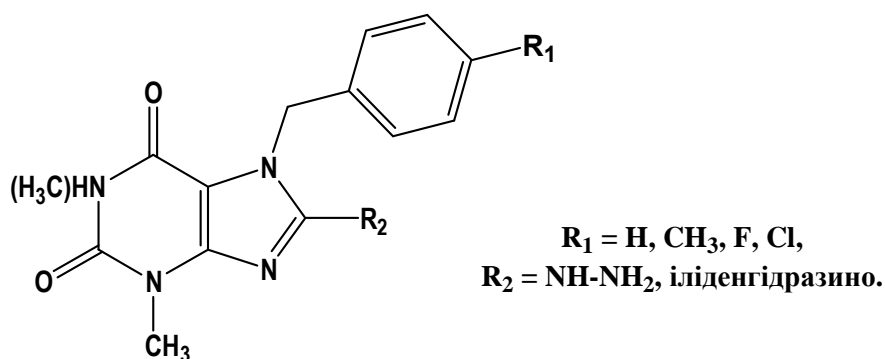
Для досліджуваних сполук розраховано молекулярні дескриптори за допомогою програм Hyper Chem, Dragon та докінгові функції з використанням програмних пакетів Glied, Fred, "Quantum 3.3.0.Demo". QSAR-моделі були побудовані за методикою GA-MLRA з використанням програми BuildQSAR, що дозволяє вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції ( $r$ ) та мінімальною величиною стандартного відхилення ( $s$ ). На наступному етапі вибрані моделі аналізувалися за величиною коефіцієнта Фішера ( $F$ ) і "leave-one-out" методики з підтвердженням передбачувальної здатності моделі, яка перевірялась за величиною коефіцієнта кросс-валідації ( $Q^2$ ), розрахованому на основі суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS). Для комп'ютерного прогнозування протитуберкульозної активності сполук були використані QSAR-моделі з найбільшою прогнозуючою здатністю, а в якості дескрипторів використані параметри, які впливають на афінітет ліганду до мішені та здатність молекули брати участь в окисно-відновних процесах, що повністю узгоджується з існуючими на сьогодні теоріями щодо можливого механізму протитуберкульозної дії похідних ізоніазиду. У результаті комп'ютерного моделювання та прогнозування активності було відібрано 8 структур-лідерів з найвищою прогнозованою активністю для цілеспрямованого синтезу та подальшого дослідження протитуберкульозної активності *in vitro*.

## ПОШУК АНТИГІПОКСАНТИВ ТА АНТИОКСИДАНТИВ СЕРЕД ПОХІДНИХ 7-БЕНЗИЛКСАНТИНІВ

Євсєєва Л.В., Романенко М.І., Александрова К.В., Самура Б.А., Таран А.В.  
Запорізький державний медичний університет,  
Національний фармацевтичний університет

Аналіз літературних даних підтверджує, що похідні ксантину відіграють значну роль в процесах регуляції гомеостазу та різноманітних функцій організму, а висока реакційна здатність похідних ксантину дає змогу здійснити синтез не опублікованих в літературі ксантинів, що створює значний резерв для пошуку нових малотоксичних лікарських засобів широкого спектру дії.

Метою нашого дослідження був синтез та вивчення антиоксидантної та антигіпоксичної дії нових похідних 7-бензилксантинів загальної формули:



Вихідні 7-бензил-8-гідразиноксантини були отримані реакцією 7-бензил-8-бромоксантинів з надлишком гідразингідрату в середовищі водного діоксану.

Для подальшої структурної модифікації молекули ксантину нами вивчені реакції 8-гідразиноксантину з різноманітними карбонільними сполуками.

Встановлено, що нетривале нагрівання 7-бензил-8-гідразиноксантинів з ароматичними та гетероциклічними альдегідами або кетонами в суміші вода-діоксан-оцтова кислота призводить до утворення відповідних 8-іліденгідразинопохідних 3-метил-7-бензилксантину.

Будова та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та методом тонкошарової хроматографії.

Гостра токсичність ( $LD_{50}$ ) синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера. Первинний фармакологічний скринінг показав, що синтезовані сполуки відносяться до IV класу токсичності.

Антиоксидантна активність виявлялась методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення ліпідів курячого жовтка іонами  $Fe^{2+}$ . Згідно цієї методики спектрофотометрично визначається концентрація малонового діальдегіду за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Встановлено, що більшість синтезованих сполук виявляє вищу АОА ніж еталони порівняння (дібунол, аскорбінова кислота).

Антигіпоксична дія вивчалась на моделі гострої нормобаричної гіпоксії. Більшість сполук активніші за еталони порівняння (мексідол, аскорбінова кислота).

Встановлені певні закономірності «будова – дія».



## ФОРМУВАННЯ СТІЙКОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ПОХІДНИХ 2H-ПІРАНО[2,3-с]ПІРИДИНІВ

Євсюкова В.Ю., Журавель І.О., Андреева І.Д., Казмірчук В.В., Шульга Н.М., Волянська Н.О.  
Національний фармацевтичний університет,  
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України»

У теперішній час явище полірезистентності мікроорганізмів до антибіотиків набуло небезпечного значення. У розвинутих країнах світу постійно триває пошук заходів захисту від полірезистентності до антибактерійних препаратів, у тому числі підтримується розробка нових ліків, радикально відмінних від існуючих антибіотиків. Перспективними в плані пошуку є похідні 2H-пірано[2,3-с]піридинів.

**Метою роботи** стало дослідження формування стійкості у грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів і грибів роду *Candida* до нових похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів.

**Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження - синтетичні похідні 2H-пірано[2,3-с]піридинів. В залежності від радикалу, що вони містять, сполукам були надані власні коди. Вивчалось формування стійкості у відношенні до музейних штамів *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922 та *C.albicans* ATCC 885-653, що були надані Філією музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ ім. І.І. Мечникова АМНУ». Для дослідження було використано сполуки, які проявили високу протимікробну активність щодо зазначених збудників, а саме: сполуки 5(7) та 2(2) для вивчення резистентності *S.aureus*, сполуки 1(1), 2(5) – для дослідження стійкості *E.coli* та сполуки 1(3), 2(2) та 5(5) – з метою дослідження стійкості *C.albicans*. У якості розчинника використовували поліпропіленгліколь, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Дослідження проводилось шляхом пасажів тест-штамів на живильних середовищах, що містили зростаючі дози відповідних сполук. При дослідженні визначалась кратність збільшення мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБстК) на п'ятому, десятому, п'ятнадцятому, двадцятому, двадцять п'ятому та тридцятому пасажі. Всього було виконано по тридцять пасажів мікроорганізмів у присутності досліджуваних сполук. У якості препаратів порівняння було обрано антибіотики: гентаміцин у дослідженні із тест-штамами *S.aureus* і *E.coli* та ністатин – у дослідженні *C.albicans*. **Результати дослідження та їх обговорення.** Після тридцяти пасажів чутливість *S. aureus* до сполуки 5(7) зменшилася у чотири, до сполуки 2(2) - у вісім разів, що свідчить про досить повільне формування стійкості *S.aureus* до відібраних похідних. По відношенню до препарату порівняння – гентаміцину – формування резистентності відбувалось також більш повільно: на момент закінчення експерименту МБстК препарату порівняння перевищувало вихідну концентрацію у тридцять два рази. Аналогічною була і швидкість зростання стійкості *E.coli* до сполуки 1(1) та 2(5). Дослідження формування стійкості *C.albicans* до усіх обраних похідних відбувалося дуже повільно. По завершенню експерименту після тридцяти пасажів МБстК лише у сполуки 2(2) зросла у вісім разів, а у всіх інших досліджених сполук - лише у чотири рази. Найбільш повільний процес формування резистентності штаму *C.albicans* спостерігався до сполук 5(5) та 5(6). Чутливість даного штаму до ністатину знижувалась набагато швидше та по завершенню експерименту після тридцяти пасажів МБстК знизилась у тридцять два рази. **Висновок.** Повільне формування стійкості штамів грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та грибів роду *C.albicans* до похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів доводить їх перспективність в плані створення на їх основі ефективних протимікробних засобів.

## СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК, ЩО МІСТЯТЬ ЦИКЛ ІМІДАЗОЛУ

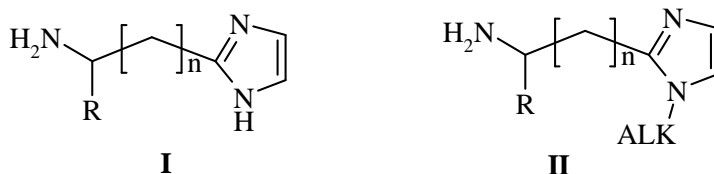
Завада О.О., Заремба О.В., Борисов О.В., Журавель І.О., Коваленко С.М.  
Національний фармацевтичний університет

Цикл імідазолу входить до структури багатьох природних сполук, наприклад, аллантоїну, карнозину, пілокарпіну тощо. Імідазольний фрагмент присутній у складі пуринових основ та активних центрів багатьох ферментів; він входить до складу амінокислоти гістидину і вітаміну В<sub>12</sub>. Фрагмент імідазолу присутній в молекулах багатьох лікарських засобів протимікробної, протигрибкової та антигельмінтної дії (2-нітроімідазол, клотримазол, кетоконазол, тіабендазол, мебендазол).

Гістамін (4-(2-аміноетил)імідазол) належить до тканинних гормонів, впливає на алергійні реакції організму, може викликати спазм гладких м'язів, розширення капілярів і пониження АТ, посилення секреції шлункового соку. Як лікарський засіб гістамін використовують при лікуванні мігрені, бронхіальної астми, алергічних захворювань.

Похідні ізогістаміну (2-(2-аміноетил)імідазолу) на сьогодні менш вивчені, що пов'язано з відсутністю зручних і ефективних методів їх синтезу. Саме тому дослідження, пов'язані з розробкою нових підходів до синтезу таких сполук є актуальними. Особливої уваги потребує вирішення питань раціонального дизайну біологічно активних речовин на основі ізогістаміну з використанням методів комп'ютерного прогнозування.

З метою систематичного вивчення нових біологічно активних сполук в ряду похідних імідазолу нами здійснено синтез комбінаторної бібліотеки 2-(ω-аміноалкіл)імідазолів **I** і продуктів *N*<sup>1</sup>-алкілювання **II**:



Як вихідні сполуки було використано ряд амінокислот аліфатичного, ароматичного, гетероароматичного рядів. Для формування імідазольного циклу розглянуто та апробовано ряд синтетичних підходів. Як найбільш привабливий для використання в умовах комбінаторного синтезу обрано метод, за яким спочатку проводять активацію карбоксильної групи амінокислоти, яка далі легко вступає в реакцію з диметилацеталем аміноацетальдегіду і циклізується з амінами.

Також досліджено можливість використання 2-(ω-аміноалкіл)імідазолів в реакціях гетероциклізації з утворенням похідних 3-заміщених хіназолін-2-тіонів і 2-заміщених 1,1-діоксид-1,2,4-бензотіадіазинів.

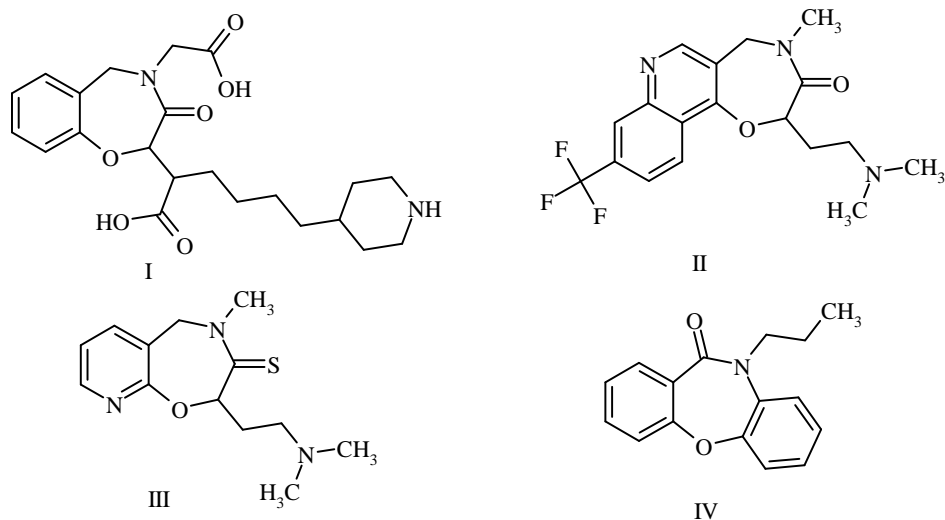
За результатами оцінки потенційної біологічної активності синтезовані сполуки можуть бути використані для первинного скринінгу на виявлення антигістамінної, протизапальної і протигрибкової дії та для вивчення афінітету до гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів.

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1,4-БЕНЗОКСАЗЕПИНА

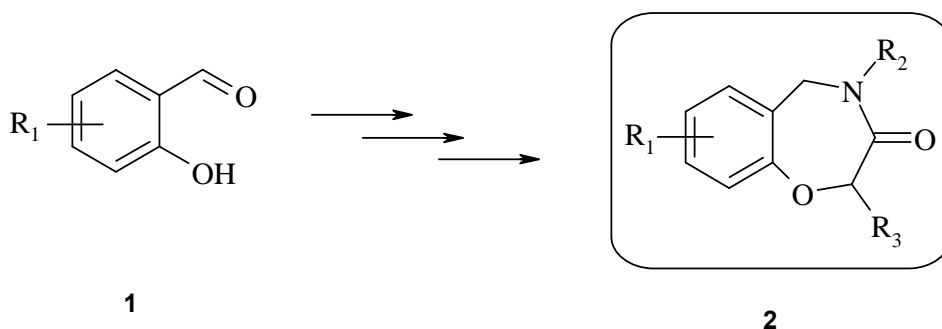
Заремба О.В., Гайдарь М.С., Коваленко С.Н., Черных В.П.

Национальный фармацевтический университет

Известно, что производные 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепина проявляют разнообразную биологическую активность. Среди них найдены эффективные ингибиторы протеазы, GPCR-ингибиторы, антагонисты интегрин и ингибиторы синтеза транскриптазы. Например, соединение **I** является эффективным ингибитором ангиотензин-образующего энзима (АСЕ). 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепины **II** и **III** представляют перспективный класс соединений, обладающих антигистаминной активностью и могут быть использованы для терапии некоторых аллергических состояний. Соединение **IV** является селективным ингибитором транскриптазы человеческого вируса иммунодефицита типа 1 (HIV-1).



Нами проведен синтез ряда новых производных 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепина с целью исследования биологической активности синтезированных соединений. Синтез ряда 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепинов **2** осуществляли исходя из салициловых альдегидов **1** по схеме:



Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

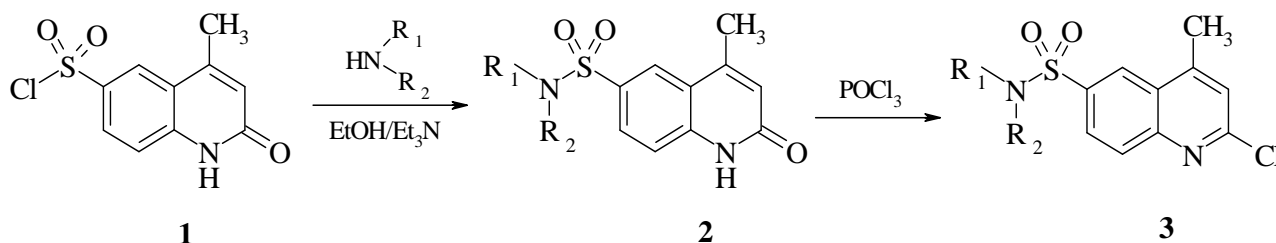
## СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ХЛОРО-4-МЕТИЛ-*N*-АЛКІЛ-6-СУЛЬФОНАМІДІВ

Зубков В.О., Гриценко І.С., Олексієнко Т.О.

Національний фармацевтичний університет

Поглиблене вивчення похідних хінолінів проводиться протягом багатьох десятиріч. Дані сполуки цікаві як з точки зору органічної, так і з боку медичної та фармацевтичної хімії. Для похідних хіноліну притаманна велика кількість фармакологічних властивостей, серед яких особливу увагу привертають антимікробна, діуретична, кардіо- та нейропротекторна. Продовжуючи дослідження сульфо- та сульфамідних похідних хінолінів, нашою метою стало провести цілеспрямований синтез нових похідних 2-хлоро-4-метил-*N*-алкіл-6-сульфонамідів.

Вихідними сполуками для одержання 2-хлоро-4-метилхінолін-6-сульфонамідів (**3**) було обрано відповідні 6-сульфонамідохіноліни-2-они (**2**), які в свою чергу легко утворюються шляхом взаємодії 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (**1**) з алкіламінами.



- а). R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; б). R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=н-С<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; в). R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=н-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; г). R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=н-С<sub>4</sub>H<sub>9</sub>;  
д). R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СН<sub>2</sub>; е). R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=і-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; є). R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=ц-С<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; ж). R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=піперазиніл;  
з). R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=тетрагідрофурфурил; и). R<sub>1</sub>=HR<sub>2</sub>=фурфурил

Як відомо, заміщення гідроксильної групи в гетероциклах на атом хлора можна здійснити шляхом взаємодії відповідних речовин з неорганічними галогеновмісними сполуками фосфора чи сульфура, таких як PCl<sub>5</sub>, PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub> та ін. Нами було використано в якості галогенуючого реагента хлорокис фосфора, в середовищі якого легко та з високими виходами були синтезовані цільові 2-хлоро-4-метил-*N*-алкіл-6-сульфонаміди (**3**).

За даними попередніх досліджень, які були проведені на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету, 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонаміди (**2**) виявляють помірну протимікробну активність [1]. За результатами комп'ютерного прогнозування (програма PASS) 2-хлоро-4-метилхінолін-6-сульфонаміди (**3**) також можуть проявляти протимікробну активність, оскільки для цих сполук зпрогнозована висока ймовірність даної активності.

Тому ми продовжуємо подальше дослідження у зазначеному напрямку з метою отримання експериментального підтвердження наявності чи відсутності протимікробної активності для 2-хлоро-4-метил-*N*-алкіл-6-сульфонамідів (**3**) та встановлення структурно-біологічних закономірностей для сполук даного класу.

[1] Зубков В. О. Синтез та вивчення антимікробних властивостей 6-алкілсульфамідів 4-метилхінолін-2-онів / В. О. Зубков, І. С. Гриценко, Т. О. Цапко // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 2. – С. 6-10.

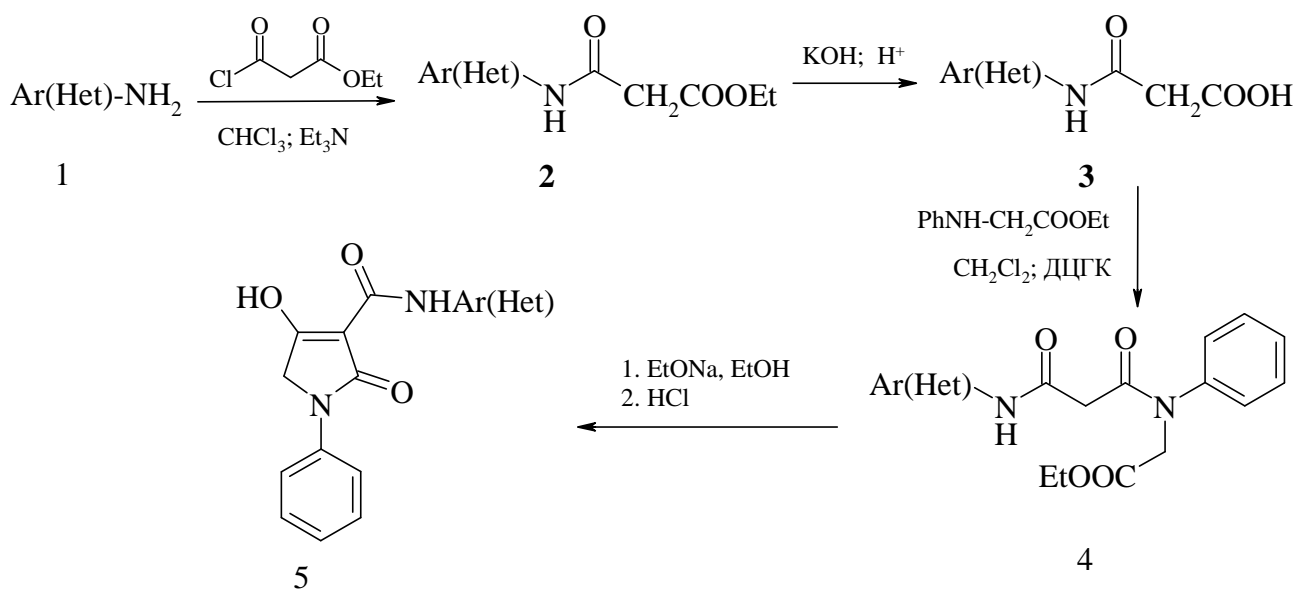
# АЛЬТЕРНАТИВНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ АМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-1-R-1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Зубков В.О., Таран С.Г., Кізь О.В., Каменецька О.Л.

Національний фармацевтичний університет

Раніше нами було показано, що синтез амідів 4-гідрокси-1-R-1,5-дигідропірол-2-он-3-карбонових кислот (**5**) шляхом ацилювання амінів відповідними естерами не завжди приводив до бажаного результату. Це спонукало нас запропонувати альтернативну методику спрямованого синтезу амідів **5**.

Таку можливість надає синтетична схема, відповідно до якої необхідний амідний фрагмент вводиться не до готової базисної структури, а формується ще на стадії напівпродуктів:



5 а) Ar = Ph; з) Het = піридил-2, и) Het =тіазоліл-2

Відповідний амін **1** ацилювали етоксималонілхлоридом в середовищі хлороформу. Утворений при цьому амідоестер **2** піддавали лужному гідролізу, а наступна взаємодія амиду маленової кислоти **3** з *N*-заміщеними естерами гліцину приводила до ключового інтермедіата **4**, внутрішньомолекулярна конденсація якого за Дікманом закінчувалася утворенням цільового амідів **5**.

Розроблена методика забезпечує однозначну спрямованість синтезу поряд з високими виходами продуктів, як у випадку арил-, так і гетериламідів.

## ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ СУЛЬФОХЛОРУВАННЯ ПОХІДНИХ 1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНУ

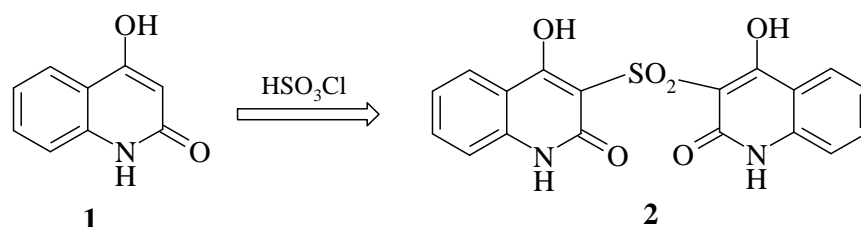
Зубков В. О., Цапко Т. О., Гриценко І. С.

Національний фармацевтичний університет

Зважаючи на широкий спектр біологічної активності гідроксипохідних хіноліну, хімія даної групи сполук набула значного розвитку. Серед різноманіття синтетичних перетворень нашу увагу привернуло сульфохлорування 1,2-дигідрохінолін-2-онів як шлях введення сульфогрупи до складу хінолонового гетероциклу з метою подальшого одержання різних класів маловивчених сульфовмісних похідних. Як об'єкти дослідження нами було обрано 4-метил- та 4-гідрокси-1,2-дигідрохінолін-2-они.

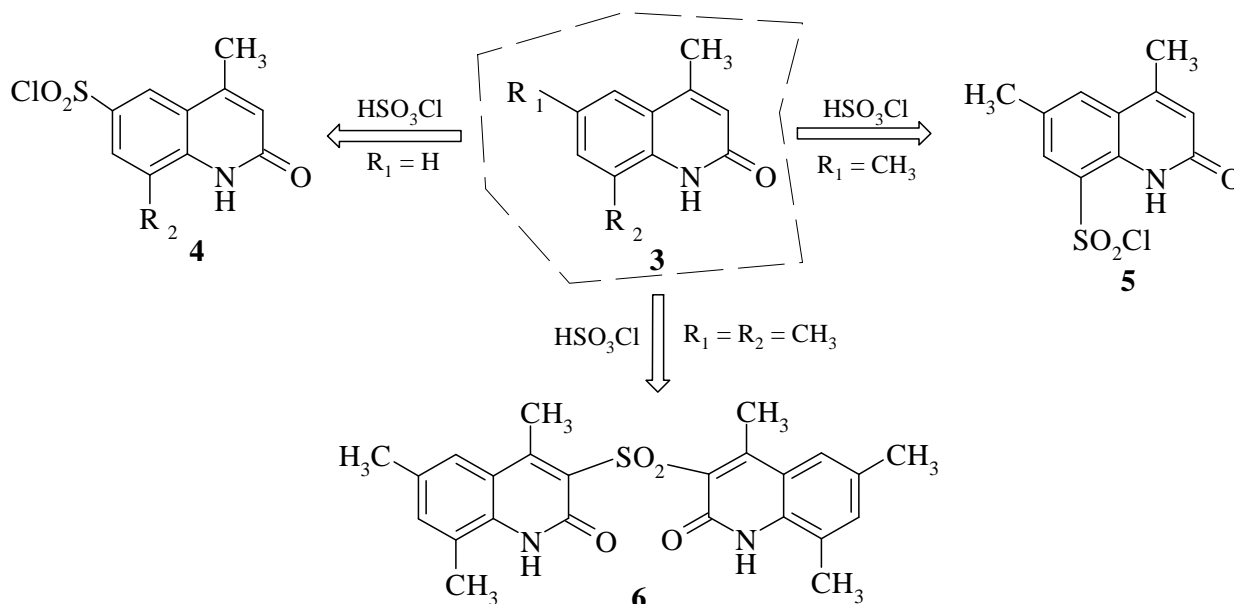
Сульфохлорування 4-гідрокси-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1**) в надлишку хлорсульфонової кислоти перебігає по положенню С-3. Проте, як продукт реакції було виділено не відповідний сульфохлорид, а біс-похідне – ди-(4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіноліл-3)сульфон (**2**) (схема 1).

Схема 1



Для 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**3**) основними реакційними центрами в даному перетворенні є положення С-6 та С-8 хінолонового циклу (сполуки **4** та **5**, схема 2).

Схема 2



Перебіг реакції по С-3 положенню 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**3**) реалізується при наявності замісників у двох найбільш реакційноздатних положеннях бензольного кільця.

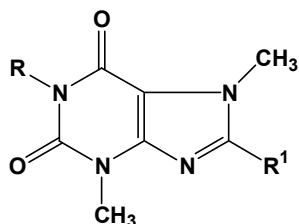
Так, сульфохлорування 4,6,8-триметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону відбувається аналогічно сполуці **1** та приводить до утворення дисульфону **6**.

## ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД 8-АМІНОЗАМІЩЕНИХ 1-R-ТЕОБРОМІНІВ

Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Александрова К.В.,  
Мартинюк О.О., Макоїд О.Б., Самура Б.А.  
Запорізький державний медичний університет,  
Національний фармацевтичний університет

Пошук біологічно активних речовин серед похідних теоброміну є актуальним напрямком фармацевтичної науки в зв'язку з тим, що останні мають різноманітну біологічну дію (діуретичну, бронхолітичну, антигіпертензивну, гіполіпідемічну, протизапальну, анальгетичну та ін.) та знайшли широке застосування в медичній практиці. Однією з ланок патогенезу захворювань, обумовлених ішемією органів, є накопичення в клітинах тканин продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема малонового діальдегіду, що призводить до значної модифікації біомолекул (білків, НК, фосфоліпідів мембран) та порушення функцій клітин. Відомо, що ішемія органів призводить до суттєвого зниження активності антиоксидантних ферментів (каталази, суперпероксиддисмутази, глутатіонпероксидази) на тлі різкого падіння вмісту макроергічних фосфатів. В цих умовах важливе значення набуває корекція патологічних змін препаратами – антиоксидантами, близькими за структурою до ендогенних субстратів.

Продовжуючи роботу з пошуку біологічно активних сполук серед похідних теоброміну нами отримано ряд 8-амінозаміщених 1-R-теобромінів реакцією 1-R-8-бромотеобромінів з відповідними гетероциклічними амінами загальної формули:



R = alkyl, alkenyl, aralkyl, oxoalkyl, hydroxyalkyl  
R<sup>1</sup> = і δδî ë³äëí , і žî äðèäëí , β- òà γ-î žî äêî ëží è,  
ì î ðôî ëží , î žî äðàçèí òà éî äî N-î î ð³áí ³

Будова та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена даними ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та методом тонкошарової хроматографії.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера у дослідах на білих мишах вагою 18-24 г. Первинний фармакологічний скринінг показав, що синтезовані сполуки відносяться до IV класу токсичності.

Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. Синтезовані сполуки вводили внутрішньочеревинно в дозі  $1/20$  DL<sub>50</sub>. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортиазид та фуросемід. Дані первинного фармакологічного скринінгу підтвердили, що більшість сполук не поступається еталонам порівняння.

Антиоксидантна активність (АОА) вивчалась *in vitro* на моделі неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення Fe<sup>2+</sup> з наступним спектрофотометричним визначенням забарвленого комплексу малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою. Встановлено, що переважна більшість синтезованих сполук виявляє вищу АОА ніж еталони порівняння (дібунол, аскорбінова кислота). Встановлені певні закономірності «будова – дія».

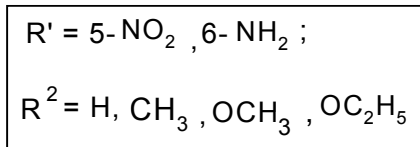
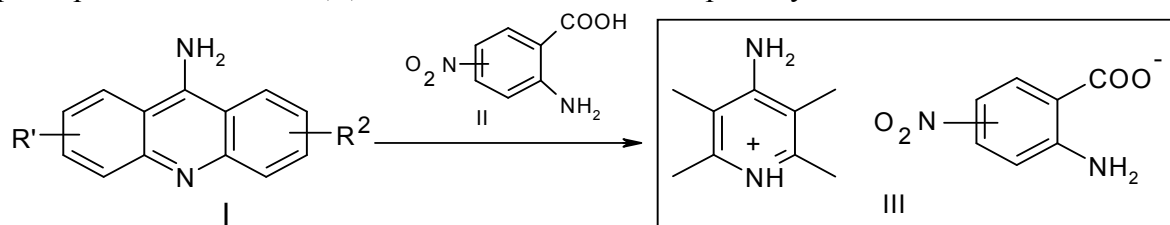
Таким чином, одержані результати вказують на перспективність пошуку біологічно активних сполук серед 8-амінозаміщених 1-R-теобромінів. Робота в даному напрямку продовжується.

# АНТРАНІЛАТИ 9-АМІНОАКРИДИНІЮ: СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ПРОТИГРИБКОВА, ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ, ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В ЯКОСТІ БАРВНИКА ТЕКСТИЛЬНИХ ВИРОБІВ

Ісаєв С.Г., Близнюк О.А., Кругленко Н.В., Сумська О.П., Кабакова Н.Д.,  
Палій Г.К., Крижановська А.В.

Національний фармацевтичний університет,  
Херсонський національний технічний університет,  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

За даними ВОЗ, кожний п'ятий житель земної кулі інфікований грибами. Частота інфікованості населення європейських країн становить від 20 до 70%, в Україні захворюваність на мікози стоп складає 25-30% (Дерматологія та венерологія, 2001, №1). Тому є необхідність пошуку нових БАР з протигрибковою дією, які можливо використовувати як лікувальні та профілактичні засоби. Різноманітні похідні акридину вже використовуються як медичні, ветеринарні препарати, барвники та аналітичні реагенти. Синтез солей 9-аміноакридинію нітроантранілатів (III) здійснювали шляхом зливання гарячих етанольних розчинів відповідних нітроантранілових кислот (II) із заміщеними 9-аміноакридину за схемою:



Будову та індивідуальність синтезованих солей 9-аміноакридинію підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопії, якісними реакціями та хроматографією в тонкому шарі сорбенту. Результати біологічного скринінгу підтвердили перспективність пошуку протигрибкових та протимікробних субстанцій серед нітроантранілатів алкілзаміщених 6-аміно- та 5-нітро-9-аміноакридинію:

- синтезовані солі 9-аміноакридинію проявляють високу протимікробну, фунгістатичну активність, що перевищує за дією етакридину лактат та нітрофурал;
- встановлено, що введення в якості аніонної частини нітроантранілових кислот в структуру 9-аміноакридинію призводить до зменшення гострої токсичності;
- запропоновано метод використання солей нітроантранілатів 9-аміноакридинію в суббактеріостатичних концентраціях для потенціювання активності бензилпеніциліну натрієвої солі по відношенню до золотистого стафілококу та синьогнійної палички;
- показано, що окремі нітроантранілати 9-аміноакридинію також проявляють проти-запальну, анальгетичну та антидіуретичну активність.

Другою метою роботи є розробка способу антимікотичної обробки похідними акридину панчішно-шкарпеткових виробів на стадії їх фарбування для профілактичних цілей.

Встановлено та показано принципову можливість поєднання фарбування та антимікотичної обробки трикотажних текстильних матеріалів шляхом використання 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3-нітроантранілату (102-СГ). Зазначена субстанція рівномірно зафарбовує



синтетичну складову змішаного трикотажного матеріалу – поліамід у жовтий колір та надає обробленим волокнистим носіям високу протигрибкову активність по відношенню до патогенних грибів роду *Candida albicans* ССМ885.

Панчішно-шкарпеткові вироби в процесі експлуатації підлягають достатньо інтенсивному пранню та тертю. У ході експерименту були визначені показники стійкості забарвлення зразків до прання і тертя і згідно ГОСТ 9733.4-83 і ГОСТ 9733.27-83. Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Стійкість забарвлень до прання та тертя

Склад ванни для протигрибкової обробки	Стійкість до прання, бали	Стійкість до тертя, бали
Барвник пр.жовтий-3%, барвник дисперсний жовтий 2%, NaCl, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , ПАР	5/3/3	3
Барвник пр.жовтий-3%, сполука 102-СГ-2%, NaCl, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , ПАР	5/4/4	4

Дослідження антимікотичних властивостей оброблених зразків виконані на кафедрі мікробіології, вірусології і імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. Фунгіцидна активність текстильних матеріалів перевірялась на рідкому та щільному середовищі Сабуро (методом дифузії в агар) з використанням у якості інфекції дріжджіподібних грибів *Candida albicans* ССМ885. У випадку рідкого середовища через 48 годин в пробірках відзначали фунгістатичну дію, яка проявлялась у відсутності росту грибів. Біозахисні властивості на щільному середовищі оцінювали за п'ятибальною шкалою, де 1 бал – шар агару над зразком має таку ж інтенсивність росту, як і навколо зразка; 2 бали - на шарі агару над зразком спостерігається ріст окремих колоній; 3 бали – на шарі агару над зразком відсутній ріст; 4 бали – навколо зразка є зона затримки росту не більше 2 мм; 5 балів - навколо зразка є зона затримки росту більше 2 мм (табл. 2).

Таблиця 2

Протигрибкова дія зразків тканини на культурі *Candida albicans* ССМ885

№ зразка	Зразки тканин	Рідке середовище Сабуро	Щільне середовище Сабуро
1	Трикотаж (бавовна 70% та поліамід 30%), забарвлена барвниками прямим жовтим (3% від маси текстильного матеріалу) та дисперсним жовтим (2% від маси текстильного матеріалу) без додаткової обробки (контрольний)	Наявність росту	1
2	Трикотаж (бавовна 70% та поліамід 30%), пофарбований сумішшю барвника прямого жовтого (3% від маси текстильного матеріалу) та сполуки 102-СГ (2% від маси текстильного матеріалу)	Відсутність росту	5

Запропонований спосіб надання антимікотичних властивостей в процесі фарбування трикотажним виробам здійснюється одностадійно, достатньо простий та економічний, що обумовлює його широке промислове застосування.

# СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

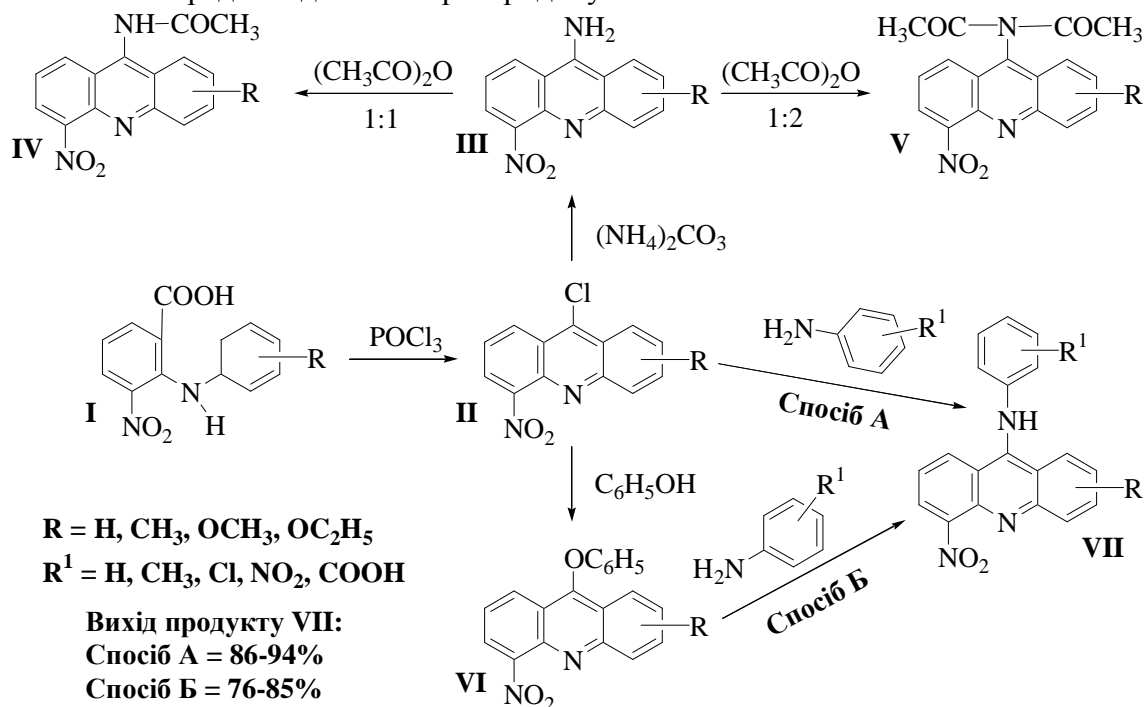
## 5-НІТРОПОХІДНИХ АКРИДИНУ

Ісаєв С.Г., Яременко В.Д., Сулейман М.М., Мамедова Д.О.,

Кабакова Н.Д., Бризицький О.А., Шевельова Н.Ю.

Національний фармацевтичний університет

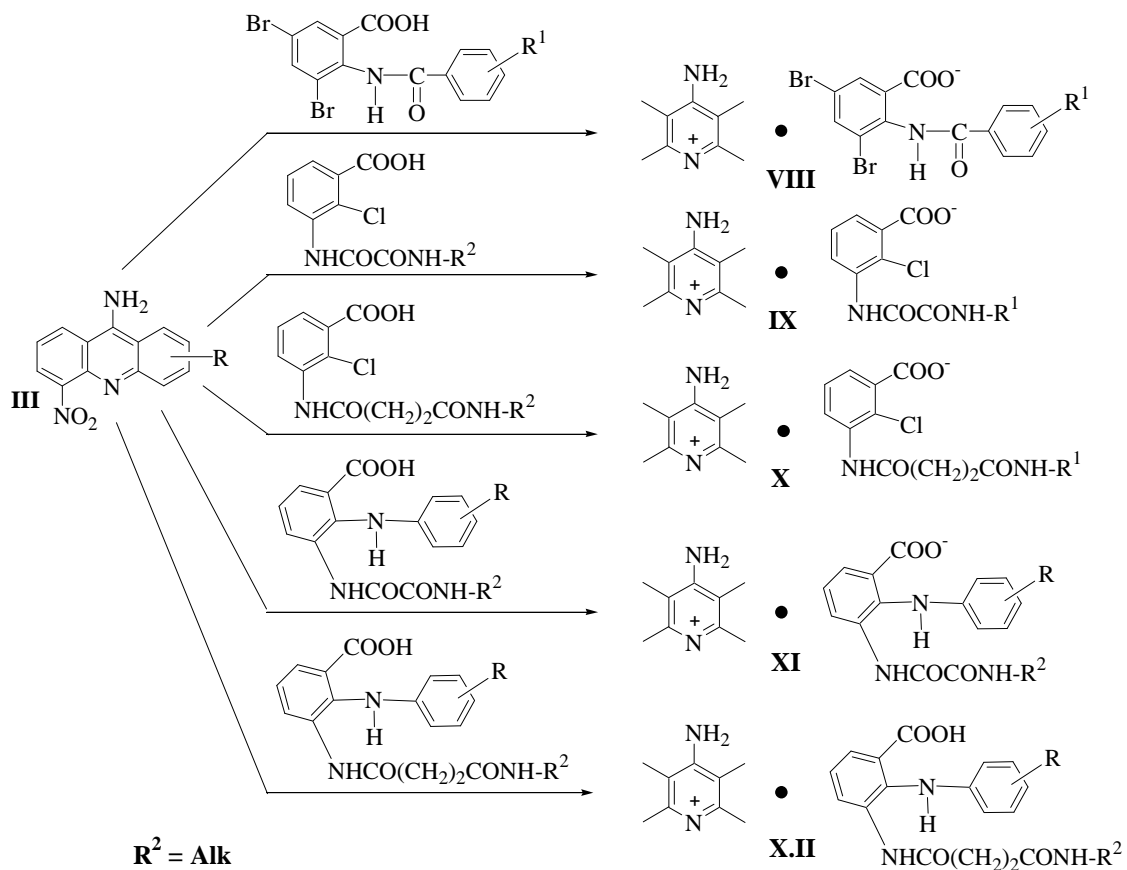
Похідні акридину – відомі антимікробні засоби, дія яких обумовлена інактивацією ДНК. Їх активність ґрунтується на здатності зв'язуватись з нуклеїновими кислотами, що обумовлює вплив на епісомальні генетичні елементи бактерій. Наше дослідження спрямоване на виявлення нових субстанцій, які мають бактеріостатичну, фунгістатичну та протизапальну активність серед похідних 5-нітроакридину:



Алкілзаміщені 5-нітро-9-хлоракридину (II) синтезовано циклізацією 3-нітро-*N*-фенілантранілових кислот (I) дворазовим за вагою надлишком POCl<sub>3</sub> без розчинника. При взаємодії 9-хлоракридинів (II) з амонію карбонатом або ариламинами синтезовано відповідні 9-аміноакридини (III) та 9-*N*-ариламіноакридини (VII). Експериментально встановлено, що синтез 9-*N*-ариламіноакридинів (VII) доцільніше проводити в середовищі діоксану у присутності кислоти хлористоводневої (спосіб А). Перевагами описаного методу в порівнянні зі способом Б є скорочення часу проведення синтезу, легкість проведення експерименту, високий вихід цільових продуктів (86-94%).

Ацетилювання 9-аміноакридинів (III) проводили шляхом їх нагрівання з оцтовим ангідридом у середовищі піридину у співвідношеннях 1:1 або 1:2 при температурі 130-135°C. У результаті одержано 9-моноацетиламіноакридини (IV) та 9-діацетиламіноакридини (V), відповідно

Перспективною групою речовин в плані пошуку протимікробних субстанцій є солі органічних карбонових кислот з 9-амінозаміщеними акридину. Одержання солей 5-нітро-9-аміноакридинію (VIII-XII) здійснювали взаємодією гарячих спиртових розчинів *N*-(*R*-бензоїл)-3,5-дібромантранілових кислот, амідів 3-карбокси-2-хлорокс(сукцин)анілових та 3-оксамоїл(сукциноїл)-*N*-фенілантранілових кислот з 9-аміноакридинами:



Одержані сполуки III-XII являють собою кристалічні речовини жовтого або оранжевого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, хлороформі. Будову синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР-, УФ- спектроскопії, а індивідуальність – методом ТШХ.

Похідні 5-нітроакридину (III-VII) було досліджено на наявність бактеріостатичної, фунгістатичної, анальгетичної активностей та визначена їх гостра токсичність ЛД<sub>50</sub>. Похідні 5-нітроакридину (III-VII) в експерименті виявили бактеріостатичну і фунгістатичну активності в концентраціях 15,6-250 мкг/мл відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Найбільшу бактеріостатичну дію виявили 9-*N*-ариламіноакридини (VII) та солі 9-аміноакридинію (VIII-XII). 9-Аміно-5-нітроакридини (III) та їх ацетильні похідні (IV, V) виявляють протизапальну, анальгетичну активність на рівні мефенамової кислоти та анальгіну. Бактеріостатична, протизапальна, кардіопротекторна, хондропротекторна, антиоксидантна, мембраностабілізуюча активність солей 9-аміноакридинію (VIII-XII) визначаються фармакофорами катіонної та аніонної частини молекули субстанції. Аніонна частина солі у вигляді *R*-окс(сукцин)анілатів та *N*-*R*-антранілатів сприяє значному зниженню гострої токсичності. Синтезовані солі більш вибірково діють на золотистий стафілокок та кишкову полічку. Встановлено, що солі 9-аміно-5-нітроакридинію, які виявляють високу кардіопротекторну активність нормалізують метаболічні процеси у міокарді піддослідних щурів. Запропоновано метод використання *N*-(*R*-бензоїл)-3,5-дибромантранілатів (VIII) та 3-оксамоїлзаміщених-*N*-фенілантранілатів (XI) 9-аміно-5-нітроакридинію в суббактеріостатичних дозах для підвищення специфічної активності бензилпеніциліну натрієвої солі.

Синтезовані похідні акридину (II-XII) за класифікацією К.К. Сидорова відносяться до класу малотоксичних та практично нетоксичних речовин.

# 4-АЗОЛІДОН-АЛКАНКАРБОНОВІ КИСЛОТИ – ПЕРСПЕКТИВНІ МОЛЕКУЛЯРНІ КАРКАСИ В ДИЗАЙНІ ПОТЕНЦІЙНИХ “DRUG-CANDIDATES”

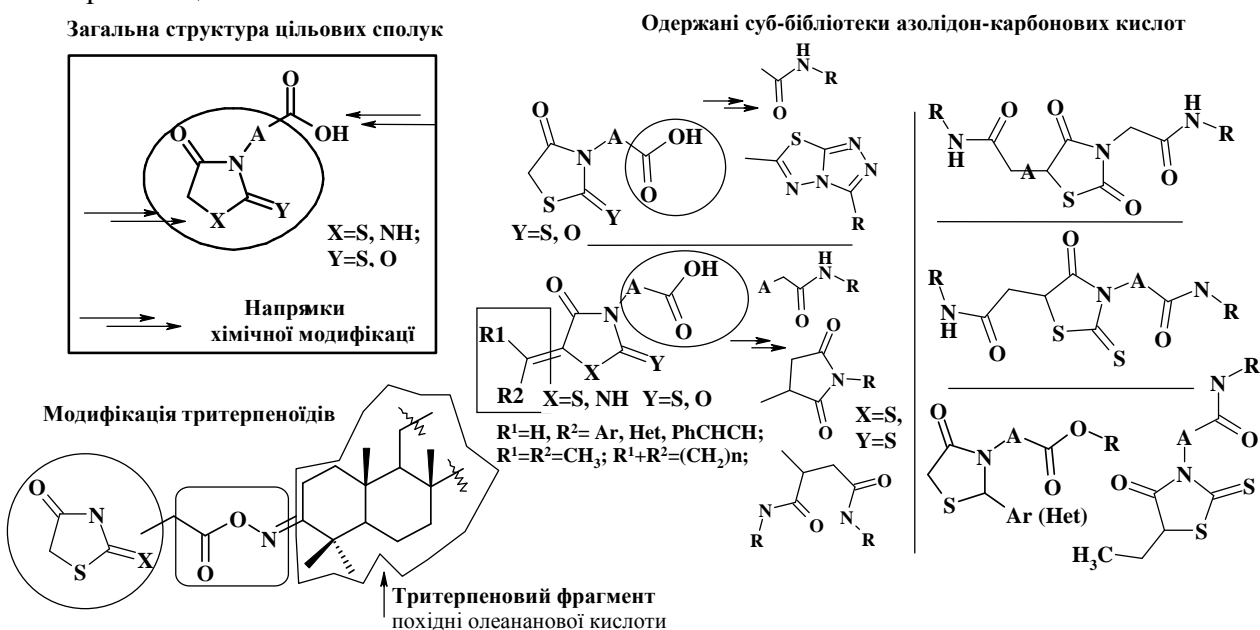
Камінський Д.В., Лесик Р.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Одним з ефективних підходів до пошуку інноваційних лікарських засобів є стратегія спрямованого синтезу, що передбачає вибір базового структурного блоку («матриці») для пошуку високоактивних молекул та їх наступну оптимізацію. 4-Азолідони (2,4-тіазолідиндіони, роданіни, гідантоїни, тощо) відносяться до групи так званих «привілейованих гетероциклів», що зумовлено широким спектром біологічної активності їх похідних і є прикладом ефективних «матриць» для молекулярного дизайну.

Група 4-азолідон-алканкарбонových кислот є однією з найбільш перспективних в даному ряді. Серед сполук зазначеного класу виділені протидіабетичні, протизапальні, протимікробні та протипухлинні агенти, в тому числі принципово новий клас – інгібіторів некроптозу. Висока афінність до великої кількості біомішеней: антиапоптичний комплекс Bcl-XI/BH3, JSP-1, COX-2/5-LOX, TNF/TNFRs-1, EGFR-кіназа, Ras-фарнезилтрансфераза, альдозоредуктаза тощо встановлена для похідних 4-азолідон-3-алканкарбонových кислот (target oriented synthesis). З іншої сторони ряд цих кислот та їх похідних є сполуками-лідерами, виділеними в результаті високоефективного тотального скринінгу багатотисячних бібліотек (high-throughput screening). Крім того, 4-азолідон-алканкарбонových кислот є перспективними молекулярними фрагментами для модифікації інших «структурних блоків», в тому числі і природного походження.

Тому метою роботи був синтез нових сполук зазначеного класу гетероциклів, розробка методів їх оптимізації та встановлення залежностей структура-активність. Для реалізації поставленого завдання була отримана спрямована бібліотека 4-азолідон-3(5)-алкан(ди)карбонových кислот та їх похідних. Синтетичний підхід до цільових сполук залежав від природи гетероциклу, а напрямами хімічної оптимізації, в основному, були положення C5 базового циклу та карбоксильна група залишку в положенні N3, що обумовлено нашими попередніми дослідженнями та максимальним впливом субституентів у вказаних положеннях на реалізацію біологічної активності.



В ході виконання синтетичної частини роботи використовувались реакції [2+3]-циклоконденсації, ацилювання, алкілювання, ціанетилювання в умовах традиційного та “мікрохвильового” органічного синтезу.

Для модифікації структури природних сполук, а саме β-аміринових тритерпеноїдів, була розроблена та реалізована представлена схема, що полягала у впровадженні «лінкерного» оксимного фрагменту в положення 3 похідних олеананової кислоти з метою забезпечення проходження наступної реакції ацилювання гетероциклічними кислотами і формування біфармакофорних молекул, які вміщують природну тритерпенову «матрицю» та гетероциклічне 4-тіазолідонове ядро.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектральними даними (<sup>1</sup>H- <sup>13</sup>C-ЯМР, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія).

Фармакологічний скринінг похідних 4-азолідон-карбонових кислот проводився в рамках міжнародних програм: протипухлинна активність – *Development Therapeutic Program* ([www.dtp.nci.nih.gov](http://www.dtp.nci.nih.gov)); протитуберкульозна активність, – *Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility* ([www.taacf.org](http://www.taacf.org)); противірусна активність – *Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility* ([www.niaid-aacf.org](http://www.niaid-aacf.org)).

Отримані дані дозволили ідентифікувати ряд сполук-лідерів з високими рівнем протитуберкульозної та противірусної активностей та задовільним токсикологічним профілем. В результаті скринінгу протипухлинної активності виділено вибірку сполук з високим селективним впливом на певні лінії (типи) ракових клітин, 3-{5-[2-хлор-3-(4-нітрофеніл)-аліліден]-роданін-3-іл}-пропанова кислота, 2-[5-(4-хлорбензиліден)гідантоїн-3-іл]-*N*-(2-трифторметилфеніл)-ацетамід, *N*-(4-хлорфеніл)-4-{5-[(4-хлорфенілкарбамоїл)-метил]-роданін-3-іл}-бутирамід та метиловий естер 3-[(2,4-тіазолідиндіон-5-іліден)-карбокси]-іміноолеан-12-ен-28-ової кислоти відібрані для поглибленого дослідження протипухлинної активності *in vivo* як потенційні «кандидати у лікарський засіб». Також встановлено, що ароматичні аміди 5-ариліден-2,4-імідазолідиндіон-3-оцтових кислот характерні виразним селективним впливом на лейкемічні ліній ракових клітин, що дозволяє розглядати їх як потенційні протилейкемічні агенти.

На основі аналізу залежності структура-активність (SAR, QSAR-analysis) окреслено напрямки оптимізації досліджуваних сполук, бажані молекулярні фрагменти, ймовірні фармакофори в межах суб-бібліотек, а також отримано прогностичні рівняння залежності структура-активність для віртуального скринінгу та *de novo* дизайну нових «лікоподібних молекул» як потенційних протиракових агентів в рамках досліджуваних гетероциклічних систем.

1. Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry // *Curr. Org. Chem*, 2004, **8**(16), 1547.

2. Kaminsky D., Zimenkovsky B., Lesyk R. Synthesis and *in vitro* anticancer activity of 2,4-azolidinedione-acetic acids derivatives // *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**(9), 3627.

## ОСОБЛИВОСТІ ПАТЕНТУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, СТВОРЕНИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОМБІНАТОРНОЇ ХІМІЇ

Касімова М.В.

Національний фармацевтичний університет МОЗ України

Швидкий розвиток фармацевтичної галузі вимагає застосування принципово нових підходів до синтезу та скринінгу хімічних сполук для створення інноваційних ліків. Одним з найбільш ефективних шляхів скорочення терміну розробки лікарських засобів, мінімізації витрат та забезпечення придатності до широкомасштабного тиражування є застосування так званих комбінаторних бібліотек – великих колекцій хімічних сполук, одержаних шляхом взаємодії чи комбінації різноманітних молекулярних фрагментів із застосуванням методів автоматизації та комп'ютерного забезпечення тощо.

Правова охорона надається як на комбінаторну бібліотеку, так і на окремі сполуки, що входять до її складу або на спосіб одержання чи застосування таких бібліотек.

Об'єктами охорони можуть бути «бібліотека речовин», «колекція», «набір», «матриця», «бідлінг-блок», «комбінаторна бібліотека», «спосіб одержання бібліотеки», «спосіб скринінгу».

Комбінаторні бібліотеки можуть бути представлені за допомогою формули Маркуша або, у випадку не визначеної хімічної структури, за допомогою формули «продукт через спосіб». Додатково вони можуть бути охарактеризовані ознаками, що відносяться до форми представлення бібліотеки. Основною відмінністю між об'єктами «речовина» та «бібліотека», які охарактеризовані за допомогою формули Маркуша, є те, що у першому випадку формула Маркуша є набором альтернатив, тоді як у бібліотеці всі речовини присутні одночасно і правова охорона надається на них одночасно.

Основними вимогами патентоздатності любого винаходу є новизна, винахідницький рівень і промислова придатність. Розглянемо особливості визначення цих критеріїв для комбінаторних бібліотек.

Якщо об'єктом винаходу є бібліотека в цілому, то новизна наявна, навіть коли з рівня техніки відомі її складові індивідуальні сполуки, але, якщо індивідуальні сполуки винесені в незалежні пункти, то винахід в цій частині не буде відповідати умові «новизна».

У випадку, коли захист вимагається для індивідуальних сполук у складі бібліотеки, то новизна наявна лише тоді, коли з рівня техніки невідомі всі індивідуальні сполуки, які заявляються. Якщо об'єктом винаходу є комбінаторна бібліотека, що являє собою суміш, то новизна є, коли з рівня техніки невідомі комбінації, які заявляються.

Якщо захист вимагається для окремих елементів бібліотеки, то це може призвести до невизначеності, оскільки в цьому випадку бібліотеку заявлено як стохастичну суміш невизначеного складу, при цьому визначити окремі сполуки в складі бібліотеки не можливо.

Коли бібліотеку було створено для виявлення сполук, що мають конкретну активність, то промислова придатність наявна тільки у разі підтвердження таких властивостей.

В останні роки широко використовуються способи комп'ютерного моделювання комбінаторних бібліотек. Крім того, бідлінг-блоки, необхідні для створення такої бібліотеки, можуть не існувати, а хімічні стадії можуть бути не проаналізованими тощо. Способи одержання віртуальних комбінаторних бібліотек є непатентоздатними, оскільки мова йде про тематичні способи моделювання за допомогою програмних засобів.

Отже, крім традиційних вимог до патентоздатності, комбінаторні бібліотеки мають додаткові, обумовлені специфікою об'єкту.

# НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И АНТИКОНВУЛЬСАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОСПИРТОВ НА ОСНОВЕ эндо-АМИНОМЕТИЛНОРБОРНЕНА

Касьян Л.И.<sup>1</sup>, Зленко Е.Т.<sup>2</sup>, Пальчиков В.А.<sup>1</sup>,

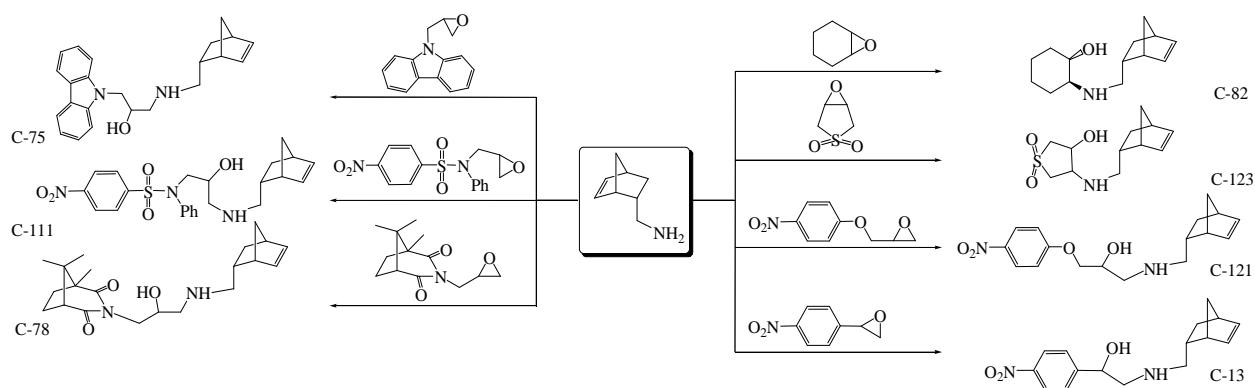
Придыма С.А.<sup>1</sup>, Пришляк И.С.<sup>1</sup>, Голодаева Е.А.<sup>3</sup>, Нефедов А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровский национальный университет им. Олесь Гончара,

<sup>2</sup>Днепропетровская государственная медицинская академия,

<sup>3</sup>Кировоградский государственный педагогический университет

В настоящей работе исследована анальгетическая и противосудорожная активность семи новых аминоспиртов С-75, С-111, С-78, С-82, С-123, С-121 и С-13, синтезированных на основе доступных 9-(оксиран-2-илметил)-9Н-карбазола, 4-нитро-N-(оксиран-2-илметил)-N-фенилбензилсульфонамида, N-глицидилкамфоримида, эпоксициклогексана, 3,4-эпоксисульфолана, 4-нитрофенилглицидилового эфира, 2-(4-нитрофенил)оксирана и стереохимически однородного эндо-аминометилнорборнена.



Эффект новых производных сравнивали с действием гидрохлорида исходного амина. Острая токсичность ( $LD_{50}$ ) аминоалкоголей, определенная на белых мышах по методу Litchfield & Wilcoxon (1949) в модификации Прозоровского (1962), находится в пределах 375-1196 мг/кг (они значительно менее токсичны, чем исходный амин, среднесмертельная доза для которого составляет 331 мг/кг). Наиболее токсичное соединение – аминоспирт С-111 с N-фенилбензилсульфонамидным фрагментом. Анальгетическое действие оценено на модели «hot plate» при температуре 55°C. Противосудорожную активность изучали по тесту коразоловых судорог. Активность препаратов оценена в % по отношению к контрольной группе животных.

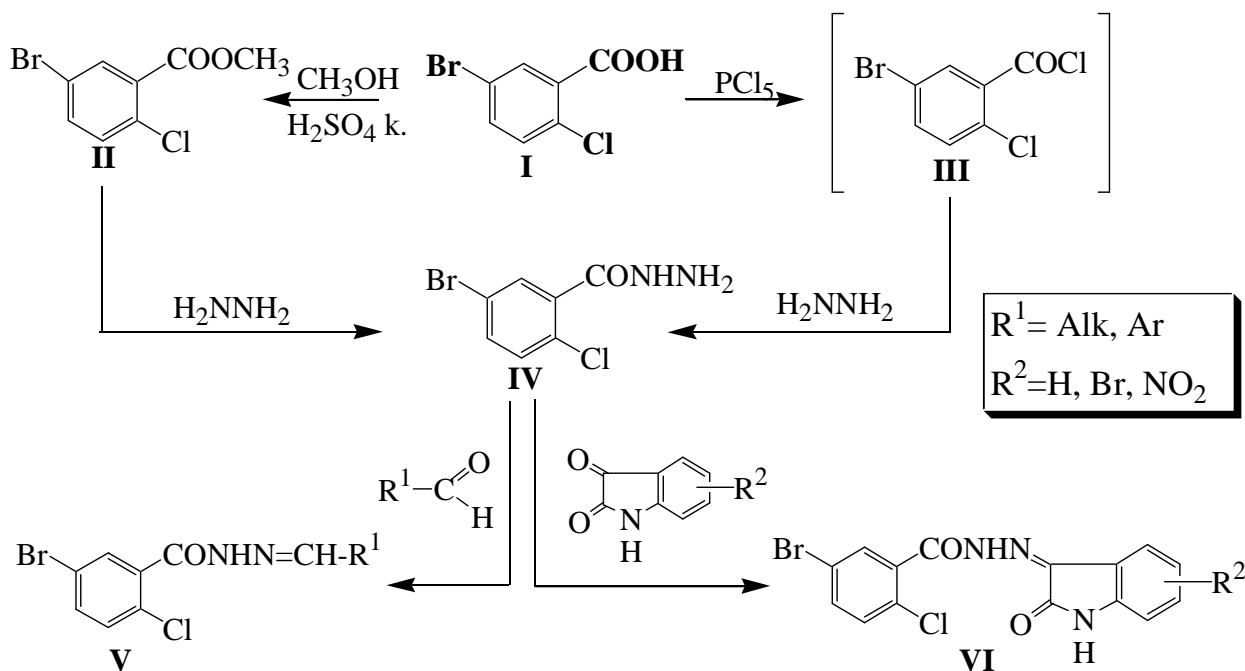
Установлено, что все новые аминоспирты по анальгетической активности существенно превосходят исходный амин. Для соединений С-82, С-111 и С-121 более интенсивной является анальгетическая (+104-127 %), а для продукта С-78 – противоконвульсантная активность (+213 %). Спирты С-111, С-121 и С-123 обладают проконвульсантным действием на уровне -14–(-35) %, что может быть связано с наркотическим действием этих обезболивающих препаратов.

Таким образом, производные эндо-аминометилнорборнена, в частности, аминоспирты могут рассматриваться как класс химических соединений, пригодных для разработки новых нейротропных препаратов, сочетающих обезболивающее и противосудорожное действие.

# СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БАКТЕРІОСТАТИЧНА, ФУНГІСТАТИЧНА АКТИВНІСТЬ R-ІДЕНГІДРАЗИВ-5-БРОМ-2- ХЛОРБЕЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Сергієнко О.М., Шевельова Н.Ю.,  
Друговіна В.В., Сокурєнко І.А., Мильнікова А.П.  
Національний фармацевтичний університет

Одним із напрямків пошуку біологічно активних речовин в ряду ароматичних карбонових кислот є синтез гідразидів *o*-галогенобензойних кислот та їх похідних. З метою подальшого вивчення залежності «структура – активність» синтезовані гідразид 5-бромо-2-хлоробензойної кислоти (IV) та його похідні: алкіл-, арил- та гетериліденгідразиди (V,VI). Будову та індивідуальність сполук підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального та хроматографічного аналізу.



В ПМР-спектрах R-іденгідразидів 5-бромо-2-хлоробензойної кислоти (V, VI) інтерпретовані протони всіх функціональних груп та фрагментів синтезованих речовин. Сигнали протонів NH-групи спостерігаються в слабкому полі у вигляді синглету при 11,95–11,55 м.ч, а =CH-груп в CONHN=CHR-фрагменті при 8,06 - 7,79 м.ч. Сигнали протонів метиленової групи в спектрі пропіліденгідразиду 5-бромо-2-хлоробензойної кислоти знаходяться при 1,42 м.ч., а метильної - при 2,16 м.ч. В області 8,31–7,20 м.ч. присутня група сигналів, яка відповідає протонам ароматичної системи.

Синтезовані алкіл-, арил- та гетериліденгідразиди 5-бромо-2-хлоробензойної кислоти (V,VI) були досліджені на бактеріостатичну і фунгістатичну активність. Результати мікробіологічних досліджень показали, що ці сполуки проявляють протимікробну дію в концентрації 31.2-250 мкг/мл по відношенню до грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів. R-Іденгідразиди 5-бромо-2-хлоробензойної кислоти проявили протигрибкову активність по відношенню до *Candida albicans* (МПК=31,2 - 250 мкг/мл) та по відношенню до *Candida triadis* в концентрації від 125 до 250 мкг/мл.

Висновок: за бактеріостатичною та фунгістатичною активністю вперше синтезовані сполуки в ряду R-іденгідразидів 5-бромо-2-хлоробензойної кислоти розташовуються таким чином: гетериліденгідразиди > ариліденгідразиди > алкіліденгідразиди.



# СОЗДАНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Коваленко Н.В., Гордивська О.О.

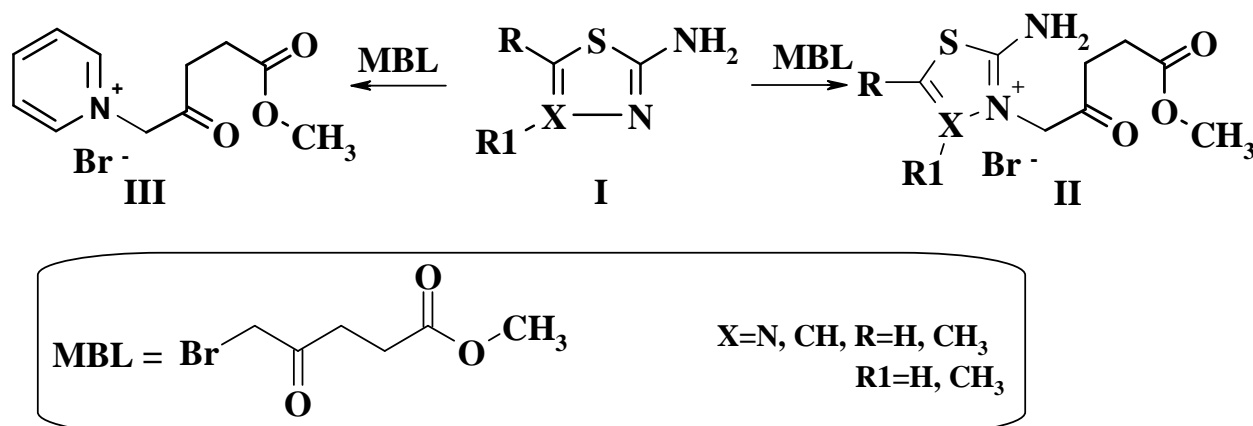
Киевський національний університет імені Тараса Шевченка

Фотодинамическая терапия (ФДТ) - новый эффективный метод лечения опухолей, основанный на применении фотосенсибилизаторов, обладающих свойствами селективно накапливаться в опухолевых клетках и при воздействии лазерного излучения вызывать их избирательное разрушение [1]. 5-Аминолевулиновая кислота (5-АЛК) - естественно образующееся химическое соединение в цепочке биосинтеза гема, которое превращается в фоточувствительный продукт - протопорфирин.

Главным преимуществом 5-АЛК по сравнению с другими фотосенсибилизаторами является ее быстрый метаболизм, который снижает период кожной фоточувствительности.

Путем различных химических модификаций на основе левулиновой кислоты могут быть созданы новые препараты с новыми ценными свойствами.

Известно, например, что введение эфирной группы в структуру 5-АЛК увеличивает эффективность препарата [2]. Также возможны превращения на основе концевой аминогруппы. Одним из наиболее перспективных, с нашей точки зрения, является включение аминогруппы в фармакофорный гетероцикл – тиазол, пиридин и др [3].



1. Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, Gurny R, Lange N. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives Photochem Photobiol. 2006 Jul-Aug;82(4):994-1015.

2. Lipson RL, Baldes EJ. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. Arch Dermatol 1960; 82 (3): 508-516.

3. Huq F., Daghriiri H., Yu Jun Q. et al. Studies on the synthesis and characterization of four *trans*-planar platinum (II) complexes of the form *trans*-PtL(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> where L = 2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, imidazole, and imidazo(1,2-*alpha*)pyridine // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39, No 8. – P. 691–697.

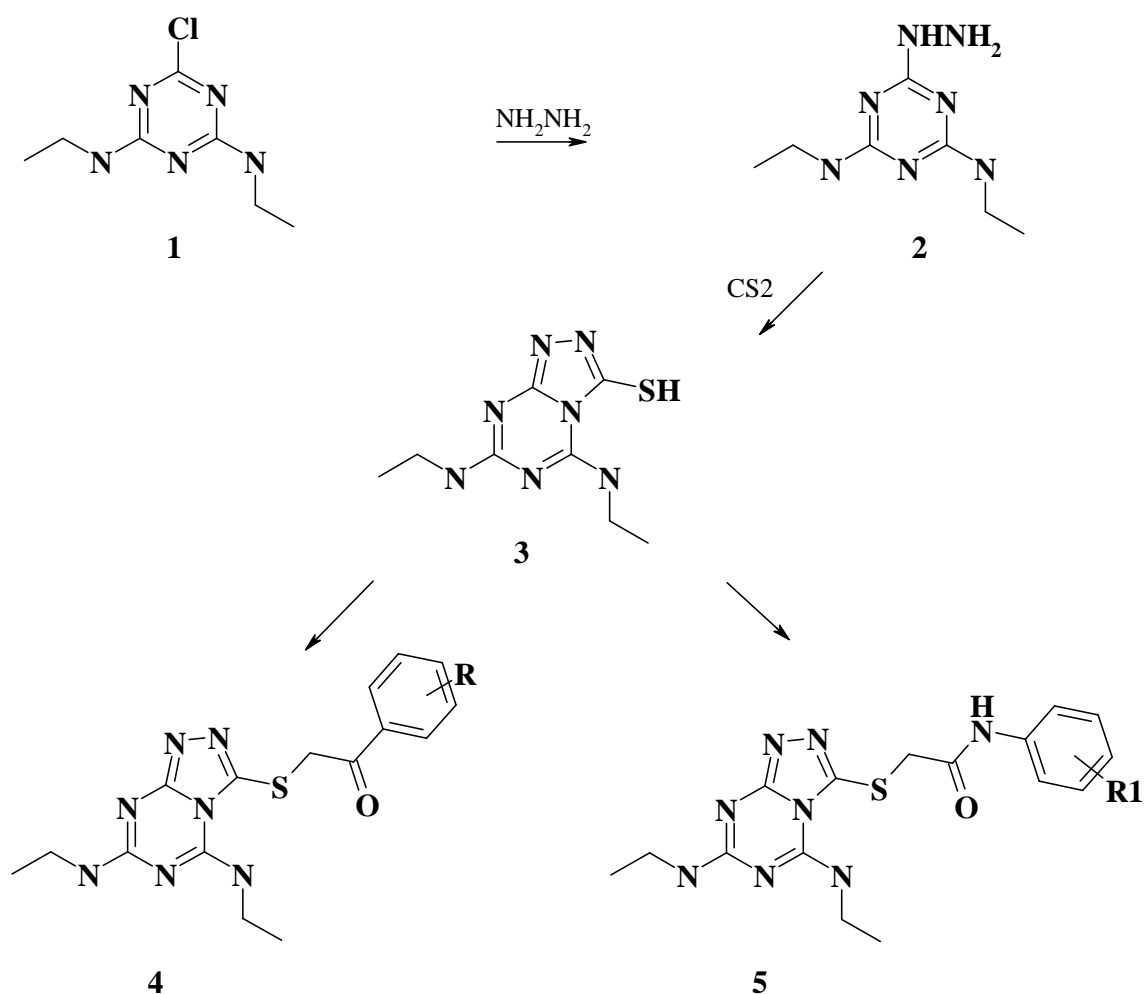
Авторы благодарят за консультации д.б.н. Гамалея Н.Ф. (Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины).

# СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5,7-бис-ЭТИЛАМИНО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а][1,3,5]ТРИАЗИН-3-ТИОЛА

Колесников А.В., Барчина Е.И., Демченко А.М.

Национальный фармацевтический университет,  
Институт фармакологии и токсикологи АМН Украины

Нуклеофильным замещением атома хлора на остаток гидразина путем трехчасового кипячения 2-хлор-4,6-бис-этиламинотриазина-1,3,5 **1** с избытком гидразингидрата в этаноле синтезирован 2-гидразино-4,6-бис-этиламинотриазин-1,3,5 **2**. Обработкой последнего сероуглеродом наработан 5,7-бис-этиламино[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-тиол **3**. Алкилированием тиольной группы замещенными фенацилбромидами или хлорацетанилидами в щелочной среде синтезированы ряды производных **4** и **5**, соответственно.



Строение полученных продуктов доказано на основании данных ПМР-спектроскопии, а чистота – хромато-масс-спектрометрии.

Изучены фармакологические свойства синтезированных соединений. Найдены соединения, обладающие высокой противовоспалительной активностью на модели каррагенинового отека.

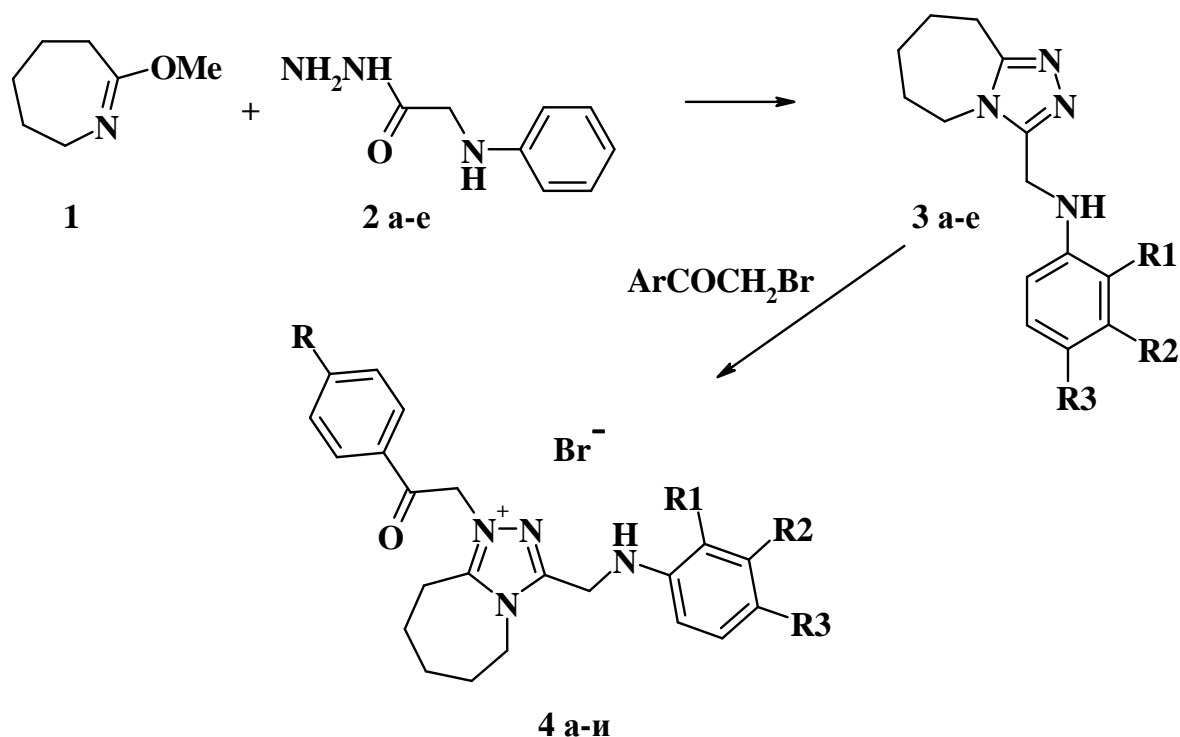
Установлены закономерности структура – фармакологические свойства.

**СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ БРОМИДОВ  
3-АРИЛАМИНОМЕТИЛ-1-ФЕНАЦИЛ-6,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-5Н-  
[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]АЗЕПИНИНА**

Колесников А.В., Серый В.А., Демченко А.М.  
Национальный фармацевтический университет,  
Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины

В результате конденсации 2-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-3H-азепина **1** с гидразидами N-ариламиноуксусной кислоты **2 а-е** образуются соответствующие 3-анилинометил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепины **3 а-е**.

Алкилированием последних замещенными фенацилбромидами в среде полярных растворителей синтезированы четвертичные соли **4 а-и**.



Где **4а** R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>= H, R=R<sup>3</sup>=Cl **4б** R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>= H, R=Br, R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub> **4в** R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>= H, R=Cl, R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub> **4г** R<sup>3</sup>= H, R=Br, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=Cl **4д** R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>= H, R=OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=Br **4е** R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,R= H, R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub> **4ж** R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>= H, R=Cl, R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub> **4з** R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>=Cl, R=CH<sub>3</sub> **4и** R,R<sup>3</sup>= H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R=Cl

Изучены химические свойства и спектральные характеристики синтезированных соединений.

Показано, что соединения **4 а-и** подавляют развитие *C.albicans*, *S.aureus*, *E.coli* и *Ps.aerug* в МПК в интервале от 6.2 до 50 мкг/мл.

**КІЛЬКІСНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ «СТРУКТУРА-АКТИВНІСТЬ»  
МІЖ ПОХІДНИМИ ЦИКЛОПЕНТА[*d*]ПІРИМІДИН-2,4(3*H*,5*H*)-ДІОНУ  
ТА ЇХ СПАЗМОЛІТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ**

Колесніков О.В., Кононевич Ю.М., Бобкова Л.С., Демченко А.М.  
Національний фармацевтичний університет,  
ДУ „Інститут фармакології та токсикології АМН України”

На сьогодні є актуальним пошук нових спазмолітиків в різних хімічних рядах. Серед підходів, які використовуються для вирішення даної проблеми, займає важливе місце метод QSAR (кількісне співвідношення структура-активність).

Раніше у відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ „Інститут фармакології та токсикології АМН України” під керівництвом проф. М.А. Мохорта було встановлено, що похідні циклопента[*d*]піримідин-2,4(3*H*,5*H*)-діону здатні знімати спазм гладкої мускулатури, викликаний дією фенілефрину.

В даній роботі, використовуючи квантово-хімічні розрахунки, кореляційний та регресійний аналіз, нами було встановлено кількісну залежність між структурою похідних циклопента[*d*]піримідин-2,4(3*H*,5*H*)-діону та їх здатністю знімати спазм гладкої мускулатури. Квантово-хімічними розрахунками, здійсненими в програмі HyperChem Professional 6.03 з використанням полуемпіричного методу розрахунків AM1 та алгоритму Полака-Рібера (спряжених градієнтів) з RMS градієнта 0.001 ккал/Е·моль було одержано ряд електронних та енергетичних індексів, а також оптимізовану геометрію молекул, яку було використано для розрахунку дескрипторів різних класів за допомогою он-лайн версії програми DRAGON. Кореляційний та регресійний аналіз проводили, використовуючи програму Statistica 6.0.

Кореляційним аналізом було виділено дескриптори, що мали значущі кореляції з біологічною активністю на рівні коефіцієнту кореляції 0.637-0.766. Регресійний аналіз був проведений, приймаючи в якості залежної змінної активність (pIC<sub>50</sub>), та незалежних змінних - розраховані дескриптори. Було встановлено, що найкращі результати прогнозу дають моделі, які містять дві незалежні змінні. При цьому коефіцієнт детермінації знаходиться в межах 0.775-0.893.

Моделлю з найкращими статистичними показниками є залежність показника активності (pIC<sub>50</sub>) від автокореляційного топологічного дескриптора – індекса Гері (GATS1e) в поєднанні з індексом центричності (Lop):

$$pIC_{50} = 1.256 - 6.311(GATS1e) - 3.404(Lop)$$

$$N = 10; R = 0.945; R^2 = 0.893; adjusted R^2 = 0.862; S_{est} = 0.275; F = 29.084; df = 2.7; p = 0.0004$$

Серед інших моделей, що дають високий статистично значущий коефіцієнт детермінації, є такі комбінації дескрипторів як показник ліпофільності (LogP) з автокореляційним топологічним дескриптором – коефіцієнтом Морана (MATS1e), GETAWAY-дескриптор (R4v) в поєднанні з нижнім характеристичним числом Бурден-матриці (BELm6) та комбінація 3D-MoRSE-дескриптору (Mor10u) з автокореляційним топологічним дескриптором – індексом Гері (GATS4e).

# АМІДИ $\alpha$ -БЕНЗАМІДО- $\alpha$ -(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ - НОВА ГРУПА ПЕРСПЕКТИВНИХ НООТРОПІВ

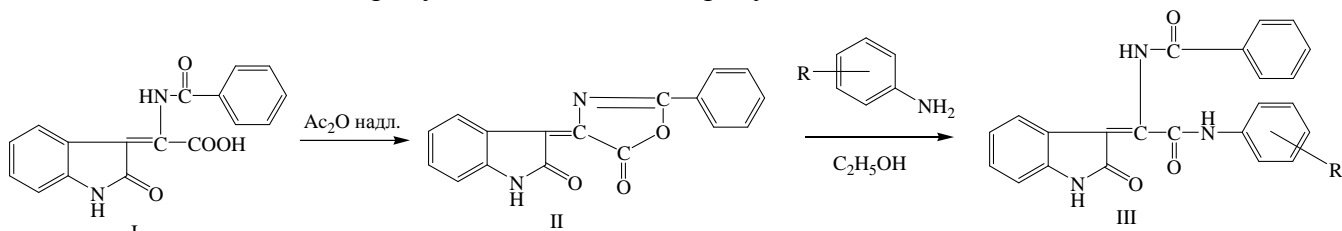
Колісник С.В., Болотов В.В., Алтухов О.О.  
Національний фармацевтичний Університет

Церебральний інсульт є однією з частих причин інвалідності та смертності. За даними ВООЗ кожного року реєструється 100-300 випадків на кожні 100 тисяч населення. Часто після перенесеного інсульту залишається стійкий неврологічний дефіцит, що знижує якість життя не тільки хворих, а також і членів їх родин, що лягає важким тягарем на суспільство в цілому. За даними досліджень на кожні 100 тис. населення є 600 хворих з наслідками інсульту, з яких 60% залишаються інвалідами. Разом з тим активна реабілітація дозволяє повернути до праці і знизити ступінь інвалідності хворих, які перенесли церебральний інсульт.

У зв'язку з тим, що номенклатура вітчизняних ноотропних препаратів значно менша, ніж номенклатура цієї групи лікарських засобів на закордонному ринку медикаментів і часто недостатня для задоволення потреб медичної практики, пошук нових ноотропних засобів є актуальним завданням.

Дослідження, проведені на кафедрі аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету дозволили виявити серед похідних 2-оксоіндоліну ряд сполук-лідерів з ноотропною активністю, яка перевершує активність еталонного ноотропного препарату – пірацетаму.

З метою розширення бази потенційних біологічно активних сполук як ноотропних засобів нами синтезовано ряд нових ариламідів  $\alpha$ -бензамідо- $\alpha$ -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти. В якості вихідної сполуки використовували азлактон  $\alpha$ -бензамідо- $\alpha$ -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти (2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолон) (II), який отримували при нагріванні  $\alpha$ -бензамідо- $\alpha$ -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти (I) з надлишком оцтового ангідриду. Синтез цільових продуктів (III) здійснено за схемою:



де R = -H, 2- $CH_3$ , 3- $CH_3$ , 4- $CH_3$ , 2,4-( $CH_3$ )<sub>2</sub>, 2,5-( $CH_3$ )<sub>2</sub>, 3,5-( $CH_3$ ), 2,4,6-( $CH_3$ )<sub>3</sub>, 2- $OCH_3$ , 3- $OCH_3$ , 4- $OCH_3$ , 3,4-( $OCH_3$ )<sub>2</sub>, 3- $C_2H_5$ , 4- $C_2H_5$ .

При цьому встановлено, що при еквімолярному співвідношенні вихідних речовин в якості розчинника краще всього використовувати етанол. Ариламідів  $\alpha$ -бензамідо- $\alpha$ -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти утворюються із задовільним виходом за нагрівання реакційної суміші протягом 30 хвилин на водяній бані. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу,  $H^1$  ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність методом хроматографії у тонких шарах сорбенту.

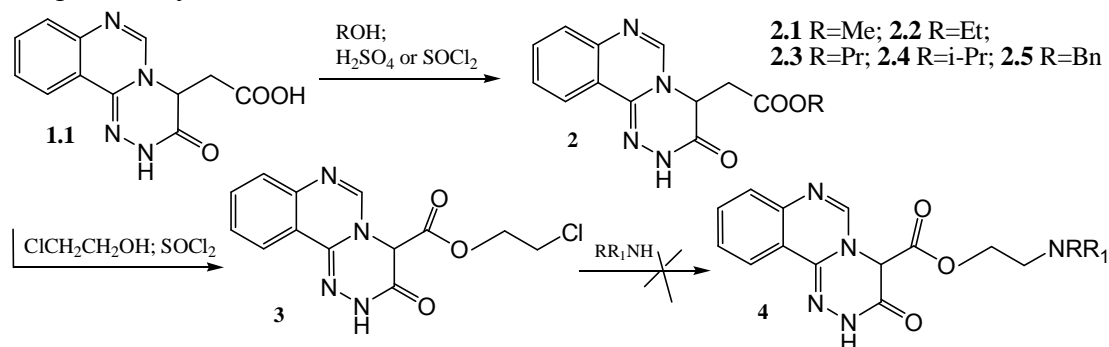
Ариламідів  $\alpha$ -бензамідо- $\alpha$ -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, з високими температурами плавлення. Речовини не розчиняються у воді і розчиняються в органічних розчинниках. Попередні результати фармакологічного скринінгу показали перспективність досліджень в даному ряді похідних 2-оксоіндоліну.

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ (3-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[4,3-с]ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Кривошей О.В., Коваленко С.І., Комаровська-Порохнявець О.З., Новіков В.П.  
Запорізький державний медичний університет

Проблема пошуку нових протиракових та протимікробних препаратів серед різноманітних гетероциклічних сполук є актуальною на сьогодні. Серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів також виявлені „структури-лідери” як з протипухлинною, так і протимікробною активністю, серед яких в медичній практиці вже застосовується “Iressa”, а деякі проходять клінічні випробування (CP 358774, CI 1033, OSI-774, PR-166, GW-2016, ЕКВ-569). Виходячи з зазначеного нами синтезовано і досліджено на наявність протиракової та протимікробної активності новий маловідомий клас гетероциклічних сполук, а саме похідні [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінів.

Синтез естерів (3-оксо-3,4-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (**2**) здійснено двома методами, а саме за умов кислотного каталізу (метод А) або в присутності тіонілхлориду (метод Б). При цьому необхідно відзначити, що метод Б забезпечує кількісні виходи та є зручнішим у виконанні. З метою розширення комбінаторної бібліотеки біологічно активних сполук нами також була досліджена реакція естерифікації кислоти **1.1** 2-хлороетанолом за методом Б. В подальшому одержану сполуку **3** піддавали амінолізу, але результат реакції був негативний.



Дослідження протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук показали, що вихідна кислота **1.1** та її естери **2** є малоефективними по відношенню до мікроорганізмів. Найбільш ефективною виявилася сполука **2.4**, яка в концентрації 0,5 % затримувала ріст *Staphylococcus aureus* 209-p, *Mycobacterium luteum*, *Candida tenuis* та *Aspergillus niger* на 8-30 мм, перевищуючи при цьому протигрибкову активність ністатину.

Результати біологічних досліджень *in vitro* на 60 найбільш поширених клітинних лініях людських пухлин в концентрації  $1,00 \times 10^{-5}$  М показали, що синтезовані сполуки проявляють помірну цитостатичну активність. Так, кислота **1.1** виявилась активною сполукою по відношенню до недрібно-клітинного раку легень (ліній HOP-92, NCI-H226, NCI-H23 та NCI-H522), раку молочної залози (MDA-MBH-231/ATCC), раку яєчників (SK-OV-3), раку нирок (ACHN, CAKI, RXF 393, UO-31), меланоми (LOX IMVI, MALME-3M, UACC-257 та UACC-62) та раку ЦНС (SF-295, SNB-75), пригнічуючи ріст клітин раку у деяких випадках до 27%. Метилловий (**2.1**) та *i*-пропіловий (**2.4**) естери мають подібну направленість та силу ефекту по відношенню до ракових клітин. Також необхідно звернути увагу на те, що сполуки **2.1** та **2.4** пригнічують ріст ракових клітин інших ліній, наприклад, раку яєчників лінії OVCAR-8 на 50,29%, раку нирок (RXF 393) на 58,28% та меланоми (MALME-3M та UACC-257) на 46,43 та 87,21%, відповідно, по відношенню до контролю.

# СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ІМІДОПОХІДНИХ ПЕРОКСИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

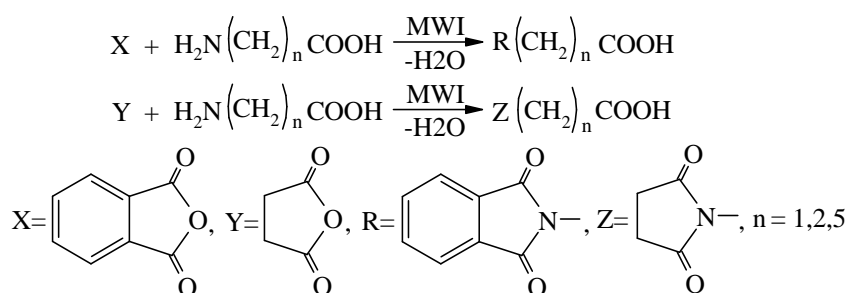
Криськів Л.С., Блажеєвський М.Є.  
Національний фармацевтичний університет

Пероксикарбонові кислоти знаходять широке застосування в синтезі лікарських препаратів (окисні агенти для епоксидування олефінів, добування *S*- і *N*-оксидів тощо), хімічному та фармацевтичному аналізі, входять до складу сучасних дезінфекційних, антисептичних та відбілюючих засобів.

Відомо, що ароматичні пероксикарбонові кислоти характеризуються відносно низькою стійкістю, а достатньо стійкі вищі аліфатичні пероксикислоти – малорозчинні у воді. Тому неабиякий інтерес викликають пероксикислоти фталоїл- та сукциноїлзаміщених амінокислот, які поєднують аліфатичний та ароматичний чи циклоаліфатичний фрагменти. Виходячи з будови молекули таких пероксикарбонових кислот, крім вищої термічної стійкості убачається порівняно їх нижча токсичність.

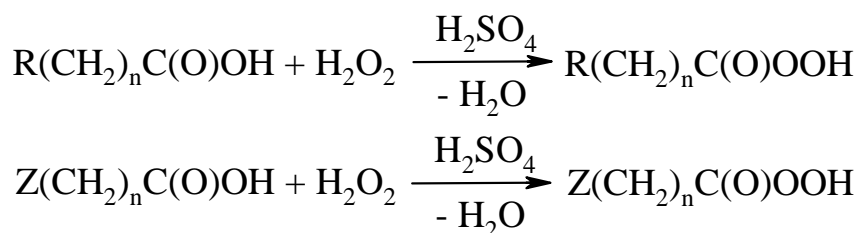
Метою роботи було здійснення синтезу фталімідо- та сукцинімідо-пероксиалканкарбонових кислот та вивчення їх фізико-хімічних властивостей, необхідних для їх подальшого практичного застосування. Загалом цей клас сполук може бути названий імідопохідними пероксикарбонових кислот (ІППКК).

Синтез передбачав дві стадії: добування імідокарбонових кислот, а відтак окиснення їх гідроген пероксидом у відповідні пероксикарбонові кислоти. Синтез імідокарбонових кислот нами був здійснений взаємодією еквімольних кількостей відповідного ангідриду та амінокислоти у твердій фазі з використанням мікрохвильового опромінення (MWI) як інтенсифікатора процесу за схемою:



Реакційну масу перекристалізували з EtOH (для R) та EtAc (для Z). Перевагами новоопрацьованого способу добування імідопохідних амінокислот є спрощення умов (відсутність розчинника, нагрівання, тиску), скорочення тривалості (з 30–240 хв до 7 хв).

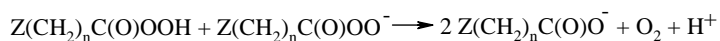
ІППКК добували за реакцією ацилювання гідроген пероксиду імідоалканкарбоновою кислотою в присутності сульфатної кислоти (за методом *W. Parker*).



Цільові продукти ізольовані у вигляді кислот, чистота та індивідуальність яких доводилась за температурою топлення, даними хімічного функціонального аналізу (методом алкаліметрії (Е нейтралізації) та йодометричного титрування (акт. О, %)). Значення величини рКа пероксикислот було розраховане шляхом рН-потенціометричного титрування наважок кислот 0,1 моль/л (стандартизованим за бурштиною кислотою) лугом за рівнянням Хассельбаха-Гендерсона.

Назва пероксикислоти	акт. О, %	Е <sub>нейтр.</sub> , г/моль	Т <sub>топл.</sub> , °С	рКа ІППКК	рКа ІПКК	k <sub>іст</sub> , л/моль·хв
$Z(CH_2)_1C(O)OOH$	9,2	173	83 - 107	7,45±0,06	3,58±0,08	–
$Z(CH_2)_2C(O)OOH$	8,5	187	78 (з розкл.)	8,03±0,06	4,78±0,06	–
$Z(CH_2)_5C(O)OOH$	6,9	229	40-44	8,32±0,02	5,27±0,085	0,81
$R(CH_2)_1C(O)OOH$	7,2	221	108	7,51±0,08	3,64±0,08	5,67
$R(CH_2)_2C(O)OOH$	6,8	235	93-94	8,10±0,04	4,85±0,08	0,83
$R(CH_2)_5C(O)OOH$	5,8	277	91-94	8,30±0,06	5,31±0,07	3,66

Результати вивчення кінетики термічного (298 К) розкладання ІППКК залежно від рН у розбавлених розчинах ( $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л) методом йодометричного титрування показали, що реакція перебігає за йонним механізмом і підпорядковується кінетичному рівнянню 2-го порядку (лінійний характер залежності оберненої концентрації ІППКК від часу). Залежність  $k_{\text{еф}}$  реакції другого порядку від рН має вигляд дзвоноподібної кривої з максимумом при рН, яке приблизно рівне рКа відповідної ІППКК. Лінійна залежність  $k_{\text{еф}}$  розкладу ІППКК від добутку мольних часток молекулярної форми пероксикислоти ( $\alpha_{\text{HA}}$ ) та її аніону ( $\alpha_{\text{A}^-}$ ) свідчить, що в перехідному стані в реакції беруть участь саме ці частинки пероксикислоти:



За даними тангенсу кута нахилу залежності  $k_{\text{еф}}$  від добутку  $\alpha_{\text{HA}} \cdot \alpha_{\text{A}^-}$  розраховані значення  $k_{\text{іст}}$  процесу розкладання ІППКК. Швидкість виділення кисню, яку вимірювали за допомогою оксигенселективного мембранного електроду у всіх досліджуваних реакціях корелювала з швидкістю розкладання пероксикислоти. Відсутність діоксиду карбону (за реакцією з баритовою водою) серед газоподібних продуктів реакції додатково засвідчує її йонний характер та відсутність побічного процесу декарбоксілювання.

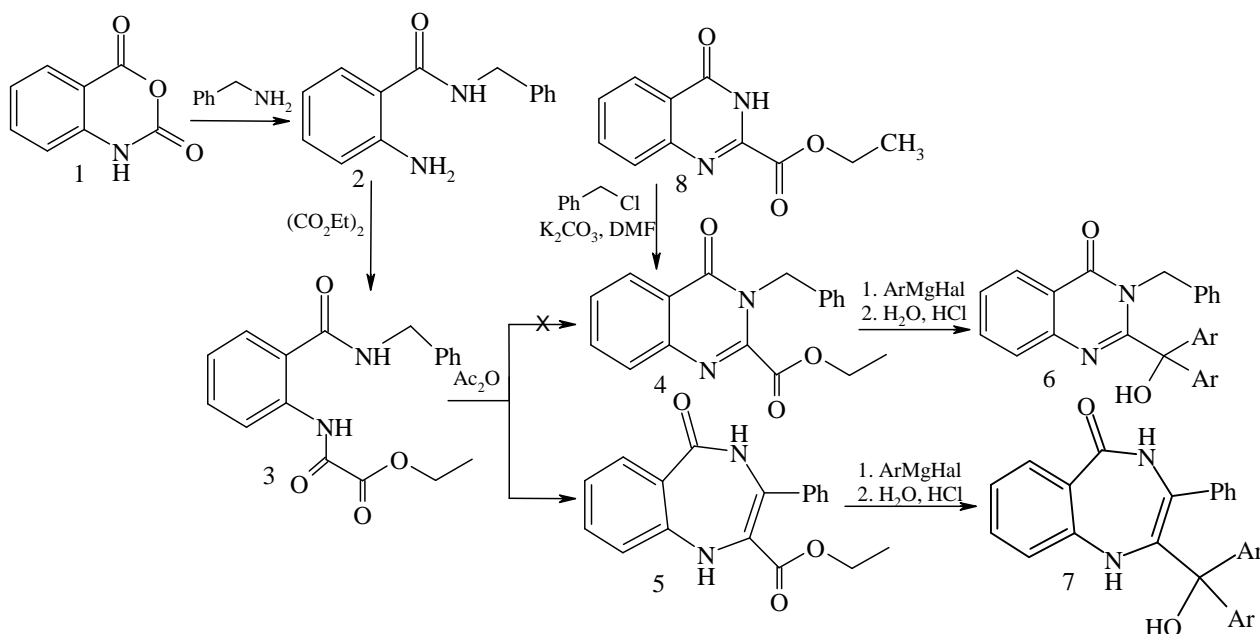


# ВЗАЄМОДІЯ З АРИЛМАГНІЙГАЛОГЕНІДАМИ ПРОДУКТІВ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ БЕНЗИЛАМІДУ *N*-ЕТОКСАЛІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Левашов Д.В., Черних В.П., Шемчук Л.А.  
Національний фармацевтичний університет

Одним із сучасних напрямків драгдизайну є поєднання в одній структурі двох або декількох фармакофорів. Нами було заплановано отримання нових похідні хіназолінону, які містять в якості фармакофору залишки бензилової (дифенілгідроксиоцтової) кислоти, “вбудовані” в гетероцикл, що можна реалізувати шляхом взаємодії з арилмагнійгалогенідами відповідних карбетоксихіназолінонів.

Вихідний бензиламід антранілової кислоти (**2**) одержували дією бензиламіну на ізотопний ангідрид (**1**). При нагріванні бензиламіду (**2**) в діетилоксалаті був виділений бензиламід *N*-етоксалілантранілової кислоти (**3**). При гетероциклізації останнього нагріванням в оцтовому ангідриді замість очікуваного 2-карбетокси-3-бензил-4-оксо-3,3-дигідрохіназоліну (**4**) був виділений 2-карбетокси-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепін (**7**).



Ar= -Ph, *o*-MePh, *p*-MePh, *o*-MeOPh

Хіназолінон (**4**) було отримано алкілуванням 2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (**8**) бензилхлоридом. В реакціях сполук (**4**) та (**5**) з арилмагнійгалогенідами виділені 2-(діарилгідроксиметил)-3-бензил-4-оксо-3,3-дигідрохіназолін (**6**) та 2-(діарилгідроксиметил)-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепін (**7**), відповідно. Відомо, що взаємодія похідних хіназолінону з реактивами Гриньяра може відбуватися по карбонільній групі у положенні 4 або супроводжуватись розкриттям дигідропіримідинового циклу.

В даному випадку надлишок реагенту (1:7) не впливав на результат реакції, яка зупинялась на стадії взаємодії з естерною групою.

## СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЧАСТОК ЗАМІЩЕНИХ ФЕРИТІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ.

Левітін Є.Я., Ведерникова І.О., Коваль А.О., Дедусенко А.В.  
Національний фармацевтичний університет

Новим перспективним науковим напрямком розвитку сучасної фармації є створення нових магнітокерованих носіїв діючих лікарських речовин для їх спрямованої доставки до відповідної ділянки тканини хворої людини. Використання для цих цілей феритів (солей феритної кислоти  $\text{Fe}_2\text{O}_4^{2-}$ ) різного складу з розміром часток від декількох нанометрів дозволяє одержувати різноманітні магнітокеровані лікувальні препарати.

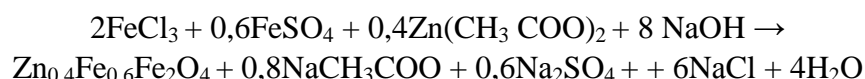
Практичне використання таких препаратів має суттєву перевагу перед традиційними методами лікування, так як можлива цілеспрямована доставка ліків до «органу-мішені», що призводить до зменшення лікувальної дози та токсичності, збільшення тривалості ефекту дії лікарських субстанцій.

Крім використання магнітних властивостей носіїв як транспортних засобів, їх можна використовувати як самостійні терапевтичні засоби. Розробкою та виробництвом магнітних мікро- та наночасток у промисловому об'ємі займаються американські та деякі європейські фірми: Bangs Laboratories, Polysciences Inc. Magforce Nanotechnologies AG.

Серед феритів найбільш вивченим є магнетит ( $\text{FeFe}_2\text{O}_4$ ), який доволі часто використовують як магнітний наповнювач у лікарських засобах. Введення до складу фериту інших металів призводить до утворення часток з новими властивостями.

Враховуючи здатність катіона цинку виконувати важливу роль у регулюванні рівня цукру в організмі, у синтезі білків, копіюванні генетичного матеріалу, кровотворенні, функціонуванні імунної та ендокринної систем, метою роботи було здійснення синтезу часток ферум (II) цинк феритів складу:  $\text{Zn}_{0,4}\text{Fe}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$ , та дослідження їх фізико-хімічних та медико-біологічних властивостей.

Синтез проводили методом сумісного осадження катіонів цинк (II), ферум (II) та ферум (III) з водних розчинів їх солей натрій гідроксидом. При цьому утворюється ферум (II) цинк ферит зі шпінельною структурою з розміром часток декілька нанометрів. Умовна реакція синтезу має вигляд:



За допомогою рентгенофазового аналізу (порошковий дифрактометр Siemens D500) було досліджено структуру та склад синтезованих часток. Встановлено, що частки фериту є однофазними, високодисперсними, зі структурою шпінелі. Внаслідок уточнення вмісту катіонів цинку та феруму була запропонована формула синтезованого фериту  $\text{Zn}_{0,36}\text{Fe}_{0,64}\text{Fe}_2\text{O}_4$ .

З урахуванням можливого використання синтезованих часток феритів у складі лікарських форм, нами був проведений аналіз розчинності часток у кислому середовищі за допомогою атомно-абсорбційного методу. В умовах модельного медико-біологічного експерименту з урахуванням умов ШКТ людини ( $\text{pH} = 1,6$ ) та відповідно до ст. 2.9.3 ДФУ, доведена незначна розчинність (у межах ГПК) синтезованого ферум (II) цинк фериту.

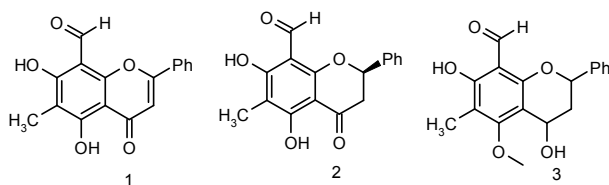
Більш детальне дослідження фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей частинок ферум (II) цинк фериту є передумовою його майбутнього використання як нового магнітокерованого носія лікарських препаратів.

# СПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ 8-ФОРМІЛ-7-ГІДРОКСИХРОМОНІВ

Лозинський О.О., Шокол Т.В., Хиля В.П.

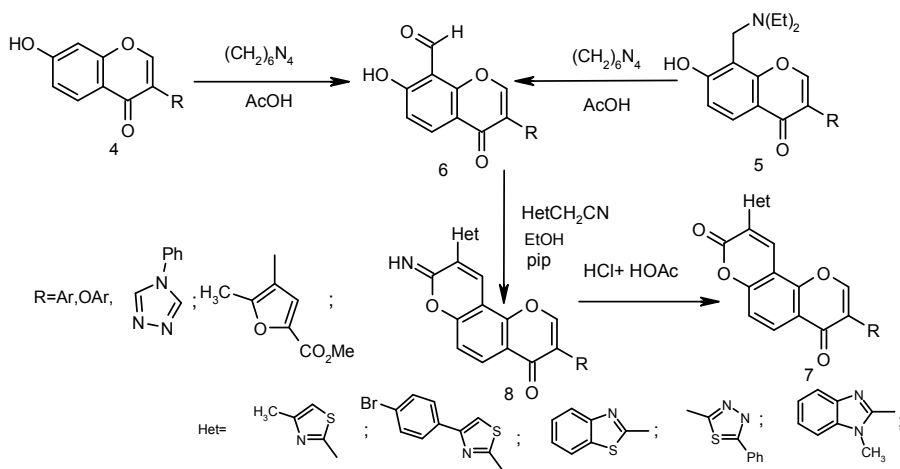
Київський національний університет імені Тараса Шевченка

З рослин родини *Annonaceae* [1] виділена суміш флавононів, що містять формільну групу в *орто*-положенні до гідроксильної, такі як ізоунонал **1**, лавінал **2** та 4,7-дигідрокси-5-метокси-6-метил-8-формілфлаван **3**.



Лавінал **2** проявляє активність проти СНІДу [2], а суміш усіх трьох - антималярійну активність [1]. Відомо, що 8-формілхромони наряду з властивою їм біологічною активністю, є сполуками, зручними для синтезу інших біологічно активних хромонів.

Ми синтезували 8-форміл-7-гідроксихромони по реакції Дафа, виходячи із хромонів **4**, що були модифіковані по третьому положенню заміщеним арильним, фенокиським чи гетероароматичним замісником. Як альтернативний метод застосовували обробку основ Маніха **5** уротропіном у оцтовій кислоті. 8-Формілхромони **6** використали для синтезу пірано[2,3-*f*]-хромон-4,8-діонів **7** – хромонів, заміщених по грані С(7)-С(8)  $\alpha$ -піроновим гетероциклом [3]. У ході синтезу були виділені інтермедіати реакції - 8-іміно-8Н-пірано[2,3-*f*]хромон-4,8-діони **8**.



Таким чином, 8-форміл-7-гідроксихромони є речовинами зручними для анелювання інших гетероциклів по грані С(7)-С(8). А анелювання гетероциклів по грані С(7)-С(8) - це перспективний шлях синтезу речовин, що проявляють антивірусну, антимікробну, інсектицидну, фунгіцидну, протиракову активності, гіпоглікмічну, протиалергійну, а також, виступають інгібіторами NADPH-залежної хінон-редуктази, інгібіторами ферменту нітрифікації сечовини, психотропними речовинами.

1. Liao S. X., Han G. Y., Zhang, Y. R., Zheng Q. T., He C. H., Yaoxue Xuebao-1989.-vol.24(2).-P.110-13.

2. Wu Jiu-Hong, Wang Xi-Hong, Yi Yang-Hua, Lee Kuo-Hsiung, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.-2003.-vol.13(10).-P.1813-1815.

3. О. А. Лозинский, Т. В. Шокол, А. В. Туров, В. П. Хиля, ХГС, **9**, 1361 (2009).

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ КАРДИОСТЕРОИДОВ

Макаревич И.Ф., Улесов А.В., Коваленко С.Н.  
Национальный фармацевтический университет

Разрабатываются следующие пять направлений синтеза: Синтез 10-хлор-19-нор-кардиостероидов (замена С-19-альдегидной группы на галоген). Имидазолил-кардиостероиды. Синтез кардиостероидов с дополнительными лактонными циклами. Превращение А/В-цис-кардиостероидов в А/В-транс-структуры. *Перегруппировка И.Макаревича*. Реакции альдольно-кетоновой конденсации в ряду кардиостероидов. I. Замена ангулярной альдегидной группы на галоген проведена в две стадии. Первая состоит в окислении альдегидной группы в карбоксильную. Вторая стадия – декарбоксилирование в присутствии галоген-солей. Элиминирование карбоксильной группы сопровождается заменой её на галоген. Так получены, например, 10-хлор-19-нор-кардиостероиды. Реакция протекает с сохранением структуры молекулы, с сохранением жёстко закреплённой конформации когда кольца А/В имеют цис-сочленение. II. Имидазолил-карденолиды получены (впервые) взаимодействием карденолид-19-карбоновых кислот с N,N'-карбонилдиимидазолом. Установлено, что данная реакция может протекать и с ангулярной карбоксильной группой. Как результат, получены новые биологически активные соединения – имидазолил-карденолиды. III. Проведены исследования по трансформированию стереоструктур кардиостероидов с созданием в них дополнительных лактонных циклов. Изучено два направления. Первое - создание  $\delta$ -лактонов путём взаимодействия  $3\beta$ -ОН-группы и 19-карбоксильной группы в соответствующих кардиостероидах А/В-транс ряда. Использовано то обстоятельство, что в А/В-транс-стероидах кольцо А подвожно, способно переходить из конформации кресла в конформацию ванны (лодки) и наоборот. При этом происходит сближение  $3\beta$ -ОН-группы и 19-СООН и циклизация  $\delta$ -лактона. Наличие в ряде кардиостероидов фрагмента  $\beta$ -гидроксикарбоновой кислоты (см. углеродную цепь С5 – С10 – С19), имеющего цис-конфигурацию, позволило нам предположить возможное осуществление лактонизации этой группировки с получением  $\beta$ -лактонов. Синтез  $\beta$ -лактонов, содержащих напряжённый четырёхчленный цикл, потребовал применения сильных водоотнимающих агентов. В результате синтезированы целевые  $\delta$ -лактоны. Их нельзя назвать стабильными, тем не менее мы их получили и описали физико-химические свойства. IV. Прямое превращение А/В-цис-кардиостероидов в А/В-транс – структуры оказалось невозможным даже при применении жёстких условий. Происходит разрушение молекулы. Нами найден (впервые) хотя и обходной, но эффективный метод такого превращения для определённой группы кардиостероидов. Такой группой являются природные многочисленные 19-альдегид-карденолиды, которые легко превращаются в соответствующие карбоновые кислоты. Это первая стадия на пути к целевому веществу. Следующий этап – декарбоксилирование 19-карбоновых кислот, выполненное в относительно мягких условиях с помощью тетраацетата свинца. Образующееся при этом 19-нор-соединение легко трансформируется (перегруппировка И.Макаревича) таким образом, что получается кардиостероид с А/В-транс-сочленением; при этом ОН-группа при С-5 из  $\beta$ -положения переходит в  $\alpha$ , а гидроксил при С-3 из аксиального превращается в экваториальный. V. В структурах кардиостероидов имеются два положения, по которым, как мы полагали, возможно провести реакции альдольно-кетоновой конденсации. Первое положение: наличие ангулярной альдегидной группы (у многих природных кардиостероидах), по которой можно присоединять реагенты, имеющие активную метиленовую группу. Второе положение – наличие активной метиленовой группы в самих кардиостероидах (С-21 в бутенолидном кольце), по которому, как выяснилось, может протекать реакция конденсации с фенилальдегидами. Получены образцы этих двух направлений альдольно-кетоновой конденсации.

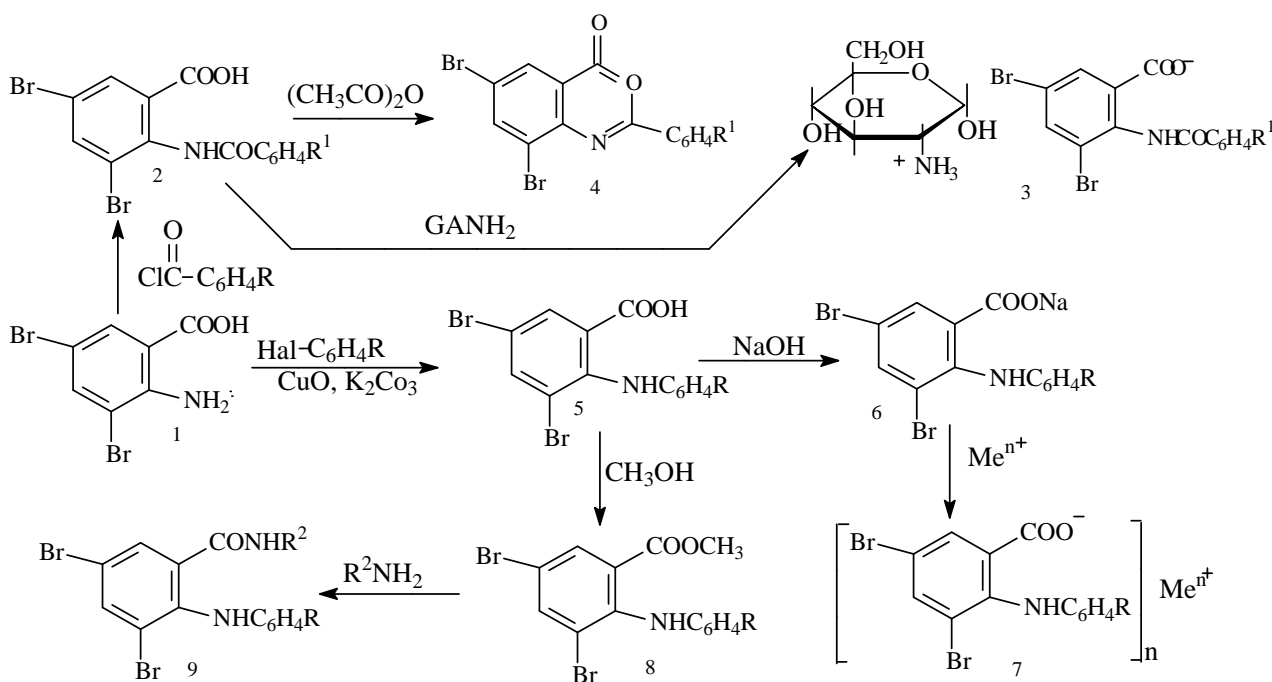
## ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДУ ПОХІДНИХ 3,5-ДИБРОМО-*N*-*R*-АНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Мамедова Д.О., Ісаєв С.Г., Гриценко І.С., Свечнікова О.М., Брунь Л.В.

Національний фармацевтичний університет

Особливе місце серед медичних препаратів посідають ароматичні карбонові кислоти, дослідженням яких займаються як вітчизняні, так і зарубіжні вчені (Л.М. Коркодинова, Пермь, С.Г. Ісаєв, Харків, А.В. Тарасов, Ярославль, О.О. Цуркан, Київ та ін). В плані пошуку нових біологічно активних субстанцій заслуговують на увагу раніше не досліджені похідні дибромо-*N*-*R*-антранілові кислоти.

Шляхом взаємодії 3,5-дибромоантранілової кислоти (1) з хлорангідрідами ароматичних кислот синтезовані *N*-(*R*-бензоїл)-3,5-дибромоантранілові кислоти (2). Для кількісного визначення синтезованих кислот (2) нами розроблена експресна методика їх кількісного визначення методом двофазного титрування у системі октанол-вода. Відносна помилка методу не перевищує 0,5 %. На основі *N*-(*R*-бензоїл)-3,5-дибромоантранілових кислот здійснено синтез водорозчинних солей з Д-(+)-глюкозаміном (3). Реакцією внутрішньомолекулярної циклодегідратації кислот (2) з оцтовим ангідридом синтезовані 6,8-дибромо-2-(*R*-феніл)-3,1-бензоксазин-4(*H*)-они (4):



$\text{R} = \text{Alk}, \text{NO}_2, \text{COOH};$	$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{R}^3;$	$n = 2, 3;$	GA- глюкозамін;
$\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2, \text{CH}_3;$	$\text{Me} = \text{Cu}, \text{Al};$	$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NO}_2$	

Синтез 3,5-дибромо-*N*-фенілантранілових кислот (5) проводили шляхом взаємодії 3,5-дибромоантранілової кислоти (1) з заміщеними галогенбензолу в середовищі ДМФА (вихід 75-80%), без розчинника в присутності оксиду міді та поташу при температурі 180-220°C протягом 2 годин. Перевагами одержання 3,5-дибромоантранілових кислот в твердій фазі є:

легкість проведення експерименту, використання реагентів в еквімолекулярних кількостях, відсутність вогнебезпечних і токсичних розчинників, проведення реакції Ульмана в досить широкому температурному режимі, скорочення часу проведення синтезу, відсутність продуктів осмолення, високий вихід цільових продуктів (88-92%).

З метою пошуку нових біологічно активних речовин на основі 3,5-дібромоантранілових кислот здійснено синтез метилових естерів (8), анілідів (9), мідних та алюмінієвих комплексів (7), натрієвих та Д-(+)-глюкозиламонієвих солей (6,7) відповідних кислот.

Будова синтезованих сполук (2-9) підтверджена сучасними фізико-хімічними методами (елементний аналіз, ІЧ-,УФ-,ПМР-спектроскопія, ТСХ), зустрічним синтезом та якісними реакціями.

При дослідженні фармакологічних властивостей синтезованих груп речовин використовувалася комп'ютерна програма PASS. Експериментально речовини (2-9) були піддано фармакологічному скринінгу на виявлення протизапальної, анальгетичної, діуретичної, жовчогінної, гіпоглікемічної, бактеріостатичної, фунгістатичної активності.

Внаслідок аналізу даних біологічних досліджень зроблені наступні висновки:

- введення в структуру *N*-(*R*-бензоїл)-3,5-дібромоантранілових кислот Д-(+)-глюкозаміну підвищує розчинність і біодоступність солей і при цьому збільшується протизапальна, анальгетична активність і значно знижується гостра токсичність;

- встановлено, що солеутворення *N*-(*R*-бензоїл)-3,5-дібромоантранілових кислот (2) з глюкозаміном або внутрішньомолекулярна їх циклогідратація в бензоксазин-4(Н)-они призводить до значного зменшення діуретичного ефекту, що зумовлено відсутністю в їх структурі вільної карбоксильної групи;

- показано, що введення в структуру 3,5-дібромо-*N*-фенілантранілових кислот естерної групи, анілідного фрагменту, катіонів міді або алюмінію призводить до збільшення гостроти токсичності;

- введення в структуру 3,5-дібромо-*N*-фенілантранілових кислот другої карбоксильної групи в неантраніловий фрагмент молекули сприяє підвищенню діуретичної дії;

- аніліди 3,5-дібромо-*N*-фенілантранілових кислот (9) проявляють антидіуретичний ефект на рівні адіурекрину.

Також як зустрічний синтез нами була використана конденсація 3,5-дібромо-2-хлоробензойної кислоти з ароматичними амінами або заміщеними антранілових кислот в аналогічних умовах.

В якості альтернативного способу одержання 3,5-дібромоантранілових кислот використано конденсацію *N*-ацетил-3,5-дібромоантранілової кислоти з заміщеними галогенбензолу з наступним гідролізом *N*-ацетилпохідних відповідних *N*-фенілантранілових кислот. Для підвищення розчинності іонів міді в молекулярній апротонній фазі для прискорення реакції арилювання використовувалися солюбілізатори, які вводили в реакційну суміш в кількості 2-4 вагових відсотків.

Дослідження показали, що найприйнятнішим каталізатором фазового переносу є натрію олеат, який прискорював реакцію арилювання в 1,5-2,5 рази. Запропонований спосіб використовувався як зустрічний, але є корисним для прискорення реакції Ульмана при отриманні деяких похідних дифеніламіну та *N*-фенілантранілових кислот.