

ВИКОРИСТАННЯ RDF ДЕСКРИПТОРІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОТИРАКОВОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНТІОНУ

Мирко І.І., Кленіна О.В., Голос І.Я.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Похідні тiazолідинтіону є класом сполук, що виявляють широкий спектр біологічної активності. Встановлено, що вони виявляють протипухлинну активність, тому актуальним є дослідження похідних тiazолідинтіону як потенційних протиракових препаратів. Методи кількісного вивчення зв'язку «структура-дія» (QSAR-аналіз) набули широкого застосування у медичних та фармацевтичних дослідженнях. Ці методи базуються на використанні квантово-хімічних та молекулярних дескрипторів для побудови QSAR-моделей, які дозволяють проводити спрямований синтез сполук з певною прогнозованою активністю.

Було проведено QSAR-аналіз 20 похідних тiazолідинтіону, які проявляють достатньо високу протипухлинну активність на двох лініях ракових клітин людини: NCL-H522 (недрібноклітинний рак легенів) та SR (лейкемія). Величини протиракової активності сполук GI, % (growth inhibition) було визначено у Національному інституті раку (США) і характеризуються часткою інгібування росту ракових клітин (у %) в порівнянні з їх початковою кількістю. Початкову оптимізацію молекул сполук та пошук конформацій з мінімальною енергією було здійснено з використанням квантово-хімічного програмного пакету HyperChem 7.5.

Розрахунок функцій радіального розподілу (RDF) здійснено за допомогою програми Dragon. Молекулярні RDF дескриптори характеризують 3D-структуру молекул, розміри та взаємне розташування окремих атомів та груп атомів, які впливають на величину біологічної активності. Математичні дво- і трипараметричні QSAR-моделі було побудовано за методикою GA-MLR з використанням програми BuildQSAR. Статистична якість одержаних моделей визначалась величинами коефіцієнту кореляції r , коефіцієнта Фішера F , а їх прогнозуюча здатність – величиною коефіцієнта кросс-валідації Q^2 , що обчислювався за LOO-методикою. Трипараметричні QSAR-моделі для двох ліній ракових клітин, що мають найкращі статистичні показники, наведено нижче:

$$\text{NCL-H522} = -49,997 \text{ RDF020m} + 1,309 \text{ RDF080m} + 4,167 \text{ RDF150m} + 86,759$$

($r=0,928$; $F=26,944$; $Q^2=0,760$)

$$\text{SR} = +6,002 \text{ RDF070m} - 6,327 \text{ RDF035v} - 10,187 \text{ RDF135v} + 47,167$$

($r=0,956$; $F=35,439$; $Q^2=0,790$)

$$\text{SR} = -12,765 \text{ RDF150m} - 6,867 \text{ RDF035p} + 8,843 \text{ RDF070p} + 37,108$$

($r=0,925$; $F=25,750$; $Q^2=0,590$)

Для лінії ракових клітин NCL-H522 протипухлинна активність сполук визначається наявністю тiazолідинтіонового кільця, тобто фрагмента молекули в межах сферичного об'єму з радіусом 2 Е, проте наявність великих замісників у молекулах сполук в межах сферичного радіуса від 8 до 15 Е викликає зменшення їх протиракової активності. Для лінії SR зростання протипухлинної активності сполук спричиняє наявність великих замісників, при наявності яких сферичний радіус молекул знаходиться в межах 13,5-15 Е, в той час як при величині сферичного радіуса молекул 7 Е їх активність зменшуватиметься.

Таким чином, можна припустити, що досліджувані сполуки виявлятимуть різний механізм протипухлинної дії залежно від типу лінії ракових клітин.

RDF ДЕСКРИПТОРИ У ВИВЧЕННІ АФІНІТЕТУ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНТІОНУ ДО ГРУПИ АНТИ-АПОПТИЧНИХ BCL-2 ПРОТЕЇНІВ

Мирко І.І., Огурцов В.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Використання QSAR (quantitative structure-activity relationships) аналізу, що кількісно характеризує вплив фізико-хімічних параметрів сполук на притаманну їм біологічну активність, дозволяє прогнозувати шляхи синтезу нових, більш ефективних лікарських засобів та передбачати активність та гостру токсичність ще не синтезованих сполук.

Резистентність до лікарських засобів є основним бар'єром у боротьбі проти ракових захворювань. На молекулярному рівні резистентність до ліків є наслідком поширення в ракових тканинах анти-апоптичних Bcl-2 протеїнів, які захищають ракові клітини від апоптозу, індукованого лікарськими засобами. Інгібування Bcl-2 протеїнів дозволяє уникнути резистентності у терапії раку. Групу Bcl-2 (B-Cell Lymphoma 2) білків можна розділити на анти-апоптичні: Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1 та A1 та про-апоптичні білки, які зв'язуючись з молекулою Bcl-2, блокують апоптоз: Bax, BAD, Bak і Bcl. У багатьох видах раку, розвиток захворювання пов'язується з поширенням кількох підгруп Bcl-2 протеїнів. Кожен з білків родини Bcl-2 містять один з чотирьох гомологічних доменів: BH-1, BH-2, BH-3 та BH-4. Структурні дослідження комплексу Bcl-2 білка з про-апоптичним білком (Bak BH3) виявили в молекулі Bcl-XL гідрофобну щілину, яка є активним центром зв'язування анти-апоптичного білка з про-апоптичним. Зв'язування похідних тіазолідинтону з білками Bcl-2 у цьому центрі дозволяє попередити блокування апоптозу про-апоптичними білками та уникнути резистентності лікарських засобів до ракових клітин. Для дослідження нами було вибрано 16 сполук, похідних тіазолідинтону, що є селективними інгібіторами Bcl-2 протеїнів. У якості біологічної активності були використані величини афінитету цих сполук до трьох анти-апоптичних білків: Bcl-2, Bcl-XL та Bcl-w. З метою знаходження залежностей "структура – протиракова активність" в якості незалежних змінних нами були використані RDF (Radial Distribution Function) дескриптори, які розраховуються на основі розподілу міжатомних відстаней у молекулі і характеризують просторову будову досліджуваних молекул. Розрахунок молекулярних дескрипторів був проведений з використанням програмного пакету Dragon.

Якість одержаних моделей оцінювалась за величинами коефіцієнта кореляції (r), стандартного відхилення (s) та величиною коефіцієнта Фішера (F). Прогнозуюча здатність моделей визначалась методом кросс-валідації (LOO) за величинами коефіцієнта кросс-валідації (Q^2) та суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS). Побудова математичних багатопараметричних QSAR-моделей була проведена за допомогою програми BuildQSAR. Найкращі з одержаних QSAR моделей та їх статистичні показники наведені у таблиці:

Трипараметричні QSAR-моделі: $K_i = a + b \cdot X_1 + c \cdot X_2 + d \cdot X_3$

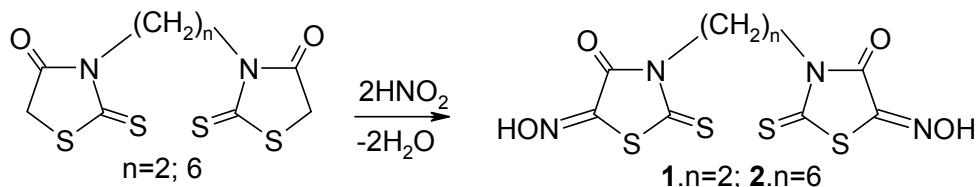
Модель	Тип bcl-2 білка	a	b	X_1	c	X_2	d	X_3	r	F	Q^2
1	786-O	201.71	-501.49	Mor24u	88.62	Mor28v	144.99	Mor32e	0.944	35.78	0.839
2	786-O	233.86	-596.32	Mor24u	-63.18	Mor28v	160.99	Mor16e	0.943	34.60	0.812
3	786-O	210.39	22.55	Mor24u	-592.34	Mor09m	156.02	Mor28v	0.938	31.50	0.821

СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ α,ω -БІС-(2-ТІОКСО-5-ІЗОНІТРОЗОТІАЗОЛІДИН-4-ОН-3-ІЛ)АЛКАНІВ

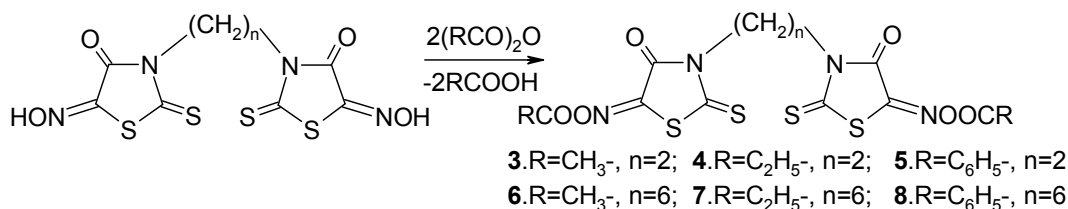
Музиченко В.П., Дутка Н.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

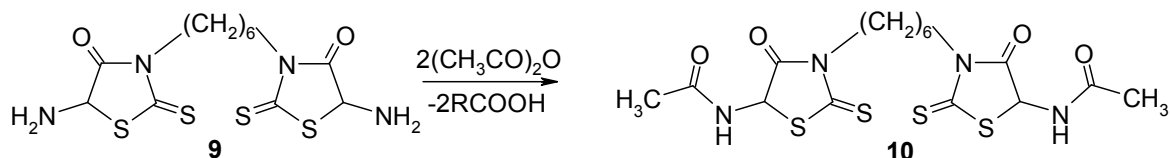
З метою пошуку нових біологічно активних сполук в ряду тіазолідин-4-онів нами вперше були синтезовані 5-ізонітросопохідні біциклічних неконденсованих роданінів (1,2) за відомими методиками:



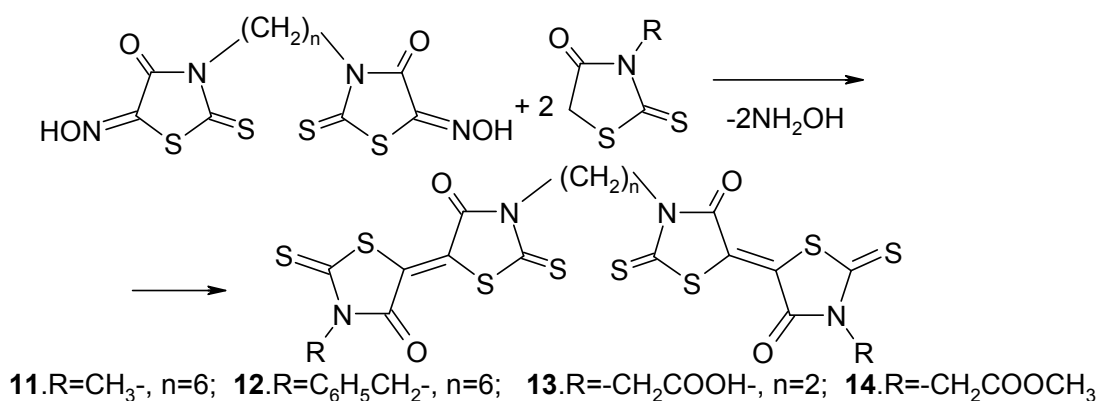
Добуті продукти в подальшому ацилювалися ангідридами або галогенангідридами карбонових кислот, що привело до одержання 5-ацилоксімінопохідних:



При електрохімічному відновленні сполуки **2** було одержано 5,5'-діамінопохідне **9**, при ацетилюванні якого утворюється відповідний діамін **10**:



Шляхом конденсації сполук **1** та **2** з незаміщеними у положенні 5 роданінами було добуто ряд тетрагіазолідинових систем:



Біологічні дослідження показали, що сполуки **2**, **3**, **7** мають слабку анальгезуючу активність. Сполука **2** проявляє сильну нейролептичну дію, а сполука **7** має протизапальну дію на рівні вольтарену.

КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АСПЕКТ

Небесна Т.Ю.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Квантова фармакологія застосовує методи комп'ютерного моделювання, принципи теоретичної хімії та квантової механіки для встановлення молекулярної структури ліків та механізмів їх взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами організму.

Основні напрямки досліджень з квантової фармакології включають пояснення механізмів молекулярної дії лікарських засобів; вивчення зв'язку між структурою та біологічною активністю речовин (QSAR); визначення фармакофорів – необхідного просторового розташування молекулярних фрагментів, що забезпечують структуру, фізико-хімічні та квантово-фармакологічні властивості, які в свою чергу визначають біологічну активність речовини; *de novo* дизайн лікарських засобів – створення нових лікарських засобів, спираючись на хімічну структуру молекули-мішені цих медикаментів в організмі людини.

Базовим предметом квантової фармакології є квантово-хімічні властивості молекул лікарських засобів – молекулярні дескриптори. Основним способом розрахунку молекулярних дескрипторів є комп'ютерне моделювання квантово-хімічних параметрів молекул лікарських засобів за допомогою спеціалізованих програм та алгоритмів. Всі методи розрахунків можна поділити на три основні групи: молекулярно-механічні (molecular mechanics), неемпіричні (*ab initio*), напівемпіричні (*semi-empirical*).

Встановлення механізмів міжмолекулярної взаємодії між рецепторами та лігандами є основою для створення препаратів. При математичному моделюванні залежності між фармакологічною активністю (блокада альфа_{1A}-адренорецепторів) та 50 квантово-хімічними показниками 19 похідних апорфіну встановлено, що існує багатофакторна функціональна залежність показника зв'язування речовини з альфа_{1A}-адренорецептором від зарядів на атомах вуглецю трьох атомів вуглецю молекул апорфінів та таких топологічних дескрипторів, як сума валентних ступенів, топологічний діаметр, загальна зв'язаність та індекс Вінера.

Інший підхід полягає в дослідженні та порівнянні квантово-фармакологічних властивостей відомих лікарських засобів, така робота була проведена для молекул бета-адреноблокаторів. В результаті встановлено, що в структурі молекул атенололу, метопрололу та бісопрололу наявний внутрішньо-молекулярний водневий зв'язок, відсутній в молекулі пропранололу, що підтверджується інфрачервоним спектром.

Досліджені молекули можуть мати щонайменше дві стабільні конформації з таким зв'язком. Молекули бета-адреноблокаторів мають спільний фрагмент. Геометричні параметри цього фрагменту (відстані між атомами та значення кутів між зв'язками), а також значення електростатичного потенціалу на атомах є схожими у різних препаратів, що дає підставу вважати саме цей фрагмент важливим для взаємодії вивчених препаратів з бета-адренорецепторами.

Аналіз даних літератури свідчить, що квантово-хімічні розрахунки застосовуються також в дослідженнях фізико-хімічних властивостей органічних наноматеріалів, зокрема фулеренів, вуглецевих нанотрубок та ліпосом, їх подальше впровадження сприятиме більш швидкому та ефективному проведенню доклінічних досліджень наночастинок, що застосовуються в якості лікарських засобів або формоутворюючих речовин.

**ПРОДУКТЫ РЕАКЦИИ ВИЛЬГЕРОДТА-КИНДЛЕРА:
ПРОСТОЙ ПУТЬ ПОСТРОЕНИЯ *N,N*-ДИЗАМЕЩЕННЫХ
4-АРИЛ-5-АМИНОИЗОКСАЗОЛОВ И 4-АРИЛ-5-АМИНОИЗОТИАЗОЛОВ**

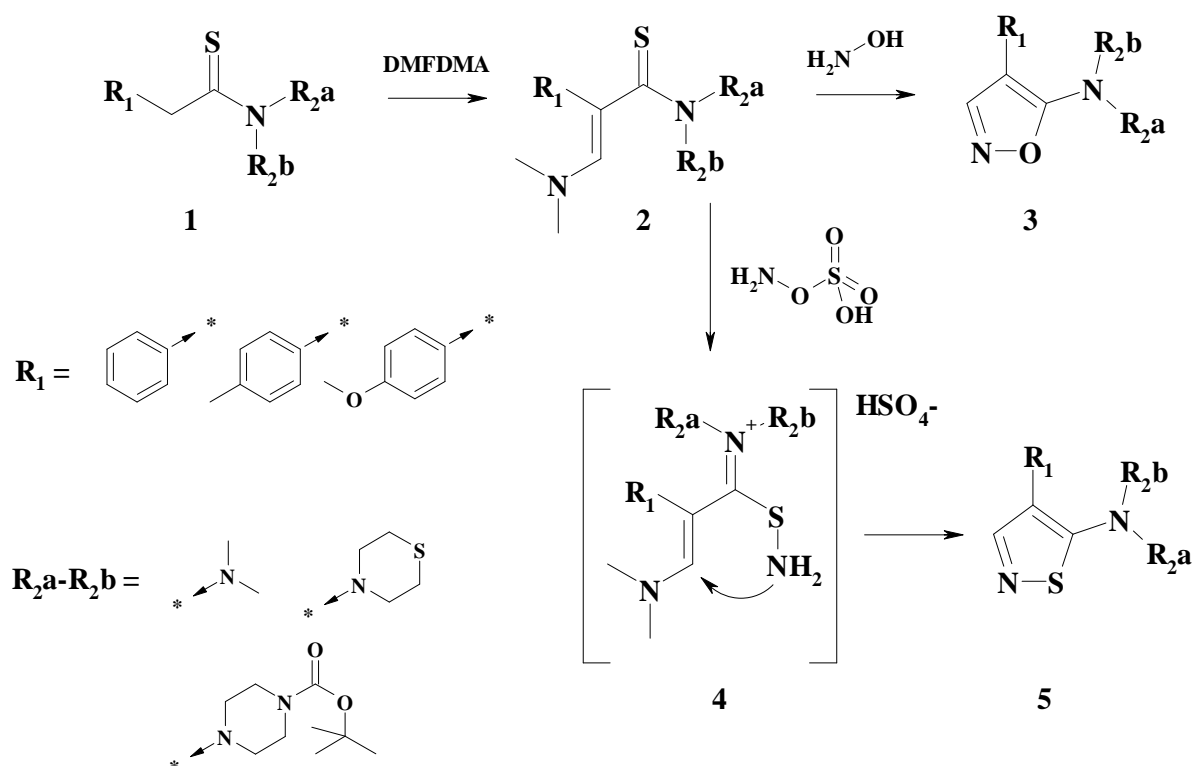
Нечаев М.А., Борисов А.В., Коваленко С.Н.
Национальный фармацевтический университет

Продукты реакции Вильгеродта-Киндлера – *N,N*-дизамещенные тиамиды широко используются в качестве удобных билдинг-блоков в синтезе различных биологически активных веществ, красителей.

В данной работе предложена эффективная синтетическая процедура, которая позволяет использовать тиамиды для построения гетероциклических систем изотиазола и изоксазола, содержащих в своем составе третичную аминогруппу.

При взаимодействии *N,N*-дизамещенных тиамидов арилуксусных **1** с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида в среде ДМФА образуются соответствующие енамины **2**, которые при нагревании с гидроксиламином образуют 5-(*N,N*-дизамещенные amino)-4-арил-изоксазолы **3**.

При взаимодействии енаминов **2** с гидроксиламин-*O*-сульфо кислотой в результате нуклеофильной атаки по атому серы образуются тиамины **4**, которые при нагревании в ДМФА легко циклизируются с образованием соответствующих 5-(*N,N*-дизамещенных amino)-4-ариламиноизотиазолов **5**.



Структура полученных соединений подтверждена данными H^1 -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

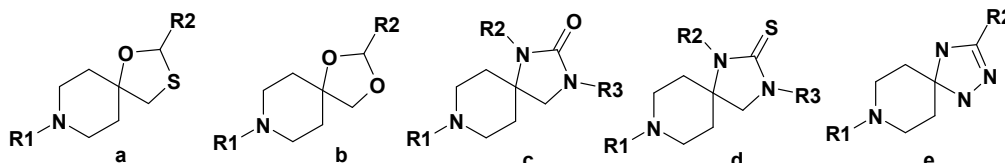
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРО-ПИПЕРИДИН-1,2,4-ОКСАЗОЛИНОВ

Николаенко П.В., Заремба О.В., Коваленко С.Н., Черных В.П.

Национальный фармацевтический университет

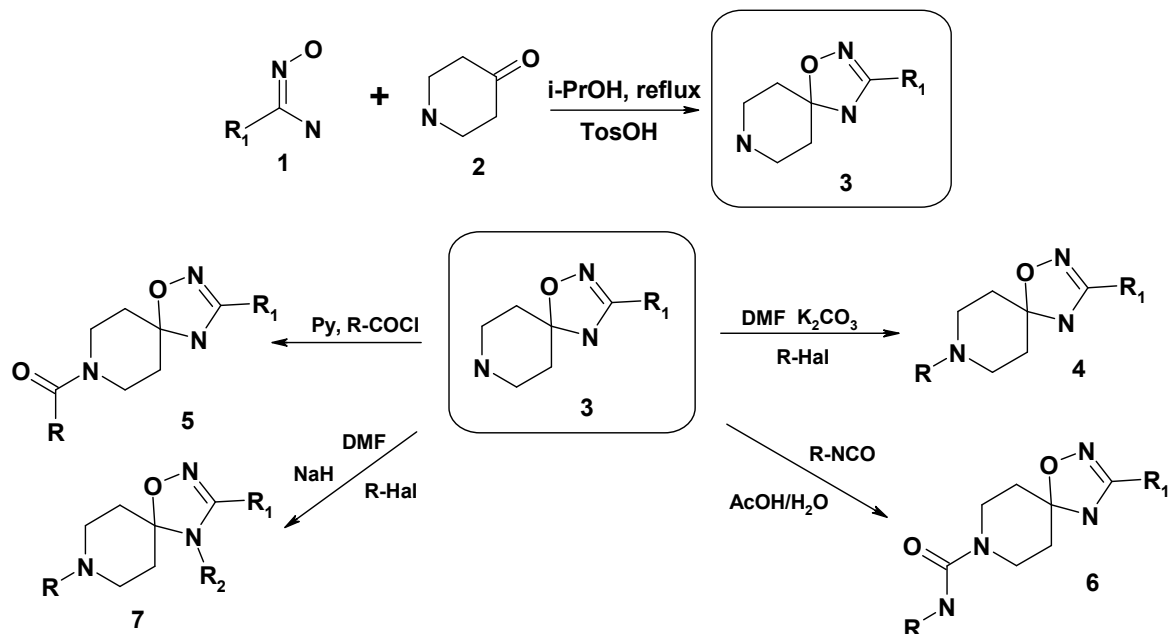
Соединения, содержащие насыщенное *N*-гетероциклическое кольцо, которое имеет спиросоединение с оксотиолоновыми (**a**), оксолановыми (**b**), имидазолиновыми (**c**, **d**) или триазиноновыми (**e**) кольцами (Рис 1), согласно литературным данным [1, 2] являются агонистами мускариновых рецепторов. Такие соединения оказывают влияние на центральную и периферическую нервную систему, проявляют холинэргическую активность, противовоспалительные и спазмолитические свойства.

Рис 1



Поэтому синтез структурных аналогов указанного ряда спиросоединений с целью поиска новых лигандов мускариновых рецепторов является актуальной задачей.

Взаимодействия различных амидоксимов **1** с пиперидин-4-он гидрохлоридом **2** нами были получены спиро-пиперидин-1,2,4-оксазолины **3**, а также их алкил- (**4**), ацил- (**5**), карбамоил- (**6**), диалкил- (**7**) производные.



Полученные соединения представляют интерес для дальнейших исследований в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения заболеваний, требующих применения долгодействующих холинэргических агентов, обладающих мягкой локальной активностью.

Структура всех полученных соединений доказана методами NMR H¹ и LCMS.

Patent EP-A-0311313; EP-A-0189370

Courtoison J. C. Farmaco, 1988, **43** (2), 60-153.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОРБЦИИ ЦЕЛЛЮЛОЗОЙ ДИ-ТЕТРАОКСИДА АЗОТА (IV)

Оридорога В.А., Шматенко А.П.

Украинская военно-медицинская академия

Получение рассасывающихся гемостатиков на основе монокарбоксилцеллюлозы (МКЦ) осуществляют окислением хлопковой или вязкой целлюлозы (Ц) газообразным ди-тетраоксидом азота (IV) N_2O_4 . Многочисленными исследованиями установлено, что это полимераналогичное взаимодействие включает стадии сорбции N_2O_4 и последующего окисления метилольных ОН-групп у C^6 -атомов элементарных звеньев до C^6 ООН-карбоксильных групп (КГ) с образованием МКЦ.

Степень окисления может достигать теоретического значения 25,4 масс.% КГ. Особенностью этого взаимодействия является одновременное прохождение сорбции и окисления, но с разными скоростями; общим для них является специфичность и избирательность.

Специфичность сорбции N_2O_4 подтверждается отсутствием сорбции Ц различных газообразных веществ, отличающихся температурой кипения (от -145^0 до $+60^0$ С), реакционной способностью, простотой или сложностью структуры (азот, окись азота, хлор, бром, кислород, сернистый ангидрид и др.)

Степень сорбции газообразной N_2O_4 зависит от температуры (в интервале $21,5^0 - 60^0$). Воздушно-сухая Ц (7-8% H_2O) из равновесной смеси

$2NO_2 \xrightleftharpoons[t_1^0]{} N_2O_4$ сорбирует только молекулы N_2O_4 , при 22^0 С максимальное значение сорбции достигает 1,8 – 2,0 моля N_2O_4 /моль глюкопиранозного звена (ГПЗ), при этом сорбционные центры находятся у C^6H_2OH -группировок элементарных звеньев; сухая Ц не сорбирует N_2O_4 .

Учитывая химическую структуру волокон Ц и молекул N_2O_4 , их следует считать полярными сорбатом и сорбентом, т.е. они совместимы. Их взаимодействие проходит сначала по механизму поверхностной сорбции (адсорбции) и затем по всему объему сорбента (абсорбция), т.е. сначала имеют место физическая сорбция, затем физически сорбированные молекулы N_2O_4 хемосорбируют в структуру Ц.

Это многостадийный гетерогенный процесс, включающий диффузионный перенос сорбата, адсорбцию на его поверхности и капиллярную конденсацию при большой упругости паров, далее происходит диффузия и растворение сорбата в объеме волокон с их набуханием и изменением надмолекулярной структуры, которое сопровождается специфическим взаимодействием их функциональных групп с образованием межмолекулярных Н-связей и хемосорбционного комплекса.

Хемосорбирует примерно половина физически сорбированной N_2O_4 т.е. 1 м N_2O_4 /мГПЗ. Образующийся комплекс достаточно устойчив, внутри его происходят окислительные превращения, не требующие присутствия газовой фазы.

Для аналогичных процессов равновесные значения сорбционной емкости могут быть рассчитаны по уравнению.

$S = \frac{M_c}{M_{\text{зз}}} * (1 - X_k * N_c)$, в котором M_c и $M_{\text{зз}}$ – молекулярные массы сорбата и элементарного звена сорбента, X_k – относительное значение кристаллических участков, N_c – число молей сорбата, связываемого каждой функциональной группой в элементарном звене сорбента.

Рассчитанные по этому уравнению значения сорбционной емкости при 22⁰С оказались в 3-5 раз меньше найденных экспериментально 0,3–0,5 мN₂O₄/мГПЗ против 1,6–1,7 мN₂O₄/мГПЗ; такой избыток сорбата может быть обусловлен двумя причинами:

1) капиллярной конденсацией и диффузионным проникновением в структуру волокон в аморфных участках структуры Ц, а также по всей поверхности кристаллических;

2) набуханием Ц и деструктивными её превращениями, которые способствуют сорбции.

Хемосорбционный процесс сопровождается довольно значительным тепловым эффектом (11 ккал/моль), что свидетельствует об уменьшении энтальпии в системе Ц-N₂O₄, а это значит, что взаимодействие сорбата и сорбента определяется энергетикой взаимодействия их функциональных групп, т.е. энергетикой образования межмолекулярных Н-связей и хемосорбционного комплекса.

Сорбция N₂O₄ сопровождается усадкой целлюлозного материала, т.е. релаксационными процессами тех деформационных напряжений, которые они приобрели на стадиях выделения и ли переработки.

Эти процессы возникают при появлении сегментальной (молекулярной) подвижности в сорбенте, что является следствием изменения физического состояния его волокон, в частности переходом из застеклованного состояния в высокоэластическое, когда температура стеклования системы волокно-низкомолекулярное вещество снижается ниже температуры опыта.

В процессах сорбции N₂O₄ этому способствует набухание волокон, обеспечивающее эффект пластификации и облегчающее расстекловывание системы.

Степень хемосорбции N₂O₄ составляет примерно половину физически сорбированных, т.е. 1 моль N₂O₄/моль ГПЗ образующийся хемосорбционный комплекс достаточно устойчив, обеспечивая необходимую степень окисления. Разрушается он при обработке водой или протонодонорными растворителями.

Схему механизма сорбции Ц N₂O₄ можно представить следующим образом:

1) диффузионное проникновение N₂O₄ в поверхностные слои структуры Ц и набухание волокон (насыщение) до равновесного состояния;

2) образование Н-связей между ОН-группами Ц и молекулами N₂O₄, выделение тепла и образование хемосорбционного комплекса;

3) изменение в надмолекулярной структуре и появление сегментальной подвижности, снижение температуры стеклования сорбента, переход его в высокоэластическое состояние, прохождение релаксации внутренних напряжений;

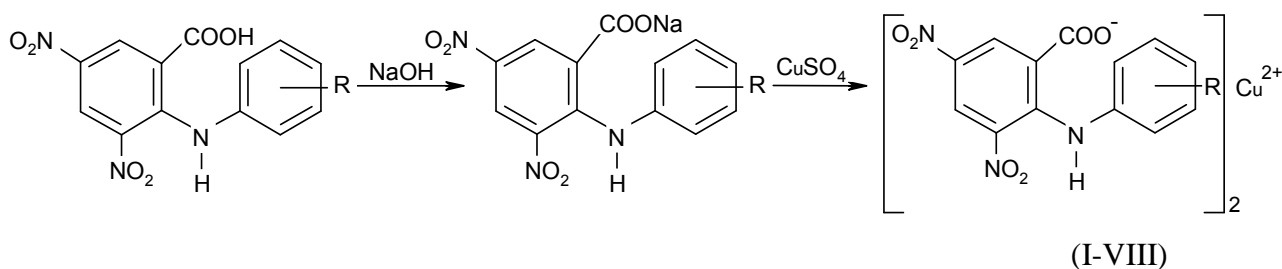
4) дальнейшее поглощение молекул N₂O₄ и продолжение процесса сорбции – хемосорбции в других слоях структуры Ц.

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ МІДНИХ КОМПЛЕКСІВ 3,5-ДИНІТРО-*N*-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

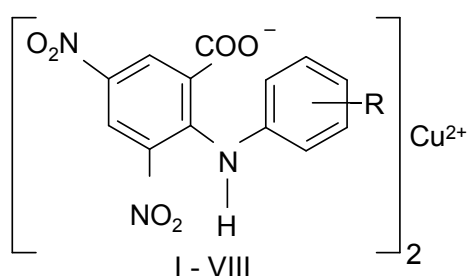
Павлій О.О., Ісаєв С.Г., Антоненко О.В., Бризицький О.А., Алексеева Л.М.,
Яременко В.Д., Колісник О.В., Боряк Л.І.
Національний фармацевтичний університет

Попередніми дослідженнями доведені властивості біометалів у життєдіяльності організму. Вони входять до складу активних центрів ферментів, сприяють осмотичній рівновазі в клітині, беруть участь в усіх фізіологічних процесах. Мідь є металокомпонентом багатьох ферментних систем, виступає в ролі незамінного активатора, має специфічну дію на синтез гемоглобіну та утворення еритроцитів. Експериментально доведено, що в координаційних сполуках *N*-фенілантранілових кислот (*N*-ФАК) з біометалами підсилюється терапевтичний ефект та знижується токсичність. На основі вищенаведеного, як об'єкт досліджень, нами було обрано мідні комплекси 3,5-динітро-*N*-фенілантранілових кислот.

Мідні комплекси 3,5-динітро-*N*-ФАК (I-VIII) синтезовано шляхом взаємодії натрієвих солей відповідних кислот з міді сульфатом.



Будову та індивідуальність сполук (I-VIII) підтверджено даними елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу. Данні елементного аналізу відповідають розрахованим. Інтерпретацію ІЧ-спектрів мідних комплексів 3,5-динітро-*N*-ФАК проведено в порівнянні зі спектрами модельних сполук.



- I – R = H
- II – R = 2'-CH₃
- III – R = 3'-CH₃
- IV – R = 4'-CH₃
- V – R = 3',4'-(CH₃)₂
- VI – R = 2'-CH₃, 4'-NO₂
- VII – R = 2'-CH₃, 5'-NO₂
- VIII – R = 2'-CH₃, 6'-NO₂

З даних літератури відомо, що величина $\Delta\nu = \nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}} - \nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}}$ є мірою асиметрії зв'язку метал-оксиген. В молекулах калієвих солей 3,5-динітро-*N*-ФАК (іонний тип зв'язку) група симетрична, на відміну від групи $-\text{C} \begin{matrix} \text{O}^{1/2} \\ \diagdown \\ \text{O}^{1/2} \end{matrix}$ кислоти, що приводить до зміщення смуги -COO⁻ поглинання в спектрі асиметричних коливань карбоксилат-іонів у низькочастотну область спектру, що і підтверджує солеутворення. В ІЧ-спектрах мідних комплексів смуги по-

глинання асиметричних валентних коливань ($\nu_{\text{COO}^-}^{\text{ас}}$) знаходяться в області 1636-1620 см^{-1} , а симетричних ($\nu_{\text{COO}^-}^{\text{с}}$) в інтервалі 1492-1468 см^{-1} , таким чином величина $\Delta\nu$ зменшується до 146 см^{-1} в порівнянні з кислотами та їх калієвими солями. Цей факт свідчить про вищу симетрію зв'язків і є одним із аргументів утворення комплексу металу з *N*-ФАК. В ІЧ-спектрах мідних комплексів 3,5-динітро-*N*-ФАК також інтерпретовані інші основні характеристики поглинання, які підтверджують їх будову – ν , см^{-1} : ν , см^{-1} 3318-3298 (ν_{NH}), 1600-1580 (ν_{CPh}), 1542—1530 ($\nu_{\text{NO}_2}^{\text{ас}}$), 1368-1344 ($\nu_{\text{NO}_2}^{\text{с}}$).

Для виявлення протизапальної активності у металокомплексів (I-VIII) досліджували їх здатність пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, яке викликане субилантарним введенням 1% розчину карагеніну в лапку миші. Досліджувані речовини (I-VIII) вводили перорально у дозі 20 мг/кг. Рефренс-препаратами були вольтарен ($\text{DE}_{50}=8$ мг/кг) та мефенамова кислота у дозі 100 мг/кг.

Бактеріостатичну і фунгістатичну активність мідних комплексів 3,5-динітро-*N*-ФАК досліджували *in vitro* за методикою двократних серійних розведень у рідкому поживному середовищі.

Вивчення жовчогінної дії речовин (I-VIII) проводили на інтактних щурах за методом Н.П.Скакун, Д.Н.Олейника у дозі 150 мг/кг. Холеритичну активність порівнювали з дією оксафенаміда. Гостру токсичність синтезованих речовин вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам.

За класифікацією К.К.Сидорова мідні комплекси 3,5-динітро-*N*-ФАК при внутрішньошлунковому введенні належать до малотоксичних сполук, їх $\text{DL}_{50} > 1500-2500$ мг/кг. Найбільшу токсичність мають сполуки (VI, VII, VIII), що містять в неантраніловому фрагменті молекули метильну та нітрогрупи ($\text{DL}_{50} = 1500$ мг/кг).

Вивчення протизапальної активності у дозі 20 мг/кг 6 металокомплексів показало, що антиексудативний ефект виявляють усі речовини, за винятком сполуки (V). Однак жодна субстанція не перевершує за своєю дією вольтарен та мефенамову кислоту. Найбільшу протизапальну дію проявляє мідний комплекс 3,5-динітро-*N*-(2'-метил-4'-нітрофеніл)антранілової кислоти (VI). Взагалі, мідні комплекси є менш активними речовинами ніж 3,5-динітро-*N*-ФАК та їх калієві і глюкозиламонієві солі.

Мідні комплекси 3,5-динітро-*N*-ФАК (I, II) справляють високу жовчогінну дію у дозі 150 мг/кг, але є в 1,6 рази більш токсичними ніж оксафенамід. Результати мікробіологічних досліджень показали, що найбільш активними сполуками по відношенню до штаму *Candida albicans* є мідні комплекси (VI-VIII), які в структурі містять три нітрогрупи ($\text{МПК} = 6,25$ мкг/мл). Бактеріостатична дія мідних комплексів (I-VIII) відносно золотистого стафілококку, сінної, кишкової та синьогнійної паличок перебуває в межах 62,5-250 мкг/мл і незначно відрізняється від активності вихідних кислот.

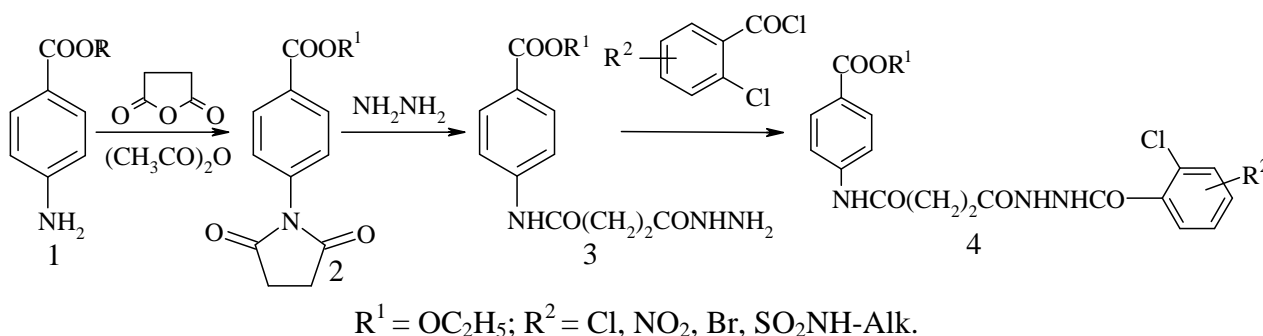
Таким чином, здійснено синтез нових мідних комплексів 3,5-динітро-*N*-феніл-антранілових кислот через стадію утворення натрієвих солей відповідних кислот. Будову та чистоту синтезованих сполук підтверджено даними елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу, якісними реакціями. За класифікацією К.К.Сидорова, мідні комплекси 3,5-динітро-*N*-антранілових кислот при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних речовин. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють протизапальну, жовчогінну, бактеріостатичну та протигрибкову активність.

АЦИЛГІДРАЗИДИ 4-КАРБЕТОКСИСУКЦИНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ: ЇХ СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Павлій О.О., Ісаєв С.Г., Єр'оміна З.Г., Булига Л.О., Бевз Н.Ю.,
Каменецька О.Л., Корницька Т.О.
Національний фармацевтичний університет

Para-амінобензойна кислота є взагалі відомим фармакофором і входить до складу 1,5% всіх лікарських засобів (А.Клущик, 2002). Попередні дослідження вчених НФаУ серед похідних ацильованих дикарбоновими кислотами *n*-амінобензойної кислоти дозволили виявити сполуки з високою протизапальною, анальгетичною, хондропротекторною, гіпоглікемічною, діуретичною, аналептичною та іншою активністю (В.П. Черних, О.І. Павлій, Л.А. Шемчук, С.Г. Ісаєв, Н.Ю. Бевз, 1990-2010).

Практичний інтерес в плані біологічно активних речовин мають субстанції, котрі поєднують у своїй структурі декілька фармакофорних угруповань, а саме - *n*-амінобензойної, бурштинової, заміщених *o*-хлорбензойної кислот та гідрозидної групи, що дозволяє модифікувати будову сполук і виявити ряд закономірностей зв'язку «хімічна структура – біологічна дія». Дані обставини визначили необхідність подальшого розширення хімічного і фармакологічного вивчення раніше не досліджуваних β -*N*-ацилгідрозидів 4-карбетоксисукцинанілової кислоти:



Гідрозид 4-карбетоксисукцинанілової кислоти (3) синтезовано шляхом ацилювання етилового естеру *para*-амінобензойної кислоти (1) бурштиновим ангідридом в присутності оцтового ангідриду з подальшим гідрозидолізом *N*-арилсукциніміду (2). Ацилгідрозиди 4-карбетоксисукцинанілової кислоти (4) синтезовані шляхом взаємодії гідрозиду (3) з хлорангідридами хлоро-, бром- та нітрозаміщених *o*-хлоробензойної кислоти в піридиновому середовищі (вихід цільового продукту 88-93%). β -*N*-Ацилгідрозиди 4-карбетоксисукцинанілової кислоти (4) – білі або біло-жовті кристалічні речовини, розчинні при нагріванні в етанолі, діоксані, ДМФА. Будову їх визначено за даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрів, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

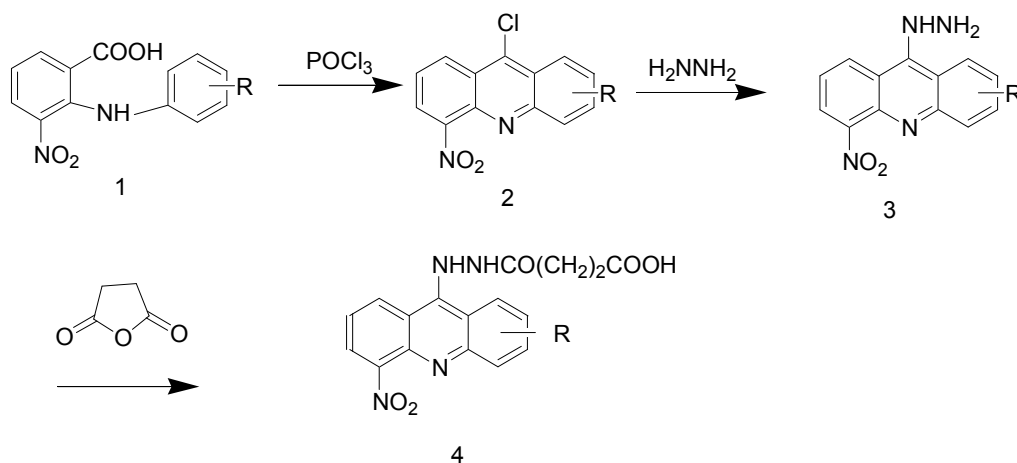
Серед β -*N*-ацилгідрозидів 4-карбетоксисукцинанілової кислоти (4) виявлені субстанції з протизапальною та помірною бактеріостатичною активністю відносно стафілококу та кишкової палички. Речовини (4, $R^2=3-Cl$, $R^2=6-NO_2$) також проявляють антибактеріальну дію по відношенню до шлункової бактерії *Helicobacter pylori* та кишкових бактерій *Campylobacter jejuni* і *Campylobacter festus*. Їх активність знаходиться на рівні препарату Де-Нол.

**СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
5-НІТРО-9-ГІДРАЗИНОАКРИДИНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ -
N-(9-АКРИДИНІЛ) ГІДРАЗИДІВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ**
Павлій О.О., Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Афанасьєва В.В., Єрґоміна З.Г.,
Кобзар Н.П., Шевельова Н.Ю.
Національний фармацевтичний університет

Похідні акридину являються основою для створення багатьох високоефективних лікарських засобів. Потенціальними можливостями володіють речовини, які поєднують у своїй структурі декілька фармакофорів, що зумовило необхідність здійснити синтез похідних акридину, в структуру яких включені H_2NNH- група та фрагмент бурштинової кислоти.

Циклізацією заміщених 3-нітро-*N*-фенілантранілових кислот (1) двократним за масою надлишком $POCl_3$ без розчинника синтезовані відповідні 9-хлороакридини. При взаємодії 5-нітро-9-хлороакридинів (2) з гідразингідратом синтезовані 9-гідразиноакридини (3).

5-Нітро-*N*-(9-акридиніл)гідразида бурштинової кислоти (4) отримані взаємодією 9-гідразиноакридинів з бурштиновим ангідридом:



Будова та індивідуальність синтезованих речовин (3, 4) підтвержені даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрами та методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

Біологічні скринінгові дослідження дозволили встановити:

- 5-нітро-9-гідразинакридини та їх похідні *N*-(9-акридиніл)гідразида бурштинової кислоти проявляють бактеріостатичну, фунгістатичну та протизапальну активність;
- показано, що введення в структуру акридину фрагменту бурштинової кислоти призводить до зниження гострої токсичності;
- встановлено, що 9-гідразино-5-нітроакридини проявляють високий рівень інгібуючої дії на золотистий стафілокок, кишкову паличку та мікроорганізми роду *Salmonella*, а відповідні *N*-(9-акридиніл)гідразида бурштинової кислоти на синьогнійну та сінну палички.

МОЛЕКУЛЯРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРСПЕКТИВНИХ БІОАКТИВНИХ МОЛЕКУЛ В РЯДУ ПОХІДНИХ 1,2,3-, 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛУ

Перехода Л.О., Георгіянець В.А., Рядних К.С., Северіна Г.І., Сич І.А.

Національний фармацевтичний університет

Впродовж досліджень, які проводились в НФаУ по пошуку нових потенційних антиконвульсантів, та з метою створення широкого набору сполук певної спільної структури було здійснено синтез нових похідних 1,2,3-, 1,2,4-триазолу(1*H*)-та 1,3,4-оксадіазолу. Як показали результати дослідження біологічної активності, синтезовані сполуки характеризуються помірною протисудомною дією. Загальновідомим є факт, що основними фізико-хімічними властивостями, які визначають взаємодію лікарських речовин з рецепторами і, як наслідок, біологічну активність є: ліпофільність; іонізація та стерична відповідність.

Цим показникам відповідають певні параметри молекул, які можна визначити експериментально або розрахувати. Особливо велике значення мають параметри молекул хімічних речовин при потенційній їх дії на центральну нервову систему, оскільки в основі дії нейротропних засобів лежить не тільки здатність до проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, але й можливість взаємодії з медіаторами та рецепторами. Виходячи з перспективності даної групи сполук ми вважали доцільним виявлення можливих кореляцій між фізико-хімічними параметрами та протисудомною активністю в цих рядах хімічних сполук. Розрахунковим комп'ютерним методом за допомогою програми ACD/Labs нами обчислено фізико-хімічні параметри молекул похідних 1,2,3-, 1,2,4-триазолу(1*H*)-та 1,3,4-оксадіазолу: молекулярну масу, молекулярну рефракцію, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густину, здатність до поляризації, ліпофільність. Одержані результати та показники протисудомної активності були піддані кореляційному аналізу з метою виключення малоперспективних структур та подальшого моделювання біоактивних молекул в рядах похідних 1,2,3-, 1,2,4-триазолу(1*H*)-та 1,3,4-оксадіазолу.

Встановлено, що найбільш значущими показниками для прояву протисудомної активності є молекулярна маса, молярна рефракція, молярний об'єм та здатність до поляризації. Логарифмування показників практично не впливає на величину коефіцієнта кореляції, тільки незначно поліпшуючи отримані результати по статистичній значущості та коефіцієнту кореляції. Порівняння результатів розрахунків з необхідними значеннями дескрипторів згідно концепції «схожості з лідерами» свідчить про те, що переважна більшість отриманих сполук задовольняють вимогам, які пред'являються до хімічних сполук на стадії тестування їх біологічної активності.

Одним з важливих критеріїв для оцінювання взаємозв'язку «структура – активність» для речовин протисудомної дії, що повинні проходити крізь ГЕБ, вважається ліпофільність сполуки. Зважаючи на це, для синтезованих сполук методом вискоєфективної рідинної хроматографії були визначені коефіцієнти утримання. Залежність коефіцієнтів утримання від коефіцієнтів розподілу в рядах похідних 1,2,3-, 1,2,4-триазолу(1*H*)-та 1,3,4-оксадіазолу було розраховано за допомогою програми STATISTIKA. Виявлено параболічний характер кореляційної залежності. В результаті проведеної роботи встановлені математичні залежності між параметрами ліпофільності та хроматографічним часом утримання в трьох групах сполук певної спільної структури.

Ці результати дозволять в майбутньому для ефективного молекулярного дизайну нових антиконвульсантів використовувати хроматографічний час утримання, як молекулярний дескриптор, що корелює з показником ліпофільності.

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ

7-АРИЛ-2-ТИОКСО-1,2,3,5-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО[3,2-D]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

Плехов А.В., Заремба О.В., Коваленко С.Н., Черных В.П.

Национальный фармацевтический университет

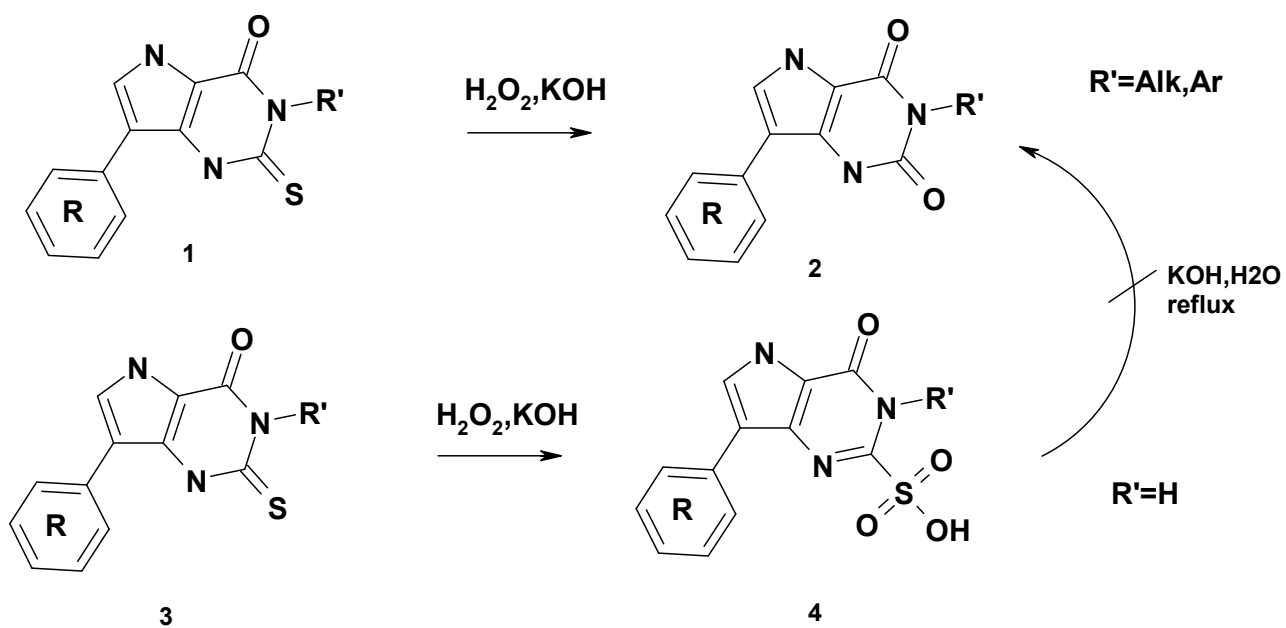
Известно, что производные тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-онов проявляют выраженную противовирусную и противовоспалительную активности.

Нами была исследована реакция окисления 7-арил-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-онов перекисью водорода в щелочной среде.

В зависимости от заместителя R' мы получили два различных продукта. В первом случае, когда R' представлен алкильными и арильными фрагментами, окисление приводит к ожидаемому продукту **2**.

При R'=H продуктом реакции является сульфопроизводное **4**, которое при попытке гидролиза остается устойчивым.

Таким образом были получены новые соединения, ранее не описанные в литературе и представляющие интерес для поиска новых биологически активных веществ.



Структура полученных соединений подтверждена результатами ПМР и масс-спектрологии.

АННЕЛИРОВАНИЕ ТИОФЕНОВОГО ЦИКЛА К 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИНУ

Попов В.Ю., *Кобраков И.К., *Кошелев В.Н., Хижан А.И., Суйков С.Ю., Богза С.Л.

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины,

*Российский государственный университет нефти и газа им. Губкина

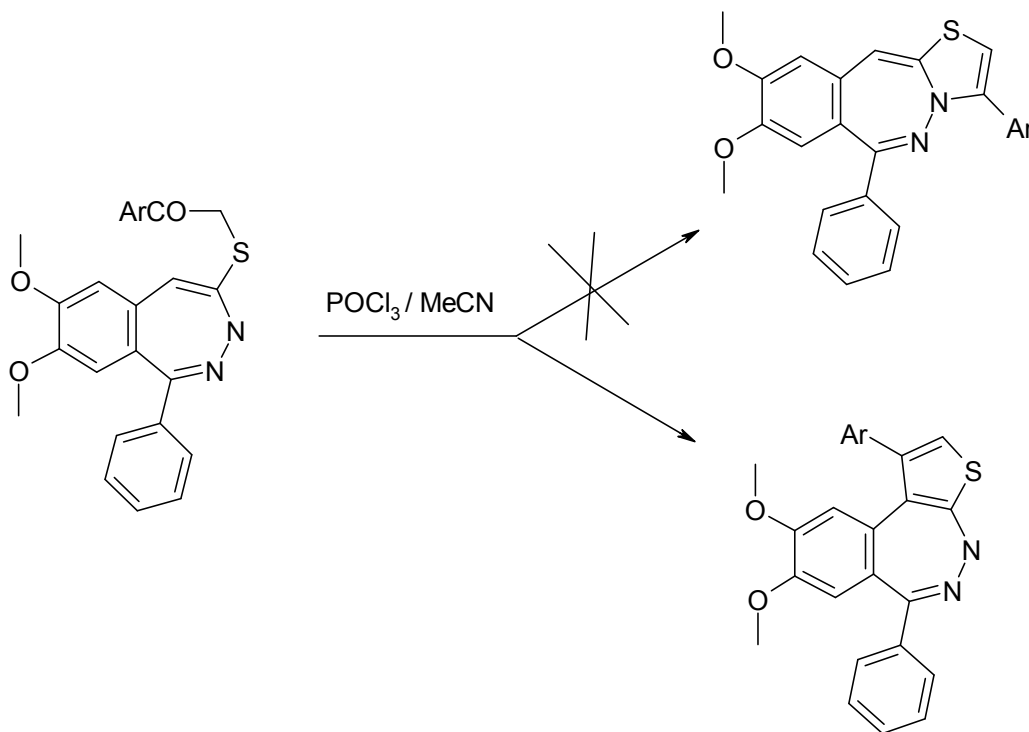
Производные 2,3-бензодиазепина, конденсированные с гетероциклическими ядрами по атомам N(3)-C(4) семичленного цикла, проявляют высокую аффинность к АМРА-субсайтам глутаматного рецептора, сравнимую с препаратами ряда 2,3-бензодиазепина Talampanel и Grandaxine.

Известные гетероаннелированные системы с фрагментом [1,2]дiazепина получены циклизацией 2,3-бензодиазепин-4- и 2,3-бензодиазепин-1-тионов и соответствующих гидразинов, а также в результате циклоприсоединения изоцианатов по связям $C_{(1)}=N_{(2)}$ или $N_{(3)}=C_{(4)}$ семичленного цикла.

В продолжение работ по синтезу новых гетероконденсированных систем с ядром [1,2]дiazепина, мы исследовали циклизации 1-арил-4-(2-оксоалкил)тио-2,3-бензодиазепинов (1).

Установлено, что при их нагревании в присутствии оксихлорида фосфора в кипящем ацетонитриле циклизация не протекает по атому N(3) бензодиазепина. Наиболее активным нуклеофильным центром в условиях реакции является атом углерода в положении 5 молекулы 2,3-бензодиазепина, с участием которого протекает реакция циклодегидратации с образованием 1,6-диарил-4Н-тиено[2,3-*d*][2,3]бензодиазепинов (2).

Структура соединений установлена с использованием ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, а также спектров hsqc и hmbc.

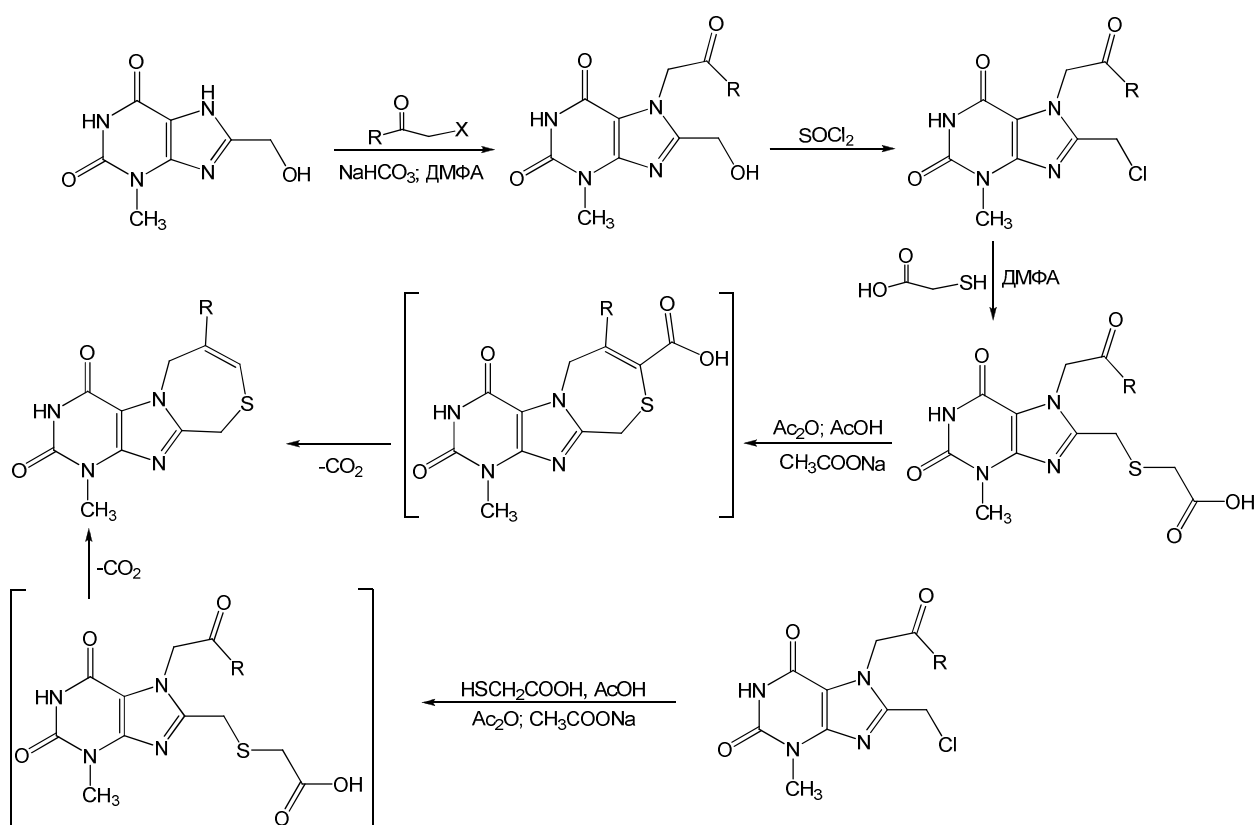


СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-МЕТИЛ-7-R-6,10-ДИГИДРО-[1,4]ТИАЗЕПИНО- [4,3-f]ПУРИН-2,4-(1H,3H)-ДИОНА

Прийменко А.О., Васильев Д.А., Казунин М.С., Прийменко Б.А., Просяник А.В.
Запорожский государственный медицинский университет,
Украинский государственный химико-технологический университет

Интерес к химии пурина, 2,6-диоксопурина и их конденсированных производных объясняется тем, что большое количество соединений в этом ряду имеют достаточно широкий спектр биологической активности. Определенное внимание химиков и биологов к производным пурина обусловлено тем, что пурин и его 2,6-диоксопроизводное (ксантин) представляют собой структурные фрагменты ряда природных физиологически активных соединений и синтетических лекарственных препаратов.

С целью поиска биологически активных соединений нами на основе 8-(гидроксиметил)-3-метил-7-(2-оксо-2-R-этил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона, осуществлен ряд превращений, позволивших получить 8-(хлорметил)-3-метил-7-(2-оксо-2-R-этил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион, S-(3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-R-этил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)метил O-гидрогенкарбонотионат. Циклизация S-(3-метил-2,6-диоксо-7-(2-оксо-2-R-этил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)метил O-гидрогенкарбонотионата приводит к получению 1-метил-7-R-6,10-дигидро-[1,4]тиазепино[4,3-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона.



Строение полученных соединений установлено с помощью современных физико-химических методов анализа – ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Обнаружены вещества, обладающие диуретической и гипотензивной активностью.

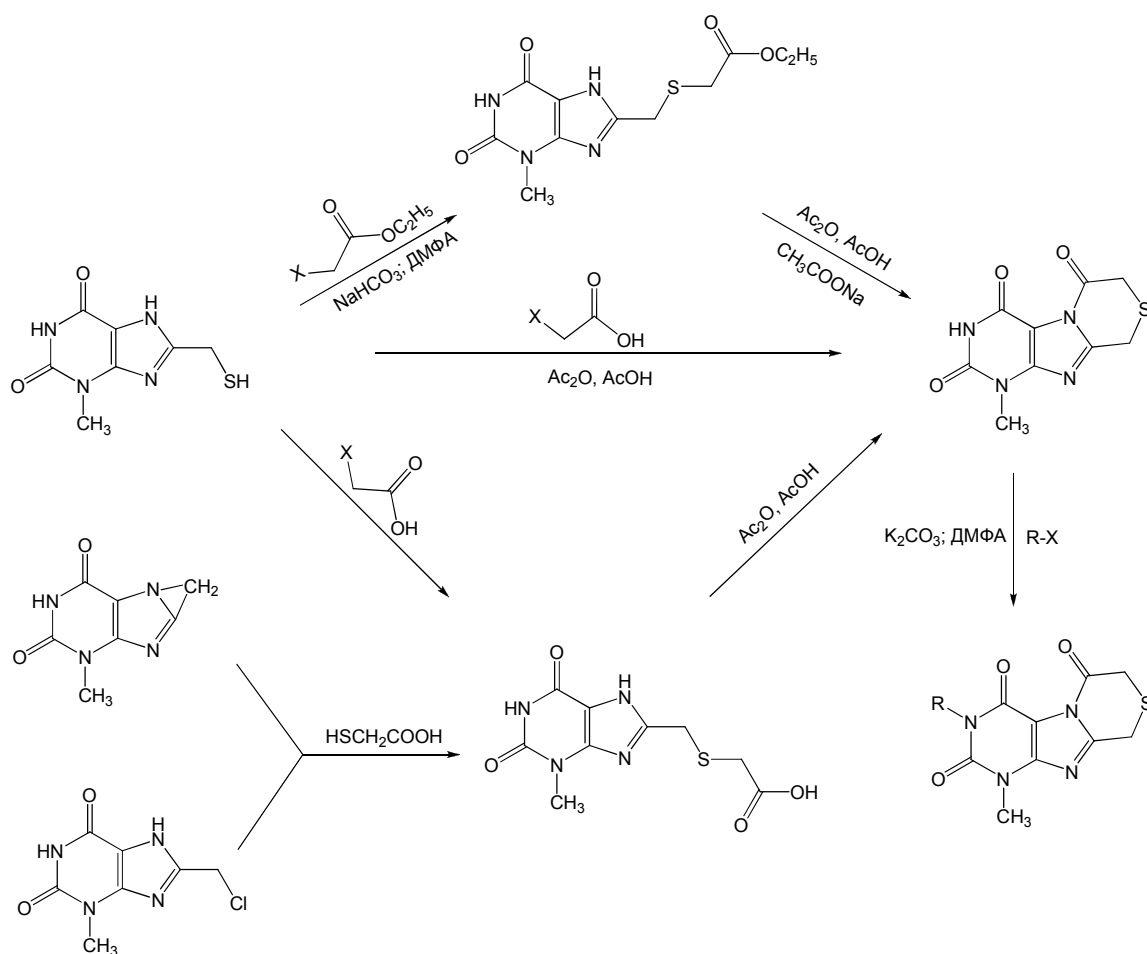
Исследования в данной области продолжаются.

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ В РЯДУ 1-МЕТИЛ-1*H*-[1,4]ТИАЗИНО- [4,3-*f*]ПУРИН-2,4,6(3*H*,7*H*,9*H*)-ТРИОНА

Прийменко А.О., Васильев Д.А., Казунин М.С., Прийменко Б.А., Просяник А.В.
Запорожский государственный медицинский университет,
Украинский государственный химико-технологический университет

Препараты на основе природных и синтетических пуринов и ксантинов вошли в арсенал наиболее часто применяемых лекарственных средств противоопухолевой (6-меркаптопурин), бронхолитической (эуфиллин, сплантин), антиагрегационной (пентоксифиллин), противовирусной (ацикловир), ноотропной (этофиллин) и других видов активности.

Продолжая исследования в данном направлении нами осуществлен синтез в ряду 2-((3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)метилтио)уксусной кислоты и её этилового эфира, а также осуществлен переход к 1-метил-1*H*-[1,4]тиазино[4,3-*f*]пурин-2,4,6(3*H*,7*H*,9*H*)-триону и его производным.



Полученные вещества обладают нейротропной, гипотензивной и бронхолитической активностью.

Строение полученных соединений установлено с помощью современных физико-химических методов анализа – ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

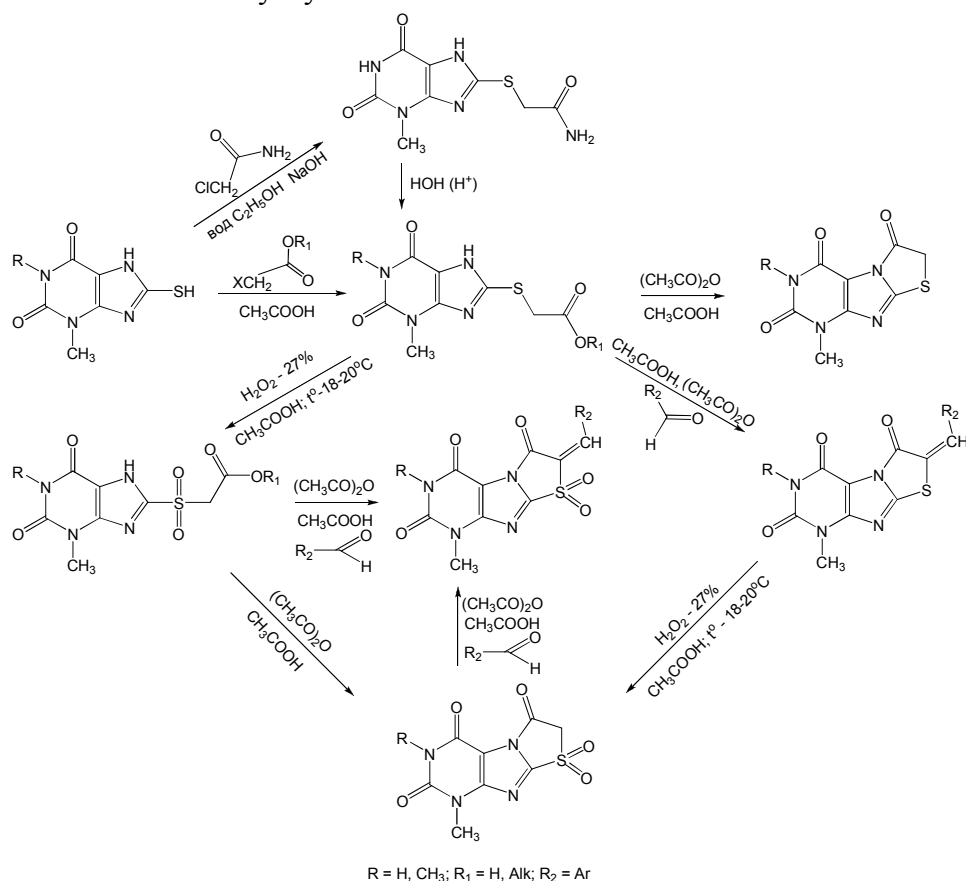
Исследования в данной области продолжаются.

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ В РЯДУ ТИАЗОЛО[3,2-*f*]ПУРИН-2,4,6(1*H*,3*H*,7*H*)-ТРИОНА

Прийменко А.О., Кандыбей К.И., Просяник А.В., Гнатов Н.И., Прийменко Б.А.
Запорожский государственный медицинский университет,
Украинский государственный химико-технологический университет

Синтез различных *N*-метильных ксантинов (2,6-диоксопуринов) является одним из перспективных направлений поиска новых лекарственных средств. Наряду с разработкой методов синтеза природных производных пурина, широкое развитие получили исследования по созданию более доступных синтетических аналогов этих соединений, изысканию веществ, менее токсичных и избирательно влияющих на отдельные системы и функции организма, чем их природные прототипы. С этой же целью осуществлялась замена различными группами протонов у N_1 и N_7 в диметилксантинах (3,7 или 1,3), а также атома водорода, связанного с углеродом в положении 8 различных пуриновых алкалоидов. Поэтому новые, весьма ценные свойства, появившиеся в результате введения дополнительных заместителей, всегда проявляются на фоне разносторонней фармакологической активности.

Продолжая поиск биологически активных соединений в ряду ксантина и его конденсированных производных, нами осуществлены некоторые превращения на основе 3-метил- и 1,3-диметилксантинил-8-тиоуксусных кислот.



Строение синтезированных соединений установлено с помощью элементного анализа, ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В данном ряду обнаружены вещества, проявляющие противомикробную и противогрибковую активность. Исследования в данной области продолжаются.

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2-(R-2,6-ДИОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-1H-ПУРИН-8-ИЛ-ТИО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Прийменко А.О., Кандыбей К.И., Просяник А.В., Прийменко Б.А., Гнатов Н.И.

Запорожский государственный медицинский университет

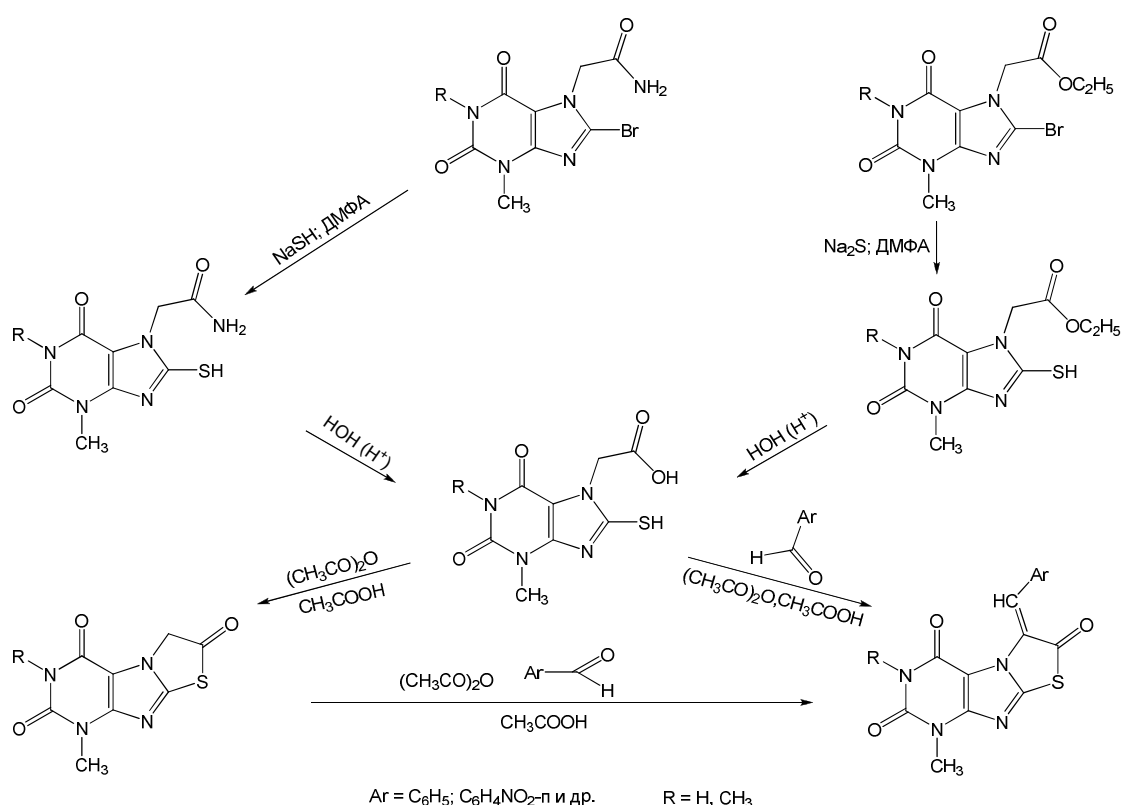
Украинский государственный химико-технологический университет, г. Днепропетровск

Высокая и разносторонняя биологическая активность пурина и его 2,6-диоксопроизводных привлекают к себе пристальное внимание химиков и биологов. Интерес к химии пурина обусловлен тем, что он выступает структурным фрагментом ряда природных биорегуляторов и синтетических лекарственных препаратов.

Пурин и его производные входят в состав нуклеиновых кислот, различных коферментов, выступают в качестве макроэргов, участвуют в передаче нервных импульсов.

Среди *N*- и *C*-замещенных пурина и ксантина найдены вещества, обладающие различными видами биологического действия. Обнаружены вещества, обладающие антимикробной, гипотензивной, диуретической, антигистаминной, кардиотонической, бронходилататорной, аналептической, противоопухолевой активностью, что свидетельствует о целесообразности поиска биологически активных соединений в ряду пурина и его производных.

Продолжая исследования в данном направлении, нами осуществлены некоторые превращения на основе 3-метил-8-меркаптоксантинил-7-уксусной кислоты, которые отражены на нижеприведенной схеме.



Строение синтезированных соединений подтверждено физико-химическими методами анализа: ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Биологические исследования показали, что в данном ряду обнаружены вещества, проявляющие противомикробную и противогрибковую активность.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ [1,2,3]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ХИНАЗОЛИН-5(4*H*)ОНА

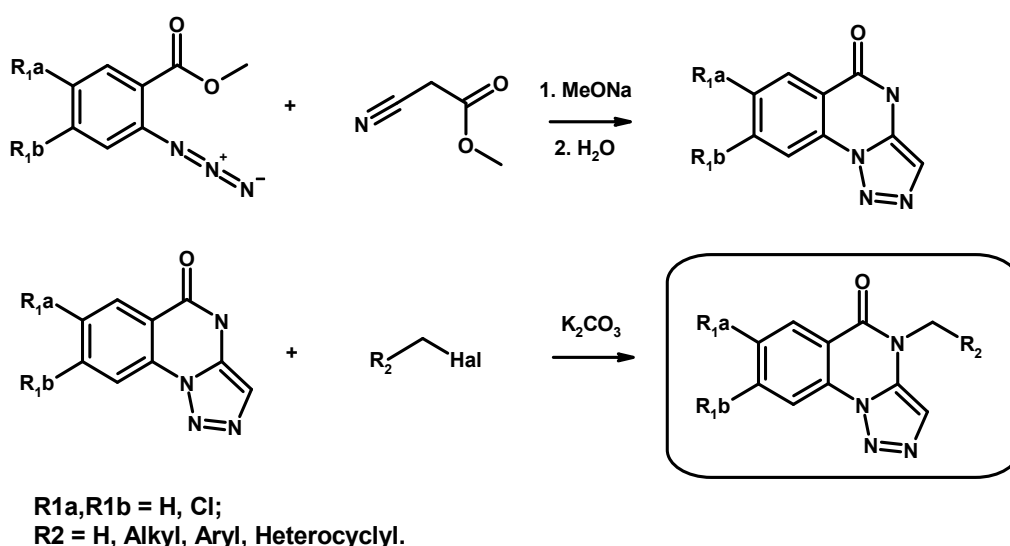
Равнейко И.Н., Заремба О.В., Черных В.П.

Национальный фармацевтический университет

Известно, что производные [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолин-5(4*H*)она проявляют активность по отношению к аденозиновым A_1 и A_{2a} рецепторам. Также существуют литературные данные об успешном тестировании соединений данного класса на бензодиазепиновых рецепторах. Поэтому синтез и исследование биологической активности новых производных [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолин-5(4*H*)она является актуальной и перспективной задачей.

Путем взаимодействия замещенных метил-2-азидобензоатов с циануксусным эфиром нами синтезированы соответствующие [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолин-5(4*H*)оны.

В результате реакции алкилирования полученных гетероциклов алкилгалогенидами различной химической природы получена комбинаторная библиотека *N*-замещенных [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]-хиназолин-5(4*H*)онов:



Полученные соединения представляют интерес для дальнейших исследований с целью поиска новых биологически активных веществ и создания на их основе высокоэффективных лекарственных средств.

Структура всех синтезированных соединений подтверждена данными ПМР-спектрокопии и масс-спектрометрии.

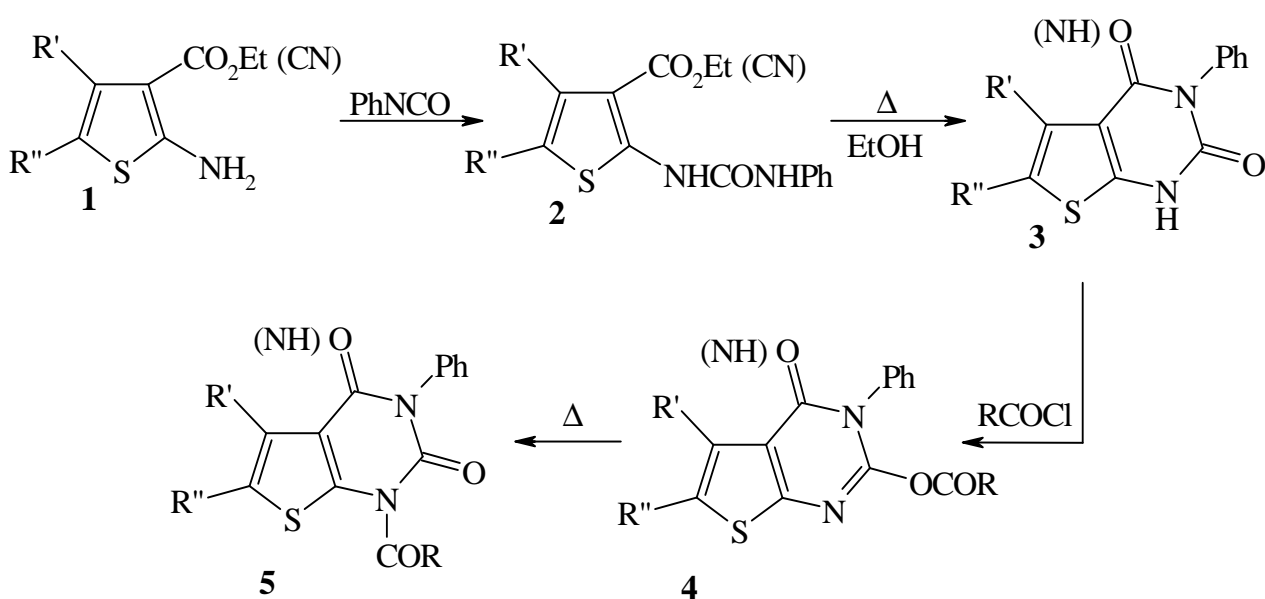
ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ АЦИЛЮВАННЯ ПОХІДНИХ ТІЄНО[2,3-D]-ПІРИМІДІНІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ АТОМ ОКСИСЕНУ В ПОЛОЖЕННІ 2

Різак Г.В., Левашов Д.В., Черних В.П., Шемчук Л.А.

Національний фармацевтичний університет

Серед великої кількості гетероциклічних систем важливе місце займають тієно[2,3-d]піримідини, які володіють широким спектром біологічної активності. В продовження робіт [1, 2] по синтезу даних похідних було заплановано дослідження реакції ацилювання похідних тієно[2,3-d]піримідину, які містять атом оксигену у другому положенні.

Взаємодією амінокарбетокси(ціано)тіюфенів (1) з фенілізоціанатом отримано відповідні похідні сечовини (2), які зазнавали циклодегідратації при нагріванні в етанолі з утворенням тієно[2,3-d]піримідинів (3).



Встановлено, що взаємодія сполук (3) з хлорангідрідами карбонових кислот перебігає по екзоциклічному атому оксигену у положенні 2 з утворенням відповідних О-ацильних похідних (4). При нагріванні останніх до температури плавлення відбувається перегрупування з утворенням сполук (5) внаслідок міграції ацильного залишку до ендоциклічного атому нітрогену.

1. Різак Г.В., Молнар А.М., Добош А.А., Сливка М.В., Хрипак С.М.// Науковий вісник Ужгородського університету. – 2001. – В.6. – С. 168-170.
2. Хрипак С.М., Різак Г.В., Добош А.А., Сливка М.В. // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2000. – В.5. – С. 93-96.

ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД ЗАМІЩЕНИХ

7- β -ГІДРОКСІЕТИЛКСАНТИНІВ

Романенко М.І., Мартинюк О.О., Шарапова Т.А.,

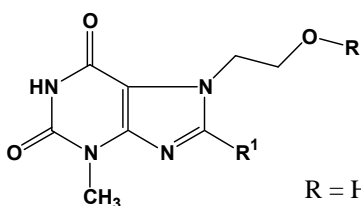
Самура Б.А., Рудько Н.П., Серіков В.І.

Запорізький державний медичний університет,

Національний фармацевтичний університет

Похідні ксантину, які містять у положенні 1 або 7 β -гідроксіетильну групу виявляють виразну гіпотензивну, бронхолітичну, діуретичну, гіполіпідемічну активність і не випадково деякі з них знайшли застосування в практичній медицині в якості лікарських засобів (етофілін, гесатонол, теофібрат, теокор, дипрофілін та ін.), а, отже, подальший пошук діуретичних, серцево-судинних та гіполіпідемічних засобів серед β -гідроксіетилксантинів є досить перспективним. В арсеналі сучасних діуретиків використовуються досить великий ряд синтетичних сполук, які відносяться, в основному, до похідних гетероциклів (гідрохлортіазид, фуросемід, циклометіазид, оксодолін та інші). Недоліками вище згаданих препаратів є досить складні схеми їх синтезу та значний ряд побічних ефектів. Слід вказати, що субстанції зазначених діуретиків в Україні не виготовляються.

З метою пошуку вискоєфективних та малотоксичних сполук серед похідних ксантину нами були вивчені реакції нуклеофільного та електрофільного заміщення на основі 8-бромо-7- β -R-оксіетил-3-метилксантину в результаті чого були отримані не описані раніше 7,8-дизаміщені 3-метилксантини загальної формули:



R = H, CH₃, C₆H₅

R¹ = Br, NH, NHalk, N(alk)₂, cycloalkylamino, SH, Salk, benzyl, oxoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, NNNH₂, NNNCHaryl

Встановлено, що реакції 8-бромо-7- β -R-оксіетил-3-метилксантинів з первинними та вторинними амінами, гідразингідратом перебігають в середовищі *n*-пропанолу або діоксану. Так, 8-тіопохідні отримані алкілуванням 8-тіоксантинів з алкіл-, алкеніл-, бензил-, оксоалкіл- та гідроксіалкілгалогенідами у водному спирті в присутності еквімолярної кількості лугу.

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

Проведено первинний фармакологічний скринінг. За результатами біологічних випробувань встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до IV класу токсичності.

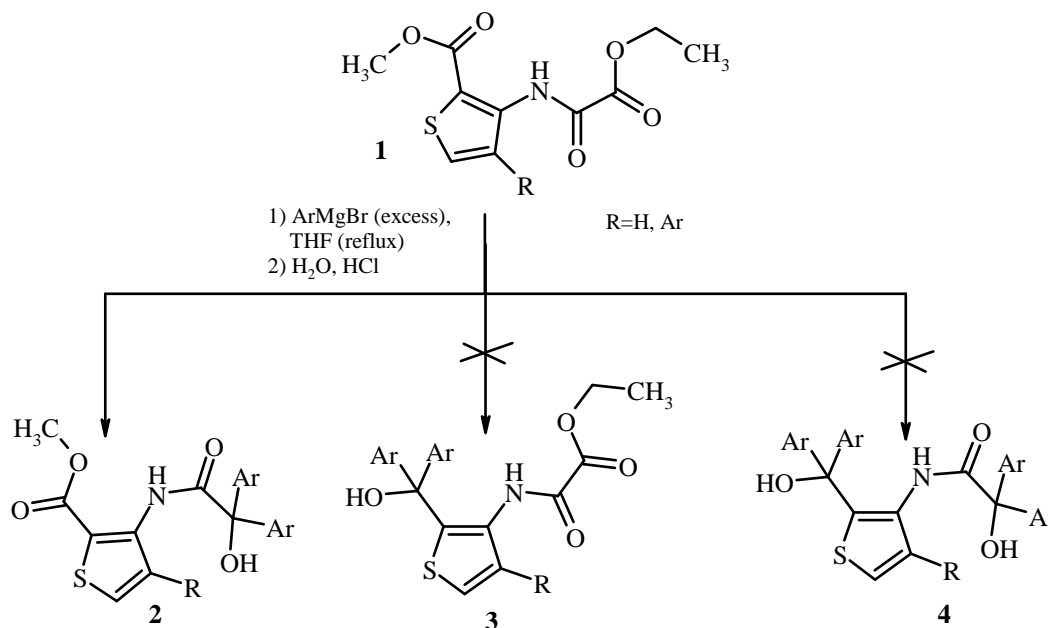
Діуретична активність вивчалась за методом Берхіна Є. Б. В якості еталонів порівняння використовувались гіпотіазид та фуросемід. За показником діуретичної активності одержані сполуки активніші за еталони порівняння. Анальгетична та протизапальна активності вивчені на моделях «оцтових корчів» та «гострого асептичного набряку», відповідно. Синтезовані сполуки активніші за зазначеним показником за еталони порівняння – анальгін та диклофенак натрію. Антиоксидантна активність (АОА) вивчалась *in vitro* на моделі неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення Fe²⁺. Встановлено, що переважна більшість синтезованих сполук виявляє вищу АОА ніж еталони порівняння (дібунол, аскорбінова кислота). Встановлені певні закономірності «будова – дія».

РЕГІОСПЕЦИФІЧНІСТЬ ПРИЄДНАННЯ РЕАКТИВІВ ГРІН'ЯРУ ДО ДЕЯКИХ ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ *N*-(2-КАРБМЕТОКСИ-3-ТІЄНІЛ)ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ

Ситнік К.М., Шемчук Л.А., Бевз Н.Ю., Черних В.П.

Національний фармацевтичний університет

З метою подальшого дослідження реакції гетероциклізації гетериламідів діарилгліколевих кислот нами вивчено взаємодію метилового естеру 3-(етоксаліламіно)-тіофен-2-карбонової кислоти **1** з реактивами Грін'яру:



В результаті реакції було встановлено, що за цих умов утворюється лише єдиний (в межах похибки експерименту) продукт – метиловий естер 3-(2-гідрокси-2,2-дифеніл-ацетил-аміно)-тіофен-2-карбонової кислоти **2**. Утворення регіоізомеру **3** або продукту приєднання за двома естерними групами не спостерігалось.

Саме такий напрямок перебігу реакції можна пояснити значно вищою реакційною здатністю естерної групи оксамінової кислоти в порівнянні з естерною групою тіофенового фрагмента.

Будову синтезованих сполук доведено інструментальними методами, а на прикладі сполуки **2**, де Ar = Ph – зустрічним синтезом: ацилюванням відповідного аміну хлороангідридом дифенілхлорооцтової кислоти. Отримані речовини здатні під дією концентрованого розчину H₂SO₄ набувати зникаючого червоного забарвлення (явище галохромії). Раніше синтезовані в такий спосіб сполуки використовувались для подальшої внутрішньомолекулярної циклізації [1]. Циклічні продукти було досліджено на протиракову дію в Національному інституті раку США. Результати досліджень довели перспективність пошуку біологічно активних сполук серед синтезованих, а знайдена нами регіоспецифічність приєднання реактивів Грін'яру до сполук **1** дає можливість значно розширити клас синтезованих сполук.

[1] Ситнік К.М., Шемчук Л.А., Кончаковская М.Е., Черних В.П. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії – 2007, Том 5, Випуск 1(17) – С. 21-26.

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНУ

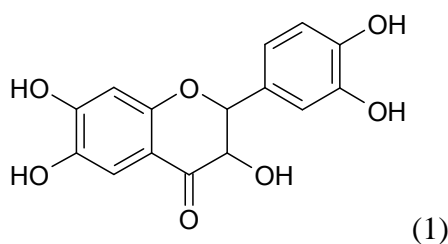
Скупа О.О., Георгіянц В.А., Ющенко Т.І.
Національний фармацевтичний університет

В умовах сучасної екологічної ситуації зростає потреба в застосуванні речовин, що володіють антиоксидантною активністю, тобто пригнічують процеси старіння клітин і перешкоджають розвитку захворювань, в основі патогенезу яких лежить перекисне окислення ліпідів (атеросклероз, ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда, цукровий діабет, онкологічні захворювання). Такий широкий спектр важких захворювань привів до пошуку препаратів, які виявляють цитопротекторну дію, зменшують ушкоджуючий вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища, мобілізують захисні сили організму. У сучасній медицині широкого застосування набули лікарські засоби природного, у тому числі і рослинного походження.

На сьогоднішній день одним з найбільш ефективних природних антиоксидантів є дигідрокверцетин (таксифолін), вивченню якого приділяється велика увага. Дигідрокверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлаванон) - представник класу біофлаваноїдів - природних сполук рослинного походження. Основною сировиною його отримання є модрина сибірська або даурська (*Larix sibirica* L, *Larix daurica* T), методи переробки якої розроблені і детально описані в літературі.

Дигідрокверцетин є еталонним антиоксидантом. Його антирадикальна активність перевищує активність ряду речовин у 3-5 разів.

Біологічна дія таксифоліну зумовлена його хімічною структурою (1).



Однією з найважливіших особливостей цієї сполуки є наявність в молекулі п'яти гідроксильних груп. Відповідно, введення в структуру певних функціональних угруповань може привести до зміни фармакологічної активності дигідрокверцетину. Тому, метою нашої роботи є пошук і синтез аналогів дигідрокверцетину та дослідження їх фармакологічної активності. Як відомо великий вплив на фармакологічну активність речовини чинить її ліпофільність (гідрофільність). З урахуванням наявності в структурі дигідрокверцетину 5 гідроксильних груп першим етапом наших досліджень стало заміщення цих гідроксилів алкільними та ацильними замісниками з подальшим вивченням їх фармакологічної активності. В якості ацилюючих агентів нами були обрані похідні дикарбонових кислот – щавлевої, малонової та бурштинової. Встановлено, що утворення тих чи інших цільових продуктів значною мірою залежить від умов здійснення синтезу. Різні продукти одержані також при використанні естерів, моно- та дихлорангідридів.

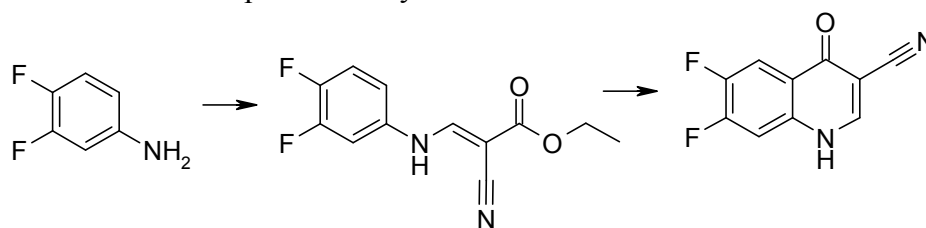
Прогноз фармакологічної активності синтезованих речовин підтвердив перспективність їх дослідження як антиоксидантів. Таким чином, подальший цілеспрямований синтез БАР на основі синтетичних похідних та структурних аналогів дигідрокверцетину є перспективним та актуальним.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА 3-ЦИАНО-6-ФТОРХИНОЛОНОВ-4 — ЭФФЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К 3-ГЕТЕРИЛ-ПРОИЗВОДНЫМ ФТОРХИНОЛОНОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Спиридонова Н. В., Силин А. В., Коваленко С. Н.
Национальный фармацевтический университет

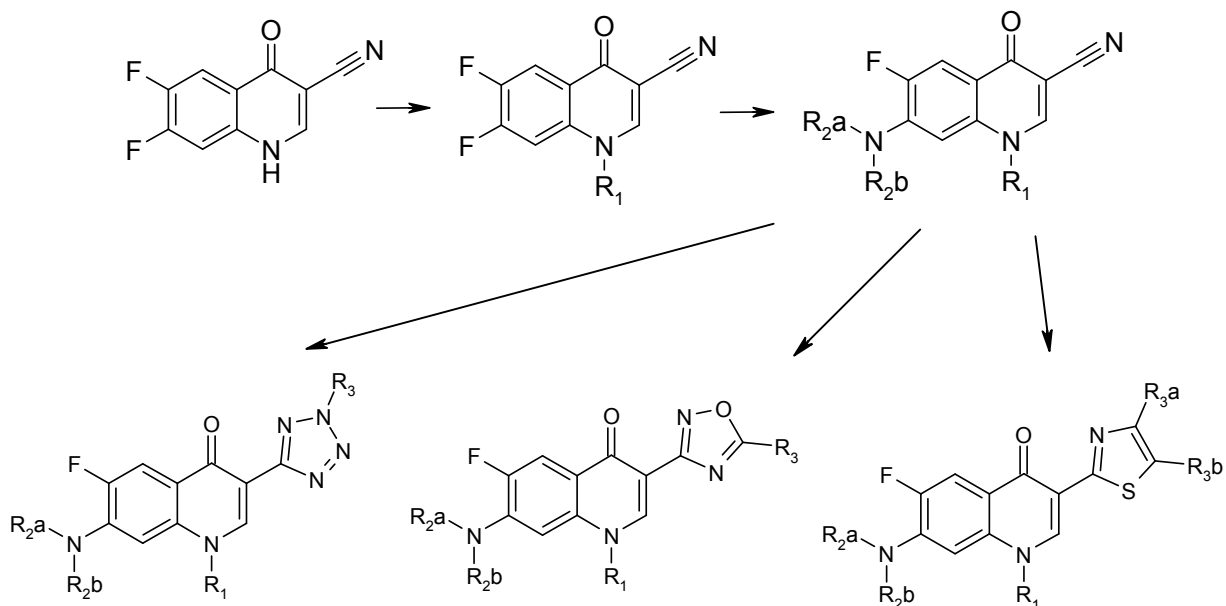
В продолжение исследований по поиску и разработке новых методов получения и исследования биологической активности антибактериальных препаратов, имеющих в своей структуре фторхинолоновый фрагмент, нами осуществлен синтез хинолонов, содержащих в третьем положении азольный гетероцикл.

Синтез родоначальной структуры - 6,7-дифтор-3-цианохинолона-4, осуществляли по хорошо зарекомендовавшей себя реакции Гоулда-Якобса:



Для расширения ряда производных вначале осуществляли введение заместителей в положения 1 и 7 хинолонового цикла.

Далее, используя синтетический потенциал карбонитрильной группы, осуществляли формирование гетероциклических фрагментов тиазола, [1,2,4]оксадиазола и тетразола.



Строение синтезированных соединений подтверждена с помощью ПМР-, ИК-, УФ-спектроскопии и масс-спектроскопии.

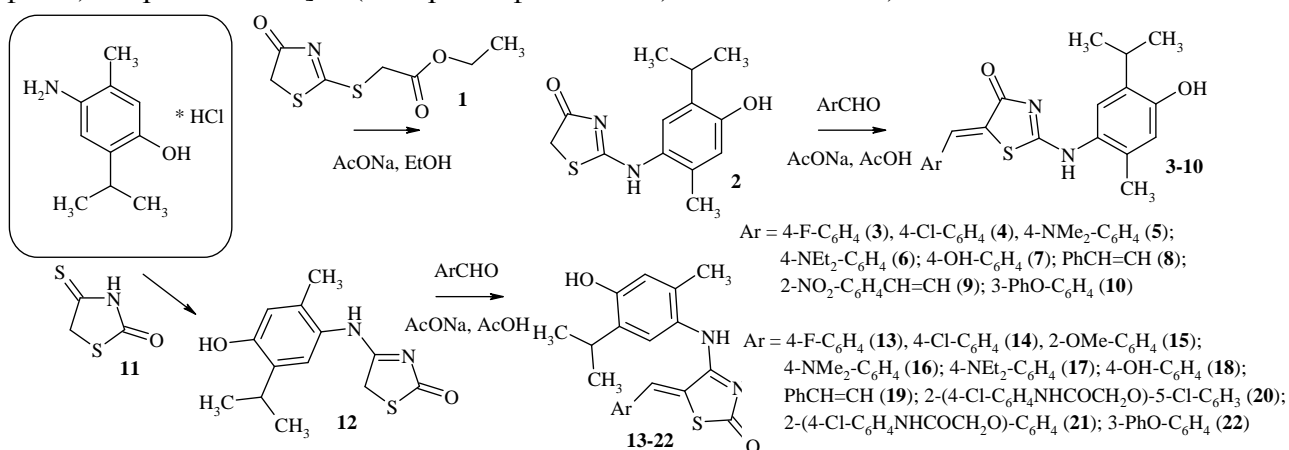
Синтезированные полициклические системы, содержащие в своей структуре 6-фторхинолоновый и азольный фрагменты, могут представлять значительный интерес как потенциальные антибактериальные агенты.

**СИНТЕЗ 5-АРИЛІДЕНПОХІДНИХ
(2-МЕТИЛ-4-ОКСИ-5-ІЗОПРОПІЛФЕНІЛАМІНО)ТІАЗОЛОНІВ
ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ**

Субтельна І.Ю.¹, Зіменковський Б.С.¹, Анджей Гзелля², Семенців Г.М.¹,
Таборовець В.Ф.¹, Лесик Р.Б.¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹,
Познанський медичний університет імені Кароля Марцінковського², м. Познань, Польща

Синтетичні та скринінгові дослідження в галузі 4-тіазолідонів, проведені на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького у співпраці з Національним Інститутом Раку США (NCI) дозволили встановити значний протипухлинний потенціал 2-ариламінотіазол-4(5H)-онів, серед яких для поглиблених доклінічних досліджень, що проходять поглиблене тестування згідно процедури NCI виділено 3 високоактивні сполуки-лідери: (5-(4-хлорофенілметиліден)-2-(4-гідроксифеніламіно)-2-тіазолін-4-он, (5-(4-фторофенілметиліден-2-(4-гідроксифеніламіно)-2-тіазолін-4-он, 5-[2-хлоро-3-(4-нітрофеніл)-2-пропеніліден]-2-(3-гідроксифеніламіно)-2-тіазолін-4-он).



Як логічне продовження систематичного пошуку «сполуки-лідера» (з англ. lead-compound) з протипухлинною дією серед 5-ариліденпохідних ариламінотіазолонів, а також з метою вивчення особливостей кореляції «структура – протипухлинна активність» ми одержали серію нових похідних з 2-метил-4-гідрокси-5-ізопропілфенільним замісником у положеннях 2 та 4 базового гетероциклу. Синтез 2-(2-метил-4-гідрокси-5-ізопропілфеніламіно)тіазол-4(5H)-ону (2) здійснено за запропонованим нами раніше підходом [1], що базується на використанні 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазол-4(5H)-ону (1) в реакції амінолізу. Зазначена сполука є оптимальним вихідним реагентом, оскільки дозволяє забезпечити селективний перебіг реакції за положенням 2 базового гетероциклу і достатню чистоту та виходи цільового продукту. Реакцію сполуки 1 з гідрохлоридом 4-аміно-2-ізопропіл-5-метилфенолу проводили в середовищі етанолу в присутності безводного ацетату натрію. Наявність активної метиленової групи у положенні 5 тіазолонового кільця, а також прогнозований факт появи біологічної активності нових сполук стали обґрунтуванням для синтезу серії 5-ариліденпохідних на основі ароматичних альдегідів за реакцією Кньюенагеля (середовище оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію). Синтез ізомерних 4-(2-метил-4-гідрокси-5-ізопропілфеніламіно)-5H-тіазол-2-онів реалізовано на основі 4-тіоксо-2-тіазолідону (ізороданіну, сполука 11). Реакцію 4-ізороданіну з гідрохлоридом 4-аміно-2-ізопропіл-5-метилфенолу з утворенням похідного 12 проводили в середовищі етанолу в присутності ацетату натрію. Аналогічно, як і у випадку

2-заміщених тіазолонів (**3-10**), в умовах реакції Кньюенагеля за СН-кислотним центром одержано серію 5-арилідензаміщених. Структура синтезованих сполук підтверджена спектроскопією ПМР, хромато-мас-спектрометрією, елементним аналізом, а також рентгеноструктурним аналізом. Згідно спектрів ПМР, для одержаних 2-(2-метил-4-гідрокси-5-ізопропілфеніламіно)тіазол-4(**5H**)-онів характерна прототропна аміно-імінна таутомерія, причому іміноформа може існувати у вигляді *Z*- і *E*-енантіомерних форм. Так, у спектрах ПМР зазначених похідних спостерігається характерне подвоєння сигналів, яке зумовлене існуванням в розчині динамічної рівноваги аміно- та іміноформ. Співвідношення таутомерів на основі кривої інтегральної інтенсивності становить ~ 1:1, з незначним переважанням аміноформи, за винятком 5-(4-хлорофенілметиліден)похідного (**4**), для якого аміноформа переважає суттєво (80%). Цікаво, що в кристалічному стані 2-(2-метил-4-гідрокси-5-ізопропілфеніламіно)тіазол-4(**5H**)-они (**2-10**), як і ізомерні до них 4-заміщені (**12-22**), існують у вигляді ариламиноформи, що підтверджено рентгеноструктурним аналізом сполук **9** та **16**. Протиракова активність одержаних похідних вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США - DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США). Проведено скринінгові дослідження сполук **3**, **4** та **17** згідно стандартної процедури NCI на 57-58 лініях дев'яти типів ракових клітин (лейкемії, меланоми, раку легенів, кишківника, мозку, яєчників, грудей, простати, нирок) у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100µM - 0,01µM). У результаті експерименту розраховано 3 дозозалежні параметри: 1) GI₅₀ - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії (ефективне інгібування росту); 2) TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин (цитостатичний ефект); 3) LC₅₀ - концентрація, яка викликає загибель 50% пухлинних клітин (цитотоксична дія). Для кожного з параметрів розраховано середні значення експерименту (mean graph midpoints, MG_MID)

Сполука / NSC код NCI	N ¹	Log GI ₅₀			Log TGI			Log LC ₅₀		
		N1 ²	Інтервал	MG_MID	N2 ²	Інтервал	MG_MID	N3 ²	Інтервал	MG_MID
3 / 725605	58	58	-7.46 до -4.50	- 4.93	51	-5.35 до -4.01	-4.4	32	-4.58 до -4.02	-4.09
4 / 735598	57	56	-5.59 до -4.22	- 4.76	42	-4.68 до -4.03	- 4.29	19	-4.32 до -4.12	-4.06
17 / 743175	57	57	-7,93 до -4.20	- 5.20	31	-5.29 до -4.11	- 4.27	13	-4.48 до -4.01	-4.04

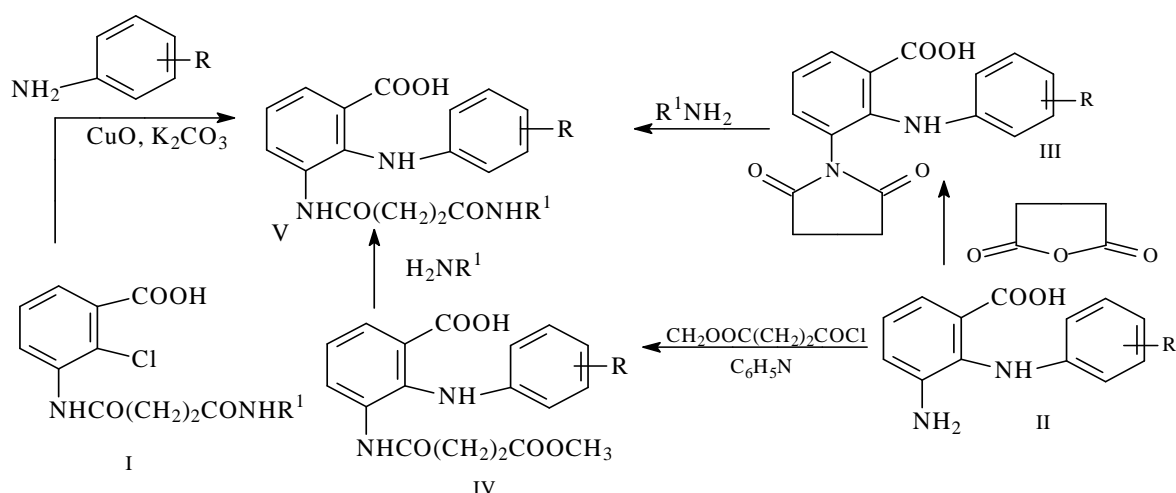
Індивідуальні лінії клітин мають різну чутливість до синтезованих речовин. В загальному, необхідно відзначити селективну чутливість клітинних ліній лейкемії до тестованих речовин, причому сполука **3** селективно інгібує ріст клітин ліній лейкемії CCRF-CEM та NOR-92 у субмікромольних концентраціях. Цікаво, що похідне **17** проявляє високий рівень ефективного інгібування на лінії раку нирок RXF 393 на фоні середнього значення для 57 ліній IgGI₅₀ = -5.02. Таким чином, підтверджено значний протипухлинний потенціал 5-арилідензаміщених ариламинотіазолонів, що є підставою для поглиблених хімічних та фармакологічних досліджень представників зазначеної гетероциклическої системи.

[1]. Синтез та вивчення протипухлинної активності похідних 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, С.М. Ярмолук [та ін.] // Фармац. журнал. – 2003. – №1. – С. 51-56.

3-СУКЦИНОЇЛЗАМЩЕНІ *N*-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ: СПОСОБИ СИНТЕЗУ, РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ЇХ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Свечнікова О.М., Павлій О.І., Брунь Л.В
Національний фармацевтичний університет

Чисельні публікації вчених свідчать, що похідні *N*-*R*-антранілових та бурштинової кислот виявляють високу фармакологічну активність та низьку токсичність. Слід відзначити, що у літературі методи синтезу, фізико-хімічні і біологічні властивості сукциноїлзаміщених *N*-фенілантранілових кислот не описані. У зв'язку з цим було доцільно синтезувати 3-сукциноїлзаміщені *N*-фенілантранілових кислот, які в антраніловому фрагменті молекули містять фрагмент бурштинової кислоти. В якості вихідних речовин використані алкіламіди 3-карбокси-2-хлоросукцинанілової кислоти (I) та 3-аміно-*N*-фенілантранілові кислоти (II). 3-Сукциноїлзаміщені *N*-фенілантранілових кислот (V) синтезовані шляхом взаємодії алкіламідів 3-карбокси-2-хлоросукцинанілової кислоти (I) з толуїдинами або ксилідінами в середовищі ДМФА (сп. 1А), у твердій фазі (сп. 1Б) у присутності CuO та поташу. Також 3-сукциноїлзаміщені *N*-фенілантранілових кислот (V) синтезовані шляхом амідування *N*-арилсукциніміду (сп. 2) або відповідного метилового естеру (сп. 3) аліфатичними амінами:



Проведені дослідження показали, що синтез 3-сукциноїлзаміщених *N*-фенілантранілових кислот (V) доцільно проводити у твердій фазі (сп. 1Б) при температурі 180-220°C. Підвищення температури призводить до реакції декарбоксілювання цільового продукту (V) та вихідної *орто*-хлорбензойної кислоти (I).

Будову синтезованих речовин підтверджено зустрічним синтезом, даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрів та методом кількісного визначення за методикою двофазного титрування в системі октанол-вода (індикатор – бромтимоловий синій). Розроблена методика репрезентативна, експресна, відносна помилка не перевищує 0,5%.

За результатами фармакологічного скринінгу 3-сукциноїлзаміщені *N*-фенілантранілових кислот знайдені субстанції, які проявляють на рівні референс-препаратів протизапальну, анальгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність.

Показано, що введення в структуру *N*-фенілантранілових кислот фрагменту бурштинової кислоти сприяє зниженню гострої токсичності до 7000-8000 мг/кг.

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ

3-R-2-ТІОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОТІЄНО[3,2-d]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ

Ткаченко О.В., Журавель І.О., Коваленко С.М.

Національний фармацевтичний університет

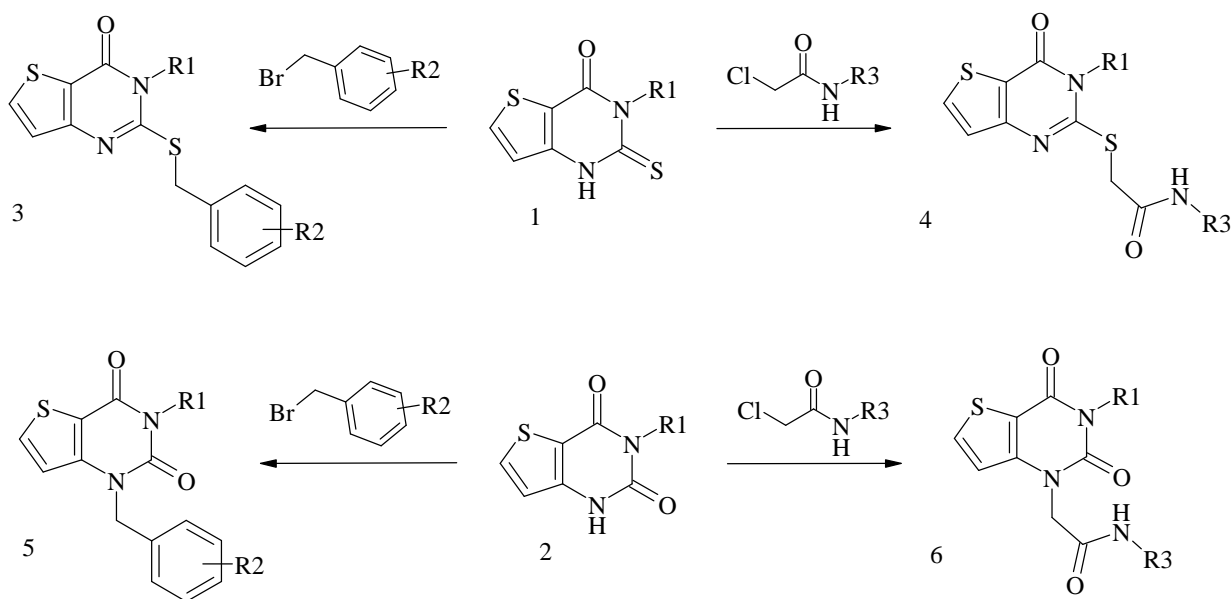
Виходячи з аналізу баз даних біологічно активних сполук, що знаходяться на різних етапах впровадження, похідні 2-тіоксопіримідин-4-онів мають високий потенціал біологічної активності. Серед їх структурних аналогів знайдено речовини з антигістамінною, спазмолітичною, кардіопротекторною дією.

На сьогодні з точки зору медичної хімії одним з найперспективніших класів для пошуку високоактивних речовин слід вважати похідні анельованих гетероциклів. Такі сполуки за рахунок присутності в їх структурі декількох гетероатомів часто здатні до таутомерії, можуть утворювати координаційні зв'язки і завдяки цьому проявляти афінитет до різноманітних рецепторів.

В даній роботі нами вирішено задачу синтезу піримідинового циклу, анельованого з фрагментом тіофену, та проведено хімічну модифікацію одержаного тієно[3,2-d]піримідину.

Синтез 3-N-заміщених 2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-d]піримідин-4-онів **1** проводили реакцією 3-амінотіофен-2-карбоксилату з тіоізоціанатами в присутності піридину. Аналогічно, в реакції з ізотіоціанатами з високими виходами виділено відповідні 1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-d]піримідин-2,4-діони **2**.

В результаті реакції алкілування сполук **1** бензилбромідами чи амідами хлороцтової кислоти в слабо лужному середовищі виділено продукти S-алкілування **3** і **4**, відповідно. 2-Оксопродукти **2** в даній реакції утворюють продукти N'-заміщення **5** і **6**.



R1 = Et, i-Pr, Ph

R2 = H, Ph, 2-CH₃-Ph, 3-CH₃-Ph, 4-CH₃-Ph, 4-F-Ph, 3,4-диCH₃-Ph, 2-OCH₃-Ph, 3-Cl-Ph, 2-OC₂H₅-Ph

R3 = 4-Cl-Ph, 4-F-Ph, 4-CH₃-Ph, 3-CH₃-Ph, 3-OCH₃-Ph, 4-OCH₃-Ph

Структуру всіх синтезованих сполук доведено методами ¹H-ЯМР, ІЧ- і УФ-спектроскопії.

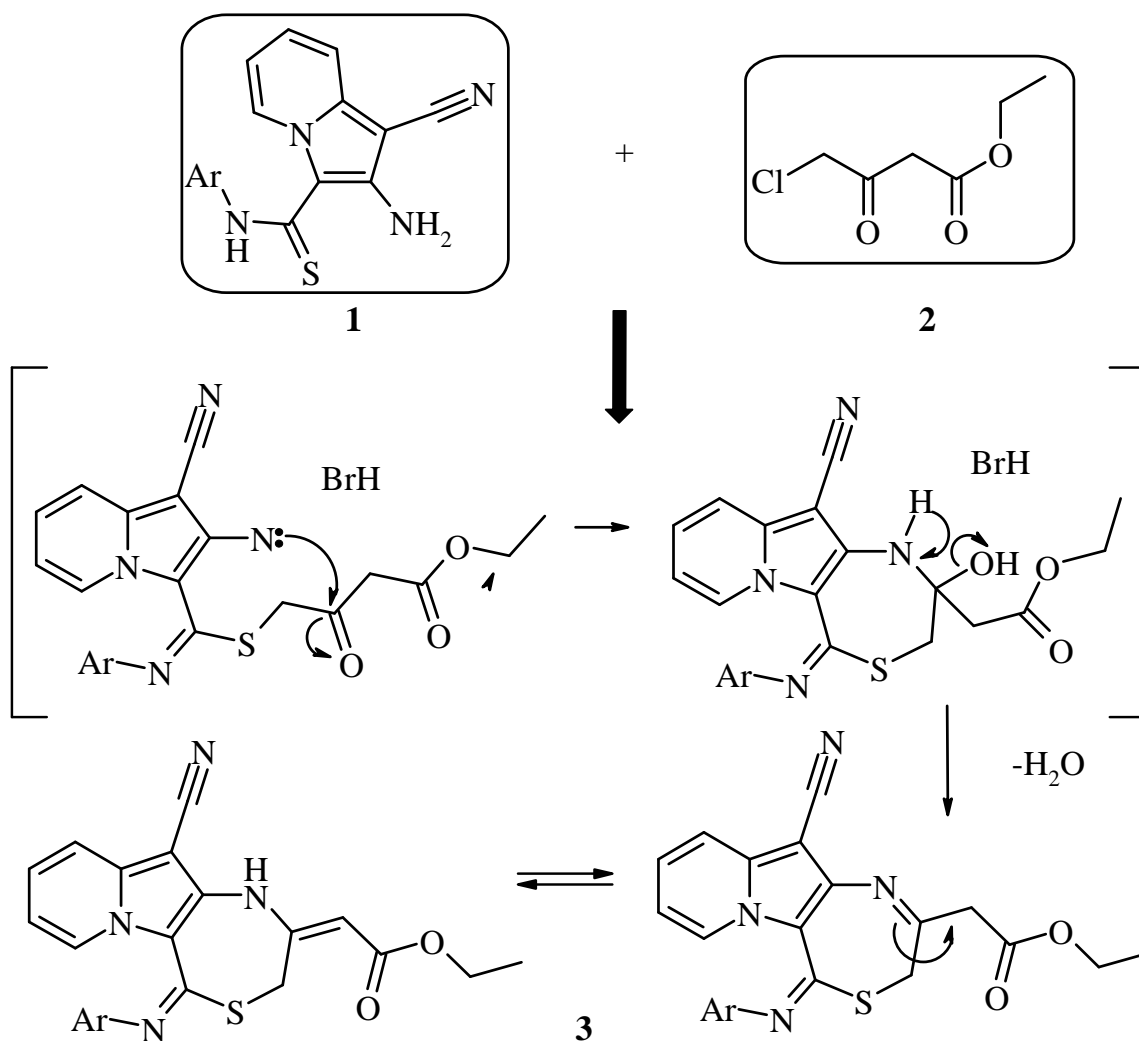
**СИНТЕЗ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ -
5-(АРИЛИМИНО)-2-R-3,5-ДИГИДРО[1,4]ТИАЗЕПИН[5,6-*b*] ИНДОЛИЗИН-11-
КАРБОНИТРИЛА**

¹Хайрулин А.Р., ²Демченко А.М., ¹Лозинский М.О.

¹Институт фармакологии и токсикологи АМН Украины

²Институт органической химии НАН Украины

Взаимодействием *N*-арил-2-амино-1-цианоиндолизин-3-тиокарбоксамид **1** с этил-4-хлорацетоацетатом **2** получены представители новой гетероциклической системы – 5-(арилимино)-2-*R*-3,5-дигидро[1,4]тиазепин[5,6-*b*]индолизин-11-карбонитрила **3**.



Строение продуктов конденсации однозначно доказано с использованием метода рентгеноструктурного анализа.

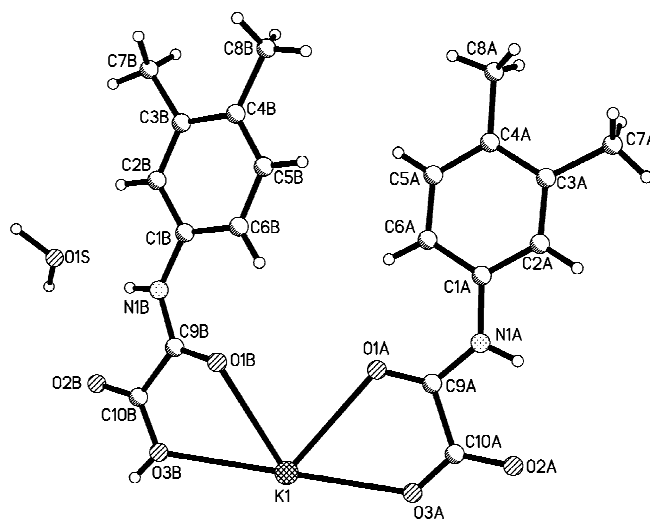
О РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА ЭФИРОВ ОКСАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Халдун Аль-Рахави, Петюнин Г.П.

Университет Сана'а (Йемен),

Харьковская медицинская академия последипломного образования

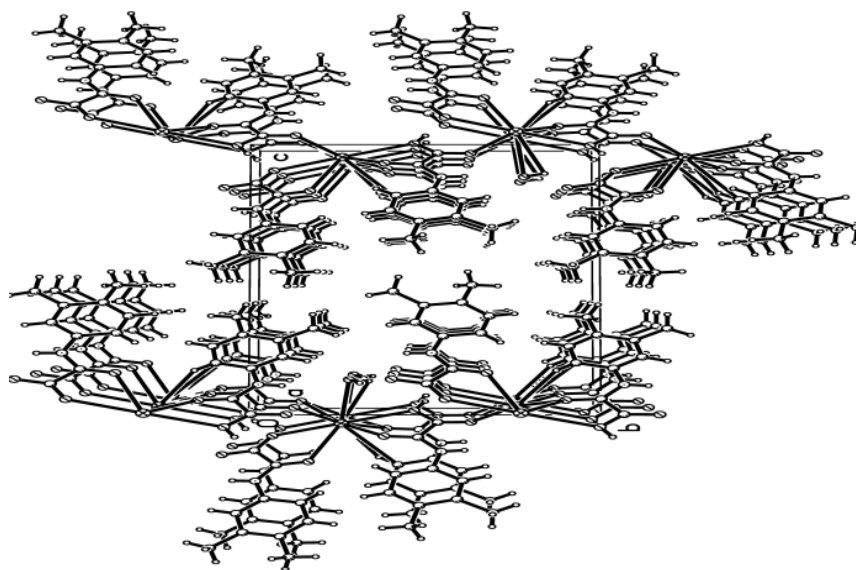
Продуктам гидролиза эфиров замещенных оксаминовых кислот авторы приписывают структуру соответствующих оксаминовых кислот, однако, одни и те же соединения характеризуются разными температурами плавления. Нами были изучены различные условия гидролиза и структура образующихся при этом продуктов. Оказалось, что гидролиз эфиров при комнатной температуре и концентрации гидроксида щелочного металла до 10% приводит к соответствующим замещенным оксаминовым кислотам. Если же реакцию гидролиза проводить при нагревании и в более концентрированных щелочах, то продуктами гидролиза являются комплексы исходных оксаминовых кислот с соответствующим ионом щелочного металла. Полученные комплексы нерастворимы в органических растворителях, в холодной воде; легко растворимы в горячей воде, из которой они и кристаллизовались. Водные растворы комплексов характеризуются значительной кислотностью. Для установления структуры синтезированных комплексов были использованы элементный анализ, УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ. Спектральные данные комплексов оказались идентичными спектральным данным оксаминовых кислот и не могли помочь в установлении структуры синтезированных веществ. Последняя была установлена по данным рентгеноструктурного анализа, который показал, что полученные соединения представляет собой комплексы ионов щелочных металлов с двумя молекулами оксаминовой кислоты и одной молекулой воды.



Анализ длин связей позволил однозначно установить, что одна из молекул является анионом. Отрицательный заряд локализован на карбоксильной группе, о чем свидетельствуют длины связей $O(2a)-C(10a)=1.238(5)$ Е и $O(3a)-C(10a)=1.244(5)$ Е, сравнимые со средним значением для карбоксилат-аниона 1.242 Е. Вторая молекула является нейтральной, что подтверждается длинами связей $O(2b)-C(10b)=1.212(5)$ Е и $O(3b)-C(10b)=1.295(5)$ Е, сравнимыми со средними значениями 1.210 Е для группы $C=O$ и 1.308 Е для $C-OH$.

В кристалле катионы калия образуют бесконечные цепочки вдоль кристаллографического направления $(1\ 0\ 0)$ и связаны мостиковыми молекулами оксаминовых кислот. Расстояние между соседними ионами калия равно $4.622(4)$ Е. Каждый атом калия имеет коорди-

национное число 8 и координирован карбоксильными и карбамидными группами пяти органических молекул, одна из которых является анионом, и одной молекулой воды. Анион координирован только на один ион калия по хелатному типу, а молекула воды является терминальным лигандом. Четыре нейтральных молекулы являются мостиковыми и координированы на два соседних иона калия. При этом одна из мостиковых нейтральных молекул образует с калием хелатный цикл и координирована на соседний ион калия кислородом карбамидной группы. Две другие молекулы нейтральные молекулы оксаминовой кислоты координированы только карбамидным кислородом, который является мостиковым между двумя соседними ионами калия. Четвертая молекула - координирована карбоксильным кислородом, который тоже является мостиковым.



В этом случае связь К-О заметно слабее всех остальных координационных связей (3.294(3) Э). Возможно, это следствие того, что эта молекула является мостиковой не только в цепочке, но и связывает между собой соседние цепочки координированных ионов калия, что приводит к образованию слоя, параллельного плоскости [0 0 1].

Отрицательно заряженная молекула - плоская с точностью 0.03 Э, чему способствует образование внутримолекулярных водородных связей N(1a)-H(1Na)...O(2a) (Н...О 2.18 Э N-Н...О 112ε) и C(6a)-H(6a)...O(1a) (Н...О 2.37 Э C-Н...О 121ε). В нейтральной молекуле карбоксильная и карбамидная группы несколько некопланарны друг другу (торсионный угол N(1b)-C(9b)-C(10b)-O(2b) -9.2(6)ε), что может быть следствием образования NH группой бифуркатных водородных связей N(1b)-H(1Nb)...O(2b) (Н...О 2.32 Э N-Н...О 109ε) и N(1b)-H(1Nb)...O(1w) (Н...О 2.16 Э N-Н...О 162ε). Также в нейтральной молекуле присутствует водородная связь C(6b)-H(6b)...O(1b) (Н...О 2.28 Э C-Н...О 122ε). В нейтральной молекуле и анионе обнаружено стерическое отталкивание между вицинальными метильными группами, а также между атомами ароматического цикла и NH группой (укороченные внутримолекулярные контакты H(8ac)...C(7a) 2.81 Э (сумма вандерваальсовых радиусов [2] 2.87 Э), H(1Na)...H(2a) 2.28 Э (2.34 Э), H(1nb)...H(2b) 2.28 Э (2.34 Э), H(7ba)...H(2b) 2.29 Э (2.34 Э)).

ПИРРОЛО[3,4-D][1,2]ДИАЗЕПИН — НОВАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Харанеко О.И., *Кобраков И.К., *Кошелев В.Н., Папаянина Е.С., Суйков С.Ю., Богза С.Л.

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины,

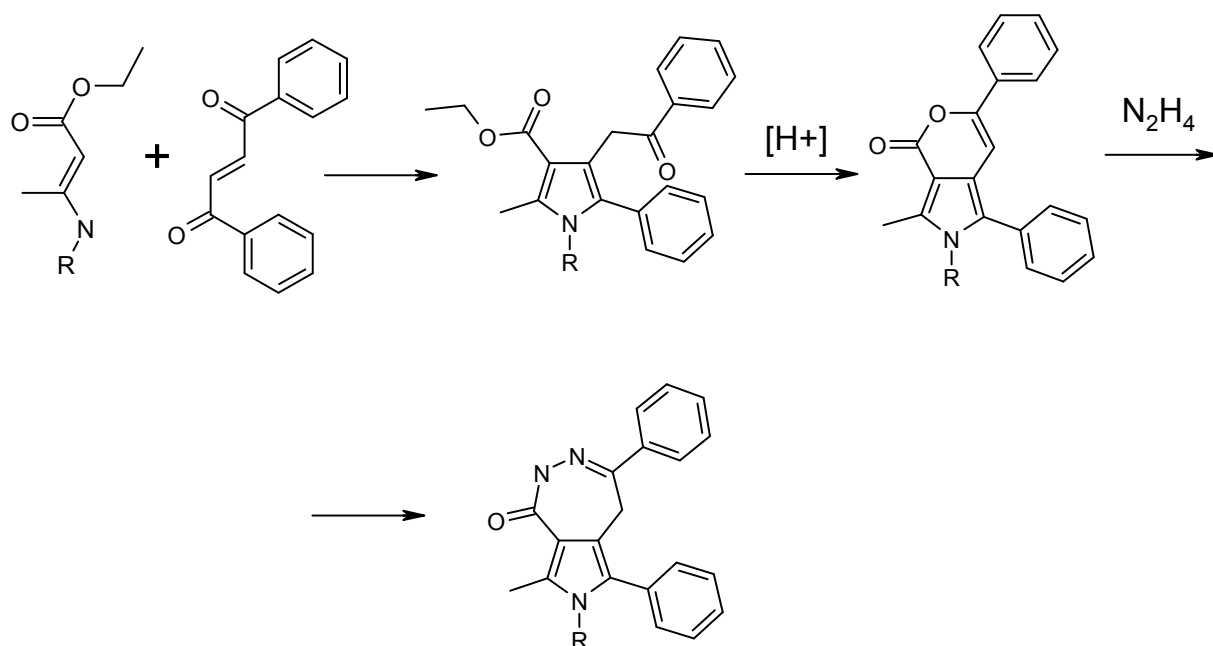
*Российский государственный университет нефти и газа им. Губкина

Гетероциклические аналоги 2,3-бензодиазепина, за исключением индоло-, бензофуоро- и бензотитено[2,3-с]- аннелированных производных, неизвестны из-за больших трудностей при аннелировании 1,2-дiazепинового цикла к гетероциклическим ядрам.

Не вызывает сомнения, что создание гетероаналогов грандаксина могло бы существенно расширить базу соединений-лидеров для конструирования лекарственных средств, действующих на ЦНС.

Нами разработан метод получения 3-этоксикарбонил-4-фенацилпирролов (1), которые при действии гидразина с высокими выходами циклизируются в 5,7-дигидропирроло[3,4-d][1,2]дiazепин-1(2H)-оны (2) — производные новой гетероциклической системы.

Структура новых гетероциклов доказана с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C (методики hsqc и hmbc).



R = H, Alk

СИНТЕЗ ТІАЗОЛІДОНОВИХ ПОХІДНИХ ПРОСТОРОВО ЕКРАНОВАНОГО ФЕНОЛУ

Хом'як С.В., Губрій З.В., Половкович С.В., Копельців Ю.А.,

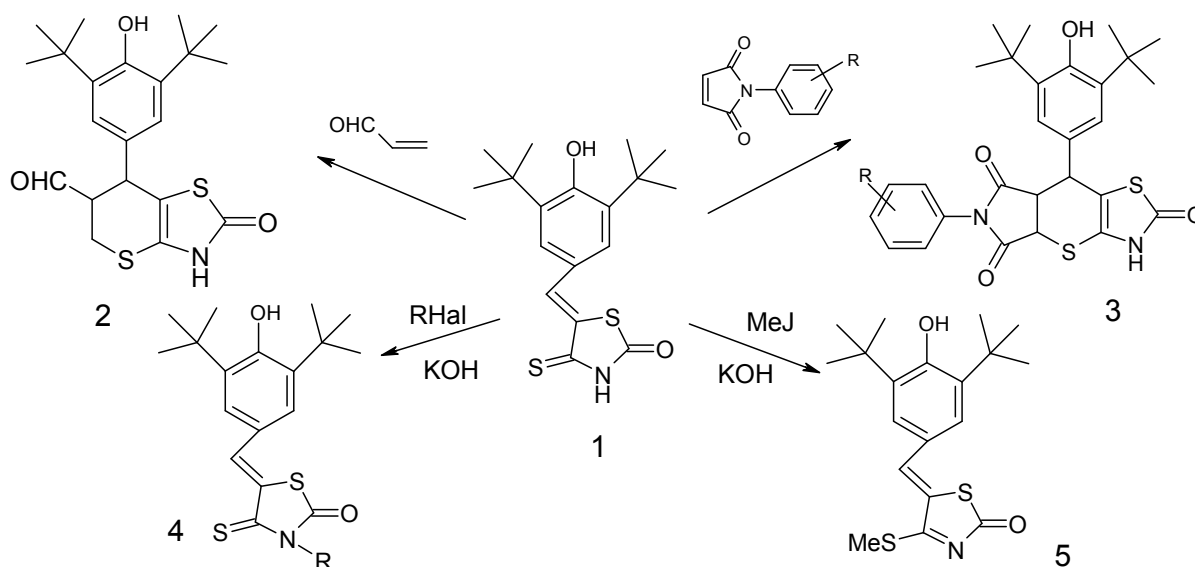
Лесик Р.Б.¹, Зіменковський Б.С.¹, Новіков В.П.

Національний університет «Львівська політехніка»,

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Відомо, що 4-тіазолідони проявляють різноманітну біологічну активність. Представники цього класу ідентифіковані як потенційні протипухлинні, протизапальні, гіпоглікемічні, серцевосудинні та антимікробні засоби. Крім того, встановлено високу антиоксидантну, протівірусну, протитуберкульозну активності даного класу гетероциклів [1]. Серед нестероїдних протизапальних засобів, похідних 4-тіазолідону, знайдено новий препарат дарбуфелон - подвійний інгібітор COX-2/5-LOX, залишок екранованого фенолу в якому надає йому антиоксидантних, протизапальних властивостей та низьку ульцерогенну активність.

Нами проведена конденсація Кньюенагеля 4-гідрокси-3,5-ди-*трет*-бутилбензальдегіду з 4-тіоксо-2-тіазолідоном (ізороданіном) в оцтовій кислоті у присутності ацетату натрію, яка приводить до утворення 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідону **1**. Продукт **1** є зручним реагентом для гетероваріанту реакції Дільса-Альдера з акролеїном та заміщеним фенілмалеїнімідом, в результаті якої отримуються тіопірано[2,3-*d*]тіазольні похідні **2-3**. 3-Алкільні похідні ізороданіну **4** одержані при взаємодії калієвої солі **1** з галогеналканами. Метилування метилйодидом в етанолі у присутності триетиламіну приводить до 4-метилтіопохідного **5**.



Будову та склад синтезованих сполук підтверджено результатами елементного аналізу, ТШХ, ПМР- та ІЧ-спектрами. Здійснено комп'ютерний скринінг потенційної біологічної активності за програмою PASS, результати якого передбачають високу протипухлинну, протизапальну, гіпотензивну, протиартритну та інші види активності синтезованих сполук.

[1]. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Вінниця:Нова книга, 2004. – 106с.

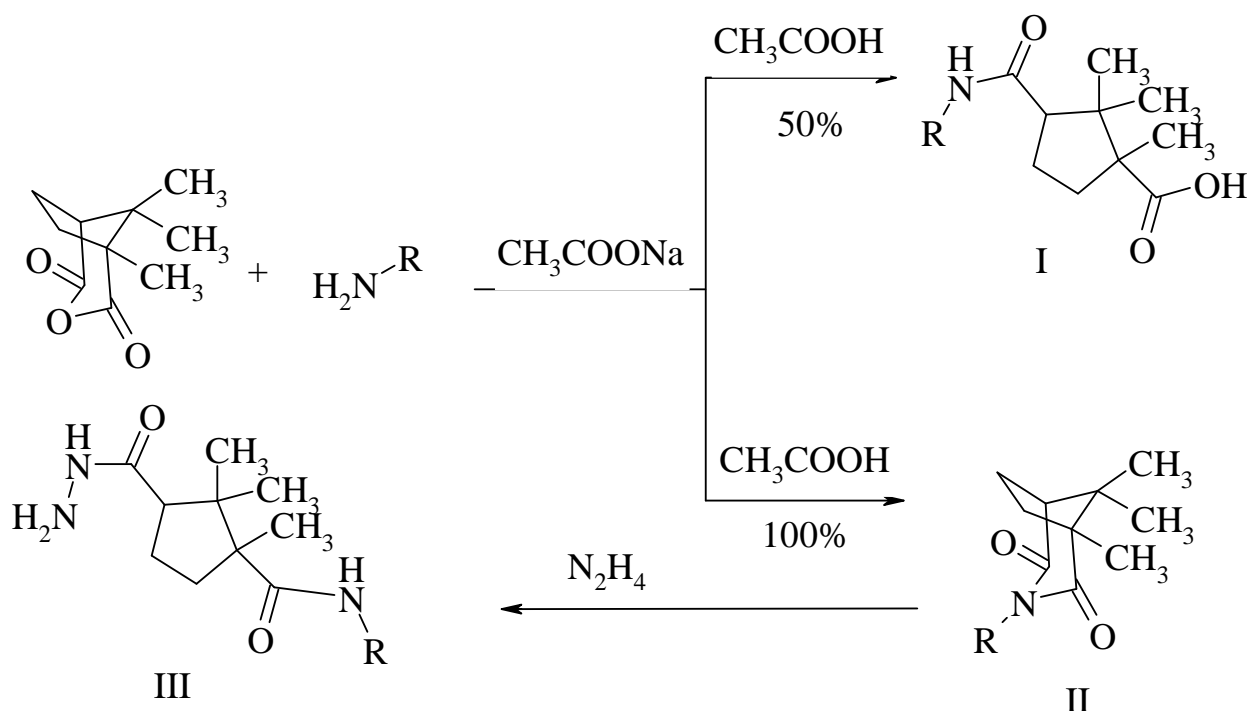
АЦИЛЮВАННЯ АМІНОКИСЛОТ АНГІДРИДОМ (±)-ЦИС-1,2,2-ТРИМЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1,3-ДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Цапко Є.О., Мерзлікін С.І.

Національний фармацевтичний університет

1,2,2-Триметилциклопентан-1,3-дикарбонова (камфорна) кислота є сполукою напів-синтетичного походження, серед похідних якої знайдені сполуки, що виявляють з антидіабетогенну, діуретичну, протисудомну та антиоксидантну дії.

Нами продовжено синтез нових похідних зазначеної кислоти. На наш погляд, аміді 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти – похідні природних амінокислот є сполуками з високим потенціалом біологічної активності.



R= -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH(CH₃)COOH, -CH(COOH)CH₂CH₂COOH

Ацилювання амінокислот (гліцину, β-аланіну, L-аланіну та L-глутаміну) ангідридом 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти проводили у присутності натрію ацетату у середовищі 50% оцтової кислоти. Отримані аміді I з виходами 40-60%. З дещо нижчими виходами протікає реакція у водному етанолі або диоксані.

При проведенні ацилювання у середовищі льодяної оцтової кислоти були виділені відповідні іміді II з високими виходами (80-90%). Імідний цикл виявився стійким в умовах амінолізу. Так сполуки II не реагували з водними розчинами амоніаку та аліфатичних та ароматичних амінів при кип'ятінні. В реакції з гідрaziном отримані гідразиди III.

Структура синтезованих сполук доведена методами ІЧ- та ПМР-спектроскопії, чисто-та контролювалась методом ТШХ.

СПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ АМІДІВ 3,4,5-ТРИМЕТОКСИБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ – ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Цуркан О.О., Колядич О.П., Бобкова Л.С., Голубов М.І., Громов Л.О.
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Синтезовано понад 50 амідів 3,4,5-триметоксибензойної кислоти, які проявляють нейрореплетичну, протизапальну, гіпотензивну активність. Визначена гостра токсичність синтезованих сполук знаходиться в межах 160 – 2200 мг/кг (білі миші, per os).

З метою оптимізації пошуку малотоксичних біологічно активних речовин були проведені дослідження зв'язку «структура - токсичність». QSAR дослідженнями встановлено, що гостра токсичність амідів 3,4,5-триметоксибензойної кислоти пов'язана з величинами зарядів на гетероатомах і атомах амідного зв'язку, дипольним моментом, молярною рефракцією та ліпофільністю.

Всі зазначені параметри вважають значимими при взаємодії лікарської речовини з відповідним рецептором. Так, ліпофільність пов'язана з біодоступністю, дипольний момент відповідає за електростатичні взаємодії, в молярній дифракції асоціюються дисперсні сили та молярний об'єм, а розподіл електронної густини обумовлює донорно-акцепторні взаємодії.

Отримані математичні залежності LD_{50} цих сполук від зазначених характеристик дали можливість спрогнозувати токсичність для теоретичних структур амідів 3,4,5-триметоксибензойної кислоти та за отриманими результатами виділити перспективну структуру – 2-(3,4,5-триметоксибензоїламіно)-3-(3-індоліл)пропанову кислоту.

Ця сполука була синтезована за загальною методикою синтезу амідів взаємодією хлороангідриду 3,4,5-триметоксибензойної кислоти з відповідною амінокислотою. Вихід після кристалізації з *n*-бутанолу складає 75 %.

Сполука 2-(3,4,5-триметоксибензоїламіно)-3-(3-індоліл)пропанова кислота є безбарвною кристалічною речовиною, не розчинною у воді. Наявність в ПМР-спектрі (D_6 -DMSO) сигналів протонів алкільних замісників (CH_3 , CH_2 та CH), ароматичних фрагментів та NH-груп та їх інтенсивність підтверджують структуру речовини.

В результаті виконаних досліджень показано, що прогнозована токсичність співпадає з експериментально визначеною величиною в досліді *in vivo* (LD_{50} 1700- 2000 мг/кг).

УТВОРЕННЯ СОЛЕЙ ТА АЛКІЛЮВАННЯ 5,7-ДИМЕТИЛ-2,3-ДИГІДРОТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНУ

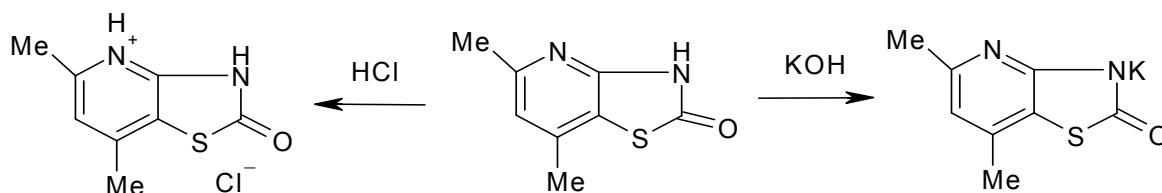
Чабан І.Г., Чабан Т.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

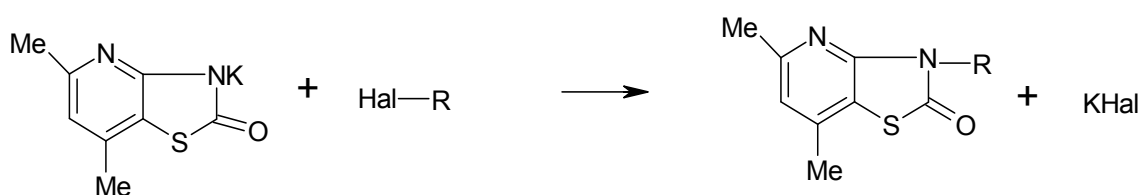
Для одержання солей і алкілпохідних 5,7-диметил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]-піридин-2-ону, які представляють інтерес як потенційні біоактивні речовини (субстанції). Ми намагались з'ясувати, з одного боку, питання реакційної здатності, а з іншого – можливість одержання водорозчинних сполук – солей та сполук з атомними угрупованнями (напр., алкільними залишками), які здатні підсилювати їх фармакологічну активність. Зокрема, 3-метилпохідне 5,7-диметил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]-піридин-2-ону було б ізостером та азоаналогом кофеїну, а дериват 5,7-диметил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]-піридин-2-ону з залишком ацетатної кислоти у положенні 3 містив би у молекулі фрагмент глікоколу.

У результаті досліджень нами встановлено, що 5,7-диметил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]-піридин-2-он має амфотерні властивості і здатний утворювати солі з мінеральними кислотами і лугами. При цьому були одержані дві солі: гідрохлоридна та калійна. Досліджено, що на відміну від більшості азолідонів отримана калійна сіль стійка у водних розчинах.

Утворення гідрохлоридної солі зумовлено основністю гетероциклічного атому Нітрогену піридинового ядра, яка до того ж посилюється електронодонорними замісниками у положеннях 5 і 7. Калійна сіль утворюється за рахунок кислотності амідного атома Нітрогену у положенні 3:



Вивчення реакції алкілювання 5,7-диметил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]-піридин-2-ону показало, що найзручнішою вихідною речовиною для одержання 3-алкілпохідних є калійна сіль:



Реакція відбувається у середовищі ДМФА при 30-40-хвилинному нагріванні еквімолярних кількостей калійної солі 5,7-диметил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]-піридин-2-ону та алкілгалогенідів. Для одержання 3,5,7-триметил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]-піридин-2-ону як алкілюючий агент був використаний диметилсульфат. Отримані нові сполуки – білі кристалічні речовини, розчинні у спиртах, хлороформі, діоксані, ДМФА, ацетатній кислоті, але нерозчинні у воді.

Структуру синтезованих речовин підтверджено методами елементного аналізу і фізико-хімічними, даними УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, а їх індивідуальність – хроматографією у тонкому шарі сорбенту.

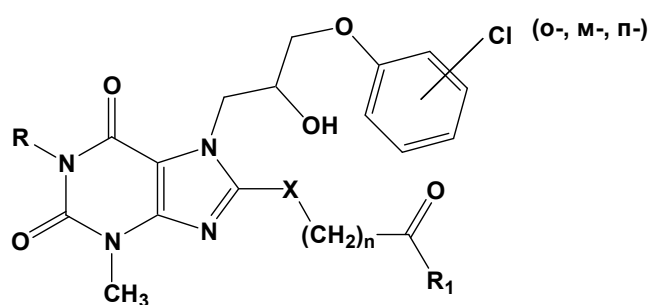
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 7-β-ГІДРОКСИ-γ-ХЛОРОФЕНОКСИПРОПІЛКСАНТИНІВ

Черчесова О.Ю., Романенко М.І., Самура Б.А., Білай І.М., Остапенко А.О.,
Крісанова Н.В., Самко А.В.

Запорізький державний медичний університет,
Національний фармацевтичний університет

Відомо, що синтетичні похідні природних ксантинів (аденін, гуанін, теofilін, теобромін, кофеїн) виявляють протипухлинну, серцево-судинну, діуретичну, бронхолітичну, нейротопну, гіполіпідемічну, антивірусну дії. Слід також зазначити, що ксантини відносяться до малотоксичних сполук, а отже перспективність синтетичних досліджень по пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину не викликає сумніву.

З метою пошуку нових гіполіпідемічних препаратів нами був синтезований значний ряд 7,8-дизаміщених теofilіну та 3-метилксантину загальної формули:



R=H, CH₃; R₁=OH, O-alk, NH₂, NH-alk, NH-NH₂, NHN=CH-aryl
X=S, NH; n=1-5

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

За допомогою програми PASS, яка прогнозує види біологічної активності за структурною формулою сполуки, ми провели віртуальний скринінг отриманих речовин. Віртуальний скринінг показав, що похідні 7-β-гідрокси-γ-хлорофеноксипропілксантинів можуть проявляти діуретичну (P_a>0,7, P_i<0,004), гіполіпідемічну (P_a>0,6, P_i<0,008) та інші види активності.

Враховуючи дані комп'ютерного прогнозу, нами проведено вивчення діуретичної дії синтезованих сполук за методом Берхіна. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортиазид в дозі 25 мг/кг.

Вивчена також гостра токсичність та вплив отриманих сполук на ліпідний профіль крові. Гостру токсичність (ДЛ₅₀) вивчали за методом Кербера.

Отримані результати ДЛ₅₀ синтезованих сполук свідчать про те, що вони відносяться до IV класу токсичності. Експериментальну гіперліпідемію моделювали за методикою, описаною Yousufzai-Siddiqi на білих щурах лінії Вістар. Досліджувані речовини вводили перорально в дозі 1/10 ДЛ₅₀. Еталонними засобами були вибрані аторвастатин, фенофібрат та нікотинава кислота.

В ході роботи були встановлені деякі закономірності між структурою та фармакологічним ефектом.

Дослідження в даній сфері продовжуються.

СТРАТЕГІЯ ПОШУКУ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ СЕРЕД АМІДІВ (2-R-4-ОКСО-4H-ХІАЗОЛІН-3-ІЛ)КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Шабельник К.П., Коваленко С.І., Альчук О.І.*, Степанюк Г.І.*

Запорізький державний медичний університет,

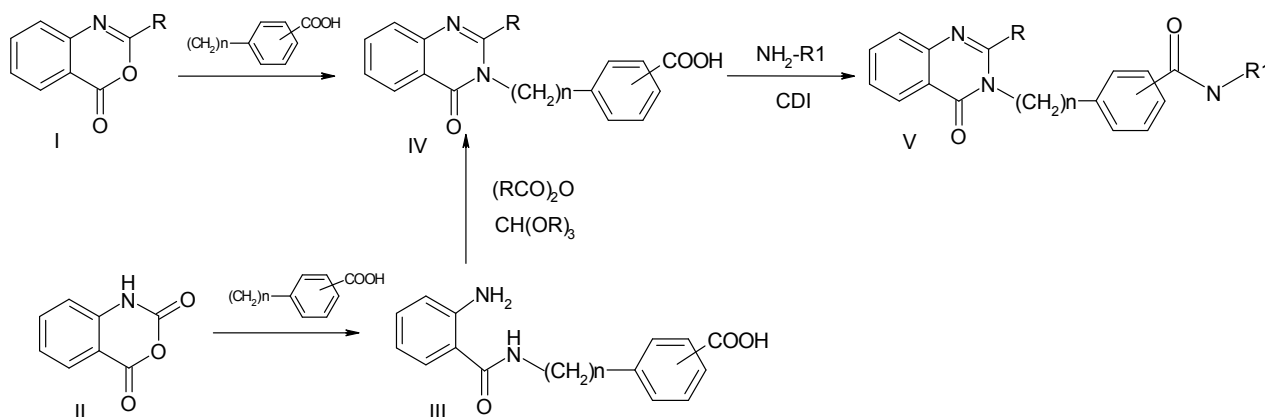
*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Лікарські засоби, які імітують структуру нейропептидів, антагоністів глутаматного і гліцинового сайтів NMDA-рецепторів, а також сполук, які мають спорідненість до сайту AMPA-рецепторів, знаходять застосування для лікування різноманітних нейродеструктивних патологій.

Вони гарантовано проявляють церебропротекторну активність, а їх подібність до ендогенних нейропептидів приводить до більш вираженої активності в порівнянні з фармакологічними стандартами.

Так, раніше нами встановлено, що аміді [4-оксо-4H-хіназолін-3-іл]бензойних кислот проявляють антиоксидантну та антиамнестичну активність, а аміді 6R-[4-оксо-4H-хіназолін-3-іл]оцтових кислот - антиоксидантну та гепатопротекторну активність. З огляду на вищенаведене, та в межах роботи по створенню ефективних нейропротекторних засобів з антиоксидантним механізмом дії нами поставлено за мету розробити стратегію синтезу амідів (2-R-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)карбонových кислот.

Для синтезу (2-R-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)карбонových кислот (IV) нами використано ряд підходів: по-перше, аміноліз 1,3-бензоксазонів (I) відповідними амінокарбонowymi кислотами, по друге, циклізація N-карбоксіфеніламідів антранілової кислоти (III), одержаних амінолізом ізатового ангідриду (II) у присутності калію гідроксиду. Кислоти IV перетворювали у відповідні аміді (V) з використанням карбонілдіімідазолу (схема).



Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії, хромато-мас- та мас-спектрометрії.

Дослідження на антиоксидантну, антирадикальну, антиамнестичну активність, когнітивно-мнестичні функції експериментальних тварин з гострим та хронічним імобілізаційним стресом, з гострим порушенням мозкового кровообігу надали можливість виявити ряд перспективних нейропротекторів з антиоксидантним механізмом дії, які на сьогодні проходять додаткові дослідження.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 8-ГІДРАЗИНОКСАНТИНУ

Шарапова Т.А., Романенко М.І., Прийменко Б.О., Самура Б.А., Самура І.Б.
Запорізький державний медичний університет,
Національний фармацевтичний університет

Дані літератури свідчать, що 8-гідразиноксантини виявляють суттєву протимікробну, антиоксидантну, антигіпоксичну, діуретичну дію. Позитивною якістю похідних ксантину є їх низька токсичність, отже подальші дослідження з пошуку біологічно активних сполук серед 8-гідразиноксантинів є досить перспективними.

З цією метою нами були синтезовані не описані раніше 7-заміщені похідні 8-гідразиноксантинів та вивчені їх реакції з деякими електрофільними реагентами. Вихідні 8-гідразиноксантини отримані реакцією 8-бромо-3-метилксантину (теофіліну) з алкіл-, аралкіл-, алкенілгалогенідами в диметилформаміді з наступною взаємодією з надлишком гідрзингідрату в середовищі водного діоксану.

Встановлено, що 7-заміщені 8-гідразиноксантини при взаємодії з мурашиною кислотою або оцтовим ангідридом утворюють відповідні *N*-форміл- та *N*-ацетилгідразиноксантини. Реакцією 8-гідразиноксантинів з ароматичними та гетероциклічними альдегідами та кетонами отримано значний ряд 8-арилметиліденогідразиноксантинів, відновленням яких борогідридом натрію синтезовані 8-*N*-бензилгідразиноксантини. На основі 8-гідразиноксантинів вивчені їх реакції з ціанатом калію, роданидом калію та фенілізотіоціанатом, що дозволило розробити спосіб отримання ксантиніл-8-семикарбазидів та тіосемикарбазидів. Реакцією гідразиноксантинів з дикарбонільними сполуками синтезовані 7-заміщені 8-(піразоліл-1')ксантини – потенціальні протизапальні засоби.

Індивідуальність синтезованих сполук контролювалася методом ТШХ, а їх структура – за допомогою ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Встановлені деякі особливості деградації отриманих 7,8-дизаміщених ксантину під дією іонізуючого пучку електронів.

Вивчена гостра токсичність синтезованих речовин і встановлено, що вони є малотоксичними. ЛД₅₀ більшості сполук знаходиться в межах 350-900 мг/кг.

Слід зазначити, що введення у 8 положення дизаміщених ксантину піразольного залишку приводить до значного зниження гострої токсичності – ЛД₅₀ 8-(піразоліл-1')ксантинів коливається в межах 550-900 мг/кг.

Дані вивчення діуретичної, протизапальної, знеболюючої та антиаритмічної дії свідчать про значну перспективу даних досліджень, оскільки деякі сполуки за показниками вищевказаних ефектів активніші за еталони порівняння (гіпотіазид, фуросемід, анальгін, диклофенак, новокаїнамід).

Виявлені окремі закономірності між хімічною структурою та фармакологічною дією дозволили спрогнозувати найбільш перспективні похідні 8-гідразиноксантинів для подальшого вивчення. З'ясовано, що пошук сполук з виразним діуретичним ефектом має бути раціональним серед 7,8-дизаміщених 3-метилксантину, які містять у 7 положенні аралкільний радикал, а в 8 положенні амінні або іліденгідразинні залишки. Посилення нейролептичної дії помічено в ряду (піразоліл-1)ксантинів, що містять в 7 положенні аліфатичні залишки, причому із збільшенням довжини ланцюга ефект збільшується.

Введення ядра піразолу у 8 положення молекули ксантину, як і передбачалося, приводить до появи помітної протизапальної та знеболюючої активності, не характерної для природних ксантинів, практично у всіх похідних ряду.

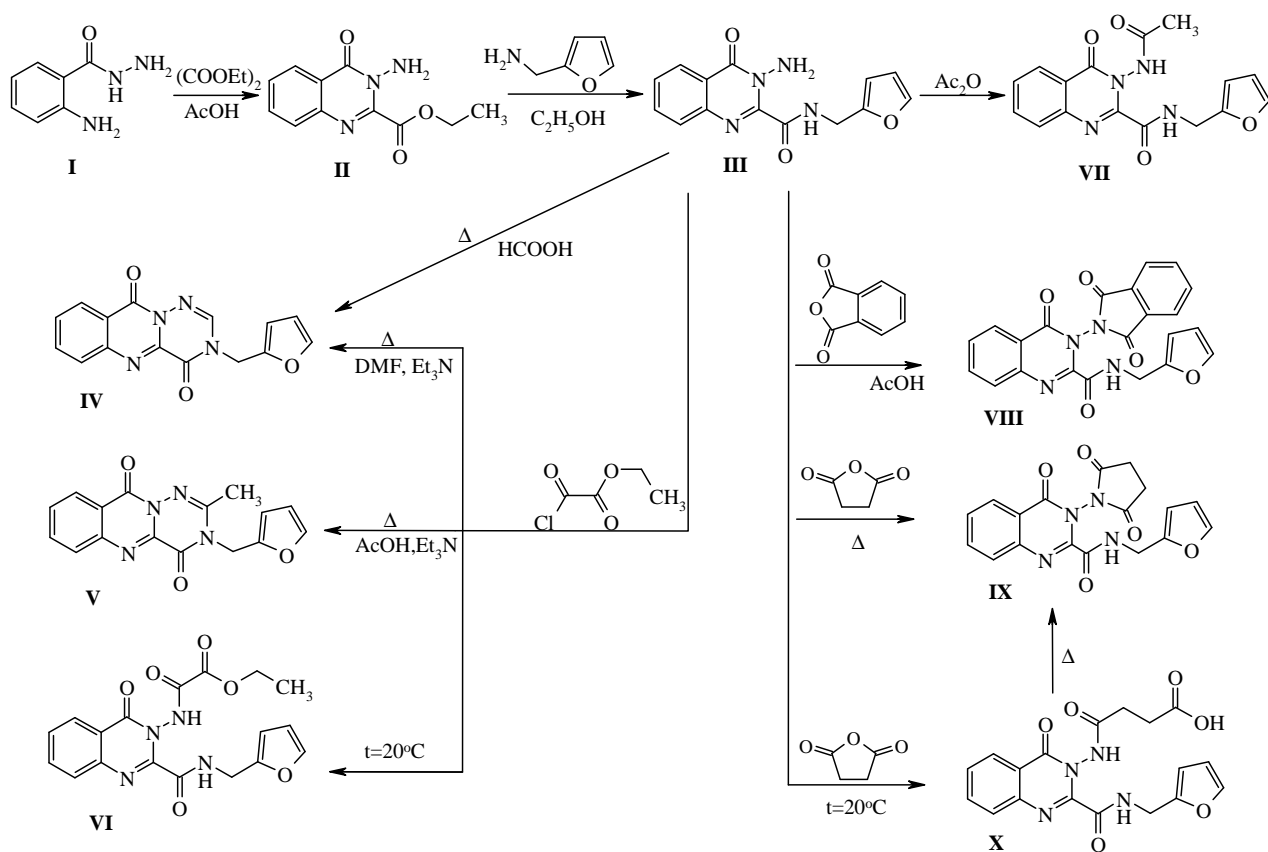
СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ *N*-ФУРФУРИЛАМІДА 3-АМІНО-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІАЗОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Шенгоф Ю.О., Арзуманов П.С., Черних В.П., Шемчук Л.А.

Національний фармацевтичний університет

В продовження пошуку нових БАР та дослідження фармакологічної активності серед похідних бензо-3,4-дигідропіримідин-4-онів, нами був здійснений синтез *N*-фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-2-карбонкової кислоти (III) шляхом нагрівання гідрозиду антранілової кислоти (I) з діетилоксалатом і подальшим амідуванням утвореного аміноестеру (II) фурфуриламином в середовищі етанолу. Одержаний фурфуриламід (III) досліджували в реакціях з похідними моно- та дикарбонкових кислот в різних умовах.

Так при взаємодії сполуки (III) з етоксалілхлоридом були виділені як трициклічні сполуки (IV, V), так і продукт ацилування аміногрупи в 3 положенні хіазолінонового кільця – сполука (VI). Схожий результат спостерігався нами і при ацилуванні оцтовим ангідридом – виділена сполука (VII). Трицикл (IV) також одержували кип'ятінням сполуки (III) в мурашиній кислоті за відомою методикою.



При кип'ятінні фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіазолін-2-карбонкової кислоти (III) з фталевим або янтарним ангідридами одержано іміди (VIII, IX), відповідно. Якщо реакцію проводити без нагрівання спочатку утворюється кислота (X) у випадку взаємодії з янтарним ангідридом, яка легко замикається в імід (IX) вже навіть при незначному нагріванні.

НОВИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ 5-ГІДРОКСИМЕТИЛ-2-ІМІНО-8-МЕТИЛ-2H-ПІРАНО[2,3-с]ПІРИДИНІВ

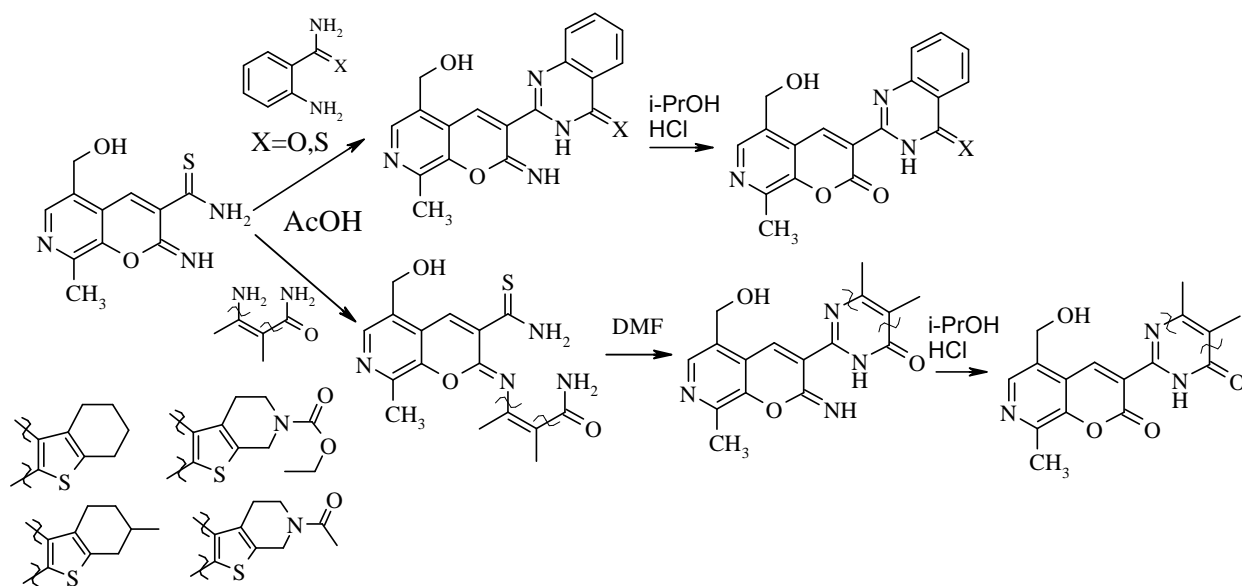
Шинкаренко П.Є., Власов С.В., Журавель І.О., Коваленко С.М., Черних В.П.
Національний фармацевтичний університет

Рециклізаційні перетворення 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду під дією динуклеофільних реагентів є ефективним синтетичним підходом до одержання 3 гетерилзаміщених піридопіранів [1-4].

З метою розширення синтетичних меж цього підходу нами проведено ряд експериментів щодо можливості використання в аналогічних перетвореннях відповідного 3-тіоаміду.

Передбачалось, що за умов рециклізаційного перетворення тіоамідна функція буде виступати синтетичним еквівалентом тіоксогрупи, і це надасть змогу формувати нові гетероциклічні системи – 3-гетерил-2-тіо-2H-пірано[2,3-с]піридини. Але здійснити синтез 2-тіо-7-азакумаринів в середовищі диметилформаміду не вдалося, натомість, як продукти рециклязації нами було виділено відповідні 3-гетерил-2-іміноаналоги. Цей факт свідчить про пріоритетність виділення молекули сірководню на стадії формування піранового циклу.

В результаті в реакціях з антраніламідом, тіоантранілмідом та 2-амінотіофен-3-карбоксамідами синтезовано 3-гетерил-5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]-піридини з циклами хіназолін-4-ону, хіназолін-4-тіону та тієно[2,3-d]піримідин-4-ону.



Структури отриманих сполук були підтверджені даними ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії.

[1] Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivachtchenko A.V., Chernykh V.P., Shinkarenko P.E. // J. Heterocyclic Chem., 2004, **41**, 517-524.

[2] Журавель І.А., Коваленко С.Н., Черних В.П., Шинкаренко П.Є. // Химия и хим. технология, 2004, **47**, 129-133.

[3] Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivachtchenko A.V., Chernykh V.P., Shinkarenko P.E. // Synth. Commun., 2005, **35**, 1641-1647.

[4] Журавель І.О., Коваленко С.М., Черних В.П., Шинкаренко П.Є. // Журн. орган. та фармац. хімії, 2006, **4**, 22-24.

ПОШУК БАР ШИРОКОГО СПЕКТРУ ДІЇ СЕРЕД ЗАМІЩЕНИХ КСАНТИНУ

Шкода О.С., Прийменко Б.О., Романенко М.І., Александрова К.В.,

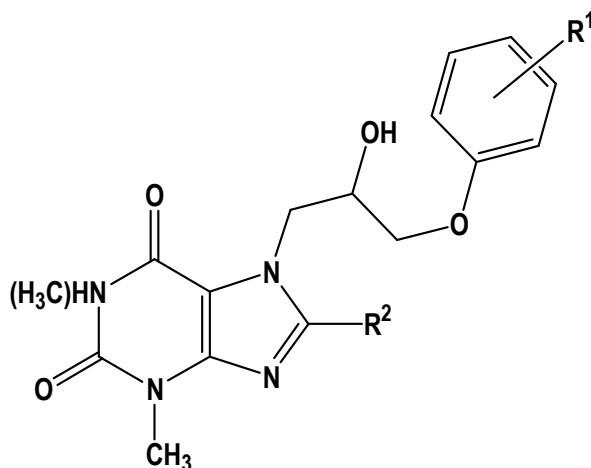
Шарапова Т.А., Черчесова О.Ю.

Запорізький державний медичний університет

Створення доступних за ціною та високоефективних оригінальних лікарських засобів широкого спектру дії – одна з пріоритетних задач вітчизняної фармацевтичної галузі. Найбільш перспективним напрямом цього пошуку є модифікація структури нетоксичних біологічно активних сполук рослинного чи тваринного походження.

Похідні ксантинів, як речовини з мультифакторіальним фармакодинамічним ефектом, займають особливе становище, оскільки на основі природних ксантинів (кофеїн, теофілін і теобромін) створено декілька десятків синтетичних похідних, які успішно використовуються в медичній практиці для лікування різноманітних захворювань (трентал, дипрофілін, ксантинолу нікотинат, етофілін та інш.). Тому пошук біологічно активних сполук серед похідних ксантину є актуальним та перспективним.

Враховуючи вищезазначене нами розроблено прості методи синтезу чисельного ряду не описаних раніше похідних 3-метилксантину та теофіліну загальної формули:



$R^1 = H, CH_3$ (*o*-, *m*-, *p*-), Cl (*n*-); $R = H, Hal$, залишок первинного чи вторинного аміну, $SH, S-Alk, S-Alkenyl, S-ArAlk, S-hydroxyalk, S-oxoalk, NH-NH_2$, іліденгідразино.

Структура одержаних сполук беззаперечно доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження (ІЧ-, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія). Чистота та індивідуальність синтезованих речовин перевірена за допомогою тонкошарової хроматографії.

Проведений первинний фармакологічний скрінінг показав, що синтезовані сполуки є мало- або помірнотоксичними, виявляють виражену діуретичну, анальгетичну, протизапальну, антиаритмічну та антиоксидантну активності, також були встановлені деякі закономірності між будовою сполук та їх біологічною дією.

Синтез та фармакологічна дія найбільш активних речовин захищена патентами України, ці сполуки рекомендовані для поглибленого вивчення.

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕНИХ ПІРИДО[4Г,3Г:5,6]ПІРАНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ

Щербак О.М., Журавель І.О.*, Волков Т.О., Макаренко В.Д.***, Чумаченко О.О.

*Національний фармацевтичний університет,

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України»,

** ХМАПО МОЗУ

Актуальність проблеми набуття антибіотикорезистентності штамми патогенних та умовно-патогенних бактерій на сьогодні не викликає сумнівів. Одним з напрямків подолання цього складного явища є пошук принципово нових хімічних речовин з прогнозованою біологічною активністю. Синтез нових сполук має певні переваги відносно інших підходів до пошуку протимікробних засобів, як менш витратний шлях, що не потребує ідентифікації діючих речовин у разі встановлення такого виду активності, у протилежність сполукам біологічного походження (рослини, гриби, бактерії тощо), дозволяє отримати значну кількість похідних. Разом з тим, на самому початку досліджень такий підхід має емпіричний характер і тільки після вивчення залежності активності від хімічної структури можливий цілеспрямований синтез сполук.

З метою пошуку речовин протимікробної дії на кафедрі органічної хімії НФаУ МОЗ України здійснено синтез комбінаторної бібліотеки заміщених піридо[4г,3г:5,6]пірано[2,3-*d*]піримідинів.

Незважаючи на відсутність в патентній і науковій літературі прикладів структур, що містять піридо[4г,3г:5,6]пірано[2,3-*d*]піримідиновий фрагмент, слід було очікувати на високу біологічну активність таких сполук по аналогії з речовинами, які містять представлені цикли або їх ізостери в будь яких інших комбінаціях. Так наприклад, серед біоізостерних аналогів зазначених циклічних систем відомі сполуки із антибактеріальними, фунгіцидними, протиалергійними та противиразковими властивостями. Значною перевагою сполук з піримідиновим фрагментом також є їх низька токсичність.

У лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України» здійснено первинний мікробіологічний скринінг 75 нових сполук - похідних піридо[4г,3г:5,6]пірано[2,3-*d*]піримідину. Для оцінки протимікробної дії речовин визначали мінімальну інгібуючу (МІК) та мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) на рідкому поживному середовищі за методом двократних серійних розведень. Як тест-культури використовували грампозитивні (*S.aureus* ATCC 25923, *B.cereus* var. *anthracoides* 1312), грамнегативні (*E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853) бактерії та гриби роду *Candida* (*C.albicans* ATCC885-653), що були отримані з Харківської філії Національного музею живих культур мікроорганізмів. Мікробне навантаження до музейних штамів становило 10⁶ колонієутворюючих одиниць (КУО/мл). В якості речовини порівняння використаний триметоприм (похідне діамінопіримідину).

Проведений мікробіологічний скринінг виявив помірну протимікробну активність більшої частини досліджуваних сполук та високу активність ряду речовин щодо *S.aureus* ATCC 25923, *B.cereus* var. *anthracoides* 1312, *E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853. Відносно *C.albicans* ATCC885-653 майже половина сполук проявила помірну та значну фунгістатичну та фунгіцидну дію.

Отримані експериментальні дані свідчать про доцільність подальшого вивчення спектру та рівнів протимікробної активності щодо музейних та клінічних штамів мікроорганізмів для сполук, відібраних в процесі первинного скринінгу.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ПОХІДНИХ 5-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

Щербина Р.О., Куліш С.М., Парченко В.В., Панасенко Т.В.,
Каплаушенко Т.М., Постол Н.А., Смірнова К.І., Книш Е.Г.
Запорізький державний медичний університет

Останнім часом, проблема створення нових високоефективних лікарських засобів досить гостро повстала перед фармацевтичною наукою.

Можливим шляхом вирішення цього питання є цілеспрямований синтез нових фармакологічно активних сполук, які в майбутньому можуть стати основою нових препаратів.

В цьому контексті значну увагу привертають гетероциклічні системи на основі S-похідних 1,2,4-триазолу, які вже встигли зарекомендувати себе як ефективні та малотоксичні лікарські засоби.

Метою нашої роботи був цілеспрямований синтез 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних, встановлення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Як вихідні речовини в синтезі ми використовували 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіони (де, R= H, метил, феніл, 3-, 4-нітрофеніл, фуран-2-іл, 2-піридил, 2-оксихіноліл; R₁= метил, етил, феніл, *o*-метоксифеніл, *n*-бромофеніл). для яких вивчали реакції алкілювання хлороацетатною кислотою та хлороацетальдегідом.

Для 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот вивчалися реакції етерифікації спиртами (метиловим, етиловим, *n*-пропіловим, *i*-пропіловим, *n*-бутиловим, *i*-бутиловим, *n*-аміловим, *i*-аміловим) та утворення солей, з органічними (моноетаноламоній, діетиламоній, діетаноламоній, піперидин, морфолін) та неорганічними основами (натрію гідроксид, калію гідроксид, амоніак, магнію оксид, кальцію карбонат).

2-(5-R-4-R₁-1,2,4-Триазол-3-ілтіо)ацетальдегіди конденсували з гідразидами ароматичних (бензойної, 3-нітро та 4-нітробензойної, 2-гідроксибензойної, 5-бромо-2-гідроксибензойної) і гетероциклічних (3-піридинкарбонової, 4-піридинкарбонової, 2-метил-3-фуранкарбонової, 3-гідроксихінолін-4-карбонової) кислот.

Будова сполук підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопією, мас-спектрометрією, в деяких випадках зустрічним синтезом, а їх індивідуальність доведена методом тонкошарової хроматографії.

Для більшості синтезованих сполук вивчено гостру токсичність, діуретичну, протимікробну та гіполіпідемічну активності.

Встановлено, що більшість синтезованих нами сполук малотоксичні або практично нетоксичні речовини. Виявлені деякі закономірності між хімічною будовою та біологічною дією зазначених сполук.

Пошук біологічно активних речовин у даному ряді гетероциклічних систем продовжується.