Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

**ЛЕСИК РОМАН БОГДАНОВИЧ**

# УДК 615.012.1:547.79

**Синтез ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ КОНДЕНСОВАНИХ І НЕКОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ**

**4-АЗОЛІДОНІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

##### Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора фармацевтичних наук

##### Львів - 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий консультант:** заслужений працівник вищої школи України, лауреат державної премії України, доктор фармацевтичних наук, професор, академік АН ВШУ

**Зіменковський Борис Семенович**

## Львівський національний медичний університет

ім. Данила Галицького, ректор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії.

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор

**Новіков Володимир Павлович**

Національний університет "Львівська політехніка",

завідувач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології;

доктор хімічних наук, професор, академік НАН України

**Лозинський Мирон Онуфрійович**

Інститут органічної хімії НАН України, директор;

доктор фармацевтичних наук, професор

### Мазур Іван Антонович

Запорізький державний медичний університет,

завідувач кафедри фармацевтичної хімії.

**Провідна установа:** Національний фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра органічної хімії (м. Харків)

Захист відбудеться "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 200\_\_ року о \_\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2004 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Гасюк Г.Д.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Похідні 4-азолідонів – це традиційно відомий клас біологічно активних сполук. Проте останнім часом у зазначеному напрямку здійснено ряд принципово нових наукових рішень, які привели до впровадження у медичну практику цілої групи інноваційних лікарських засобів, серед яких гіпоглікемічні тіазолідиндіони (піоглітазон та його аналоги), інгібітори альдозоредуктази (епальрестат), подвійні інгібітори COX-2/5-LOX (дарбуфелон), діуретики нового покоління (етозолін) тощо. У теперішній час спостерігається бурхливий розвиток хімії та фармакології 4-азолідонів, що відображено в роботах Б.С. Зіменковського, О.В. Владзімірської, В.П. Музиченка, Й.Д. Комариці, Р.О. Кочканяна, Ohishi Yoshitaka, B.B. Lohray, K.A. Reddy, Mui Mui Sim, T. Sohda, D.L. Mohler та інших. Завдяки комлексному використанню інноваційних технолологій (віртуальний та високоефективний скринінг, комбінаторна хімія, молекулярне моделювання), встановлено, що 4-азолідони проявляють високий афінітет до сімейства PPAR-рецепторів і є високоселективними інгібіторами UDP-MurNAc/L-Ala лігази. Це привело до створення серії потенційних протиракових, протизапальних, гіпоглікемічних, серцевосудинних та антимікробних засобів, які знаходяться на різних стадіях клінічних досліджень. Крім того, ідентифіковано високу антиоксидантну, противірусну, протитуберкульозну, антитиреоїдну та антиконвульсантну активності зазначеного класу гетероциклів. З хімічної сторони 4-азолідони завдяки різноплановим хімічним властивостям є потужними “структурними блоками” для досліджень у хімії гетероциклів. Отже поглиблене вивчення названих гетероциклічних систем, їх синтез, вивчення біологічної активності та встановлення взаємозв’язку між структурою і дією представляє безперечний інтерес як з теоретичної точки зору, так і в плані спрямованого синтезу потенційних лікарських засобів.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблеми “Фармація” МОЗ України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (№ державної реєстрації 0101U009227, шифр теми ІН 10.06.0001.01). Дослідження протиракової активності синтезованих сполук проводились у рамках програми Developmental Therapeutics Program (DTP) Національного інститутуту раку США (м. Бетезда, США).

**Мета та завдання дослідження.** Метою даної роботи був синтез нових конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів, пошук серед них ефективних та малотоксичних речовин з протираковою, антиоксидантною, антирадикальною, протигіпоксичною, церебропротекторною, протизапальною, антиконвульсантною та антимікробною активностями як потенційних лікарських засобів.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

* розробити методи синтезу 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів, 3-аліл-2-ариліміно-4-тіазолідонів та їх 5-заміщених; вивчити особливості аміно-імінної таутомерії 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів на основі квантово-хімічних розрахунків, ІЧ- та ПМР-спектрів; дослідити в реакціях [2+3]-циклоконденсацій 4-незаміщені та 4-(арил)гетерилтіосемікабазони, як S,N-бінуклеофіли, і монохлороцтову кислоту, малеїновий ангідрид, малеїніміди та ароїлакрилові кислоти в якості еквівалентів діелектрофільного синтону[C2]2+;
* розробити ефективні методи синтезу 2,4-азолідиндіон-5-оцтових кислот, провести модифікацію зазначених сполук за карбоксильною групою для одержання комбінаторної бібліотеки амідів, серії ацилоксибензальдегідів та їх гідразонів складної структури;
* вивчити можливості хімічних перетворень за положенням 3 похідних 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот на основі реакцій Манніха та алкілювання; запропонувати метод синтезу 5,5’-біс-2,4-тіазолідиндіонів на основі 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону; дослідити взаємодію метилового естру 4-тіоксо-2-тіазолідон-5-оцтової кислоти з розчином аміаку та ароматичними амінами;
* розробити методи синтезу 5-ариліден-2,4-тіа(іміда)золідиндіон-3-карбонових кислот та їх функціональних похідних за карбоксильною групою; синтезувати циклічні іміди на основі ангідриду 5-фенілпропеніліденроданін-3-сукцинатної кислоти;
* вивчити реакцію гетеродієнового синтезу 5-ариліденізороданінів з наступними дієнофілами: акролеїном, кротоновим альдегідом, малеїнімідами на основі амінокислот, естрами малеїнової, фумарової та ацетилендикарбонової кислот, 2-норборненом, ангідридом та імідами 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти;
* дослідити тандемні “доміно“ реакції 5-(2-оксифенілметиліден)-ізороданінів з малеїновим, цитраконовим та ітаконовим ангідридами, а також взаємодію 5-незаміщених 4-азолідиндіонів з альдегідами, які вміщують дієнофільний фрагмент;
* розробити методи синтезу та перетворення ізотіокумарин-3-карбонових кислот;
* вивчити спектральні характеристики синтезованих сполук;
* провести віртуальний біологічний скринінг синтезованих сполук, на підставі якого вивчити їх протиракову, антиоксидантну, антирадикальну, протигіпоксичну, церебропротекторну, протизапальну, антиконвульсантну та антимікробну активності;
* провести 2D QSAR-аналіз результатів скринінгу протизапальної та антимікробної дії для оптимізації "структур-лідерів" та спрямованого синтезу біологічно активних сполук в ряду 4-азолідонів.

*Об’єктами дослідження* були реакції [2+3]-циклоконденсацій у синтезі 4-азолідонів, взаємодія 4-азолідонів з оксосполуками, реакції ацилювання, гетероциклізації, амінометилювання, лужного гідролізу, алкілювання, гетеродієнового синтезу, “доміно” реакції.

*Предметом дослідження* стали 2,4-тіа(іміда,селена)золідиндіони, 4-тіазолідинтіони, 2-іміно-4-тіазолідони як “структурні блоки” для пошуку біологічно активних сполук - потенційних лікарських засобів.

*Методи дослідження:* органічний синтез, спектральні методи (УФ-, ІЧ-, ЯМР-, мас-спектроскопія), рентгеноструктурний аналіз, елементний аналіз, тонковерствова хроматографія, віртуальний біологічний скринінг, традиційний та високоефективний фармакологічний скринінг, 2D QSAR-аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Опрацьовано нові підходи до одержання 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів, 3-заміщених 2-ариліміно-4-тіазолідонів та 2-іліденгідразоно-4-тіазолідонів, в тому числі різноманітних 5-іліден- та 5-ароїлметиленпохідних, 2-заміщених 4-тіазолідон-5-оцтових кислот та їх амідів. Запропоновано ефективні методи синтезу 2,4-азолідиндіон-5-карбонових кислот, на основі яких одержано нові аміди, гідразиди, ацилоксибензальдегіди та їх гідразони, 5,5’-біс-2,4-тіазолідиндіони, 4-імінопохідні. Вивчено реакції алкілювання амідів 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтових кислот арилметиленхлоридами та похідними галогенкарбонових кислот. Опрацьовано новий підхід до синтезу 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот з різною довжиною вуглецевого ланцюга, на основі яких одержано ряд нових функціональних похідних. Вперше синтезовано аміди 5-незаміщеної та 5-ариліден-2,4-імідазолідиндіон-3-оцтової кислоти, циклічні іміди 5-фенілпропеніліденроданін-3-сукцинатної кислоти, ряди 2-оксо-7-арил-3,5,6,7-тетрагідро-*2Н*-тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-6-карбальдегідів, 5,7-діоксо-8-R-2,3,4a,5,6,7,7a,8-октагідропіроло [3',4':5,6]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-6-іл)алканкарбонових кислот, естрів 2-оксо-7-арил-3,5,6,7-тетрагідро- та 2-оксо-7-арил-3,7-дигідро-*2Н*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5,6-дикарбонових кислот. Одержано нові полігетероциклічні системи - 3,7-дитіа-5-азатетрацикло [9.2.1.02,10.04,8]тетрадецен-4(8) та 3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.02,10.04,8.012,16]гептаде-цен-4(8). Вперше встановлено, що взаємодія 5-(2-оксифеніл)метиліден-ізороданінів з ангідридами ненасичених кислот проходить за ”доміно” механізмом, що дозволило одержати оригінальні 2,6-діоксо-3,5a,6,11b-тетрагідро-*2Н*,*5Н*-хромено[4’,3’:4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазоли. Вперше синтезовано 3,5a,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]азоли, 3,5a,6,13c-тетрагідро-2*H*,5*H*-бензо[5',6']хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]азоли та 3,5,5a, 6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-*d*][1,3]азоли на основі тандемних реакцій Кньовенагеля і гетеродієнового синтезу. Запропоновано метод синтезу тіоізокумарин-3-карбонових кислот.

На основі досвіду попередніх досліджень, віртуального скринінгу та результатів QSAR-аналізу проведено спрямований синтез 694 сполук. В результаті високоефективного та традиційного фармакологічного скринінгу ідентифіковано 80 “структур-лідерів” з протираковою, протизапальною, антиоксидантною, протиішемічною, антирадикальною, церебропротекторною, антимікробною активностями. Ідентифіковано 3 потенційні протиракові агенти, які характерні селективним впливом на ракові клітини на фоні низької цитотоксичності та гострої токсичності *in vivo*. Для 4-азолідонів протиракова активність виявлена вперше, що свідчить про новизну та пріоритет дослідження.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено препаративні методи синтезу 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів, 2-іміно-4-тіазолідонів, 2,4-тіа(іміда)золідиндіон-3 та 5-карбонових кислот та їх функціональних похідних, азолотіопіранів, тіоізокумаринів. Виявлено ряд нових високоактивних та малотоксичних сполук для поглиблених досліджень як потенційних лікарських засобів. На основі 2D QSAR-аналізу скринінгових результатів сформульовано ряд положень для спрямованого синтезу сполук з протизапальною та антимікробною діями з групи азолідинів.

Фрагменти роботи впроваджено в навчальний та науковий процес Національного фармацевтичного університету (акти впровадження від 27.05.04, 3.06.04 та 10.06.04), науковий процес Інституту молекулярної біології та генетики НАН України (обидва акти впровадження від 14.01.04), Луганського державного медичного університету (акт впровадження від 10.11.03), а також використані у навчальній програмі дисципліни «Комп’ютерні технології у фармації» (програма затверджена ЦМК ЛДМУ імені Данила Галицького від 5.12.02, протокол №2).

**Особистий внесок здобувача.** У ході роботи над дисертацією автором сформована стратегія і тактика дослідження, реалізовано виконання експериментальної частини, узагальнення результатів та формування положень і висновків, які виносяться на захист.

Співавторами наукових праць є науковий консультант, а також науковці, разом з якими, проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на XVIIІ та XIX Українських конференціях з органічної хімії (Дніпропетровськ, 1998; Львів, 2001), 135, 136, 139 Британських фармацевтичних конференціях (Великобританія, Істборн, 1998; Кардіф, 1999; Манчестер, 2002) V Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 1999), конференції “Органическая химия в XX веке” (Москва, 2000), Міжнародних конференціях "Хімія азотовмісних гетероциклів" ХАГ-2000 та ХАГ-2003 (Харків, 2000, 2003), конференції “Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины” (Харків, 2000), XVIII та XIX Наукових З’їздах Польського фармацевтичного товариства (Польща, Познань, 2001; Вроцлав, 2004), І Міжнародній конференції "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов" (Москва, 2001), ІІ Національному з’їзді фармакологів України (Дніпропетровськ, 2001), Всеукраїнській науково-практичній конференції "Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії" (Харків, 2003), науковій конференції “Львівські хімічні читання” (Львів, 2003), XLVI З’їзді Польського хімічного товариства (Польща, Люблін, 2003), II Міжнародній конференції "Кислород- и серусодержащие гетероциклы" (Москва, 2003), IV Політематичній конференції з наук про ліки – MKNOL-IV (Польща, Гданськ-Собєшево, 2004), засіданні кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького (Львів, 2004).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 65 наукових робіт, з яких 24 статті у наукових фахових виданнях, 10 статей в іноземних фахових журналах, 7 робіт в інших виданнях, 23 тези доповідей та 1 монографія. Одержано 5 деклараційних патентів на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, шести розділів, загальних висновків, списку літератури та окремого тому додатків (256 с.). Загальний обсяг дисертації 366 сторінок. Робота ілюстрована 68 таблицями (106 с.) і 10 рисунками (8 с.) Перелік використаної літератури включає 358 джерел.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**1. 2-Ариламіно-2-тіазолін-4-они та 2-іміно-4-тіазолідони: методи синтезу, особливості оптимізації структури потенційних біологічно активних сполук та їх фізико-хімічні властивості**

Одним з напрямків нашої роботи був пошук сполук з протипухлинною та протизапальною активністю серед 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів та структурно споріднених похідних 2-іміно-4-тіазолідонів (псевдотіогідантоїнів). Вибір об’єктів та напрямків їх фармакологічного скринінгу обгрунтовано більше ніж 50-річним досвідом наукової школи проф. М. Туркевича та результатами віртуального скринінгу (*PASS C&T* метод).

Для синтезу 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів запропоновано підхід, що базується на амінолізі високореакційноздатного 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону (**2.2**, метод А)ароматичними амінами в етанолі. Попередні результати про вирішальний вплив характеру 5-іліденового субституенту на вид і силу фармакологічного ефекту стали обгунтуванням для синтезу серії 5-іліден-2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів. Паралельно проведено зустрічний синтез (метод Б) деяких сполук на основі відповідних арилтіосечовин.

Важкодоступні 2-ариламіно-2-тіазолін-4-он-5-ацетатні кислоти **2.60-2.64** та їх аміди **2.65-2.102** синтезовані [2+3]-циклоконденсацією арилтіосечовин, як S,N-бінуклеофілів, з малеїновим ангідридом та малеїнімідами, як еквівалентами діелектрофільного синтону[C2]2+. Інтерпретація хімічних перетворень здійснена за допомогою методів УФ-, ІЧ-, ПМР- та мас-спектроскопії. Індивідуальність та чистота синтезованих 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів підтверджена методом тонковерствової хроматографії.

# Схема 1



Для 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів, одержаних на основі первинних ароматичних амінів, характерна прототропна аміно-імінна таутомерія, яка обгрунтована квантово-хімічними розрахунками (програма Hyperchem 5.0) і підтверджена ІЧ-спектрами для сполук в твердому стані і спектрами ПМР - в розчинах.

# Схема 2



У спектрах ПМР (прилад Gemini-300) 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів **2.3-2.42** спостерігається характерне подвоєння сигналів, яке зумовлене існуванням в розчині динамічної рівноваги аміно- та *Z*- і *Е*-іміноформ, проте картина чіткої присутності 3 таутомерних форм спостерігається лише для структури **2.27** (R1 = 4-OH, Ar = 4-NO2-C6H4), що можна пояснити магнітною еквівалентністю *син*- та *анти*-ізомерів. Співвідношення таутомерів на основі кривої інтегральної інтенсивності, в основному, становить ~1:1. При спостереженні чіткого подвоєння основних сигналів протонів молекул, на нашу думку, синглет групи NН іміноформи (~12.00 м.ч.) знаходиться в слабшому магнітному полі в порівнянні з відповідним синглетом аміноформи (~11.00 м.ч.). Для інших протонів молекул таутомерів спостерігається протилежна картина. Так, для прикладу група =CH характерна двома синглетами при ~7.50 м.ч. (іміноформа) та ~7.60 м.ч. (аміноформа), що, крім того, свідчить про *транс*-розташування ариліденового залишку відносно тіазолідинового циклу. В спектрах ПМР 2-арилімінотіазолідин-4-он-5-ацетатних кислот та їх амідів також спостерігається аналогічне накладання субспектрів двох таутомерних аміно- та іміноформ у співвідношенні 1:1.

Для дослідження структури у твердому стані вивчено ІЧ-спектри ключових 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів у таблетках KBr (прилад OMNIC-510), на основі яких можна константувати, що в кристалічному стані 2-ариламіно-2-тіазолін-4-они існують у вигдяді двох таутомерних форм. Лише для сполук **2.17** (R1 = 4-OH, Ar = 4-MeO-C6H4: νNH 3402, νC=O 1664, νC=N 1616) та **2.28** (R1 = 4-OH, Ar = 4-NMe2-C6H4: νNH 3464, νC=O 1564, νC=N 1614)можна трактувати тіазолінову структуру в кристалічному стані. Хромато-мас-спектри ключових 5-іліден-2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів (прилад Finnigan MAT INCOS-50) характеризуються наявністю піків молекулярних іонів, причому основними напрямками фрагментації сполук під впливом електронного удару є розрив зв’язків у положенях 1-2, 3-4 та 4-5 тіазолідинового циклу.

У спектрах ПМР 5-ариліден-2-метил(4-оксифеніл)аміно-2-тіазолін-4-онів поряд з класичним набором сигналів протонів спостерігається синглет групи =СН при 7.48-7.70 м.ч., що обгрунтовує стереоселективне проходження реакції Кньовенагеля з утворенням виключно похідних з *транс*-розташуванням ариліденового залишку (*Z*-ізомерів).

З метою поглибленого дослідження кореляції “структура – біологічна активність” синтезовано серію амідів 2-[3-аліл-2-(aриліміно)тіазолідин-4-он-5-іл]оцтової кислоти **2.103-2.119** і 5-незаміщених (**2.120-2.122**) та 5-ариліден-3-аліл-2-ариліміно-4-тіазолідонів.

# Схема 3



У спектрах ПМР сполук **2.103-2.119** група CH2CH утворює характерну систему ABХ, яка реалізується субспектром у вигляді двох дублетів дублетів при ~2.75 та ~3.30 м.ч. з відповідними константами спін-спінової взаємодії (КССВ) (JAB = 13.0-17.0 Гц, JAX = 5.0-5.9 Гц та JBX = 2.3-3.5 Гц) і мультиплету при ~5.90 м.ч.

Відомо, що тіосемікарбазони є ефективними S,N-бінуклеофілами в реакціях [2+3]-циклоконденсації за Ганчем. Однією з модельних сполук обрано 4-фенілпропенілідентіосе- мікарбазон, враховуючи, що фенілпропеніліденовий радикал в поєднанні з тіазолідиновим фрагментом є фармакофорним для реалізації протизапальної, протипухлинної, антиоксидантної та протиішемічної активностей. Як еквівалент діелектрофільного синтону[C2]2+ для синтезу 2-фенілпропеніліденгідразоно-4-тіазолідонів використано малеїновий ангідрид, ряд малеїнімідів та ароїлакрилових кислот (схема 4). З метою одержання важкодоступних похідних з амінокислотними фрагментами **2.150-2.154** ми запропопонували оригінальний підхід з використанням малеїнімідів, одержаних *in situ* довготривалим нагріванням еквімолекулярних кількостей малеїнангідриду та відповідної амінокислоти в оцтовій кислоті, які не виділялись, а безпосередньо вводились в реакцію.

# Схема 4



На основі попередніх досліджень нами встановлено, що в реакціях [2+3]-циклоприєднання 4-(антипірил-4)тіосемікарбазони гетероциклізують у 2-(антипірил-4’)імінопохідні, які проявляють високу протизапальну активність. Для синтезу нових 4-тіазолідонів з піразолоновим фрагментом в молекулі **2.159-2.164** тіосемікарбазони, одержані *in situ* взаємодією 1-(антипірил-4)тіосемікарбазиду з ароматичними альдегідами, вводились в реакцію з малеїновим ангідридом в середовищі оцтової кислоти (схема 4).

З метою одержання нових 3-(4-оксифеніл)-2,4-тіазолідиндіон-2-іліденгідразонів **2.165-2.187** як S,N-бінуклеофіли в [2+3]-циклоконденсаціях з монохлороцтовою кислотою, малеїнангідридом та малеїнімідами використано 4-(4-оксифеніл)тіосемікарбазони (як індивідуальні сполуки, так і *in situ* - інтермедіати). Слід відзначити, що арилтіосемікарбазони в зазначених реакціях гетероциклізують в протилежній манері, ніж 4-(антипірил-4)тіосемікарбазони (схема 4).

Структура синтезованих сполук підтверджена методами УФ- та ПМР-спектроскопії.

**2. Комбінаторні підходи до молекулярного дизайну потенційних біологічно активних сполук на основі 2,4-азолідиндіон-5-карбонових кислот**

Стратегічним напрямком наших досліджень є реалізація комбінаторного підходу для спрямованого пошуку потенційних біологічно активних сполук. Одним з найважливіших критеріїв вирішення поставленого завдання є вдалий вибір реагентів, або т. зв. “структурних блоків” (з англ. “building blocks”) для оптимального проведення синтетичної частини експерименту. Вихідними сполуками для хімічних досліджень ми обрали ряд 2,4-азолідиндіон-5-карбонових кислот, що обгрунтовано достатньо високою варіабельністю структур для хімічних перетворень, а також результатами віртуального скринінгу гіпотетичних структур за допомогою програм PASS C&T та LogP ACDLаbs.

**Ми опрацювали одностадійний метод синтезу 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти** 3.1**, який полягав у взаємодії тіосечовини з малеїнангідридом в середовищі концентрованої соляної кислоти. Названий метод має суттєві переваги в чистоті продукту і виходах перед двохстадійним методом одержання через виділення проміжного псевдотіогідантоїну і, крім того, може бути загальним підходом до синтезу різноманітних 5-заміщених 2,4-тіазолідиндіонів. Зокрема при використанні цитраконового ангідриду в наведеній вище реакції ми одержали 2-(2,4-тіазолідиндіон-3-іл)пропіонову кислоту** 3.3**, а на основі ди-(антипірил-4)тіосечовини - 5-карбоксиметил-3-(2,3-диметил-1-феніл-4-піразолон-5-іл)-2,4-тіазолідиндіон** 3.4**. Взаємодією** 3.2 **з бромом в оцтовій кислоті синтезовано ще один ключовий "структурний блок" – 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон** 3.5**. З метою вивчення впливу гетероатома в положенні 1 на біологічну активність за відомим методом одержано 2,4-імідазолідиндіон-5-оцтову кислоту** 3.6**.**

**Схема 5**



Для проведення хімічних перетворень по карбоксильній групі 2,4-азолідиндіон-5-карбонових кислот синтезовано відповідні хлорангідриди, які використані в реакціях з ароматичними, гетероциклічними амінами та гідразидами карбонових кислот. Структура одержаних сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР. 2,4-Тіазолідиндіон-5-оцтова кислота та її похідні містять діастереотопні протони водню в метиленовій групі, тому фрагмент CHAHBCHX в спектрі ПМР утворює спінову систему ABX, яка проявляється дублетом дублетів при ~3,0 та 3,3 м.ч. та мультиплетом при ~4.6 м.ч. з КССВ JAB = 15.8-17.4 Гц , JAX = 6.9-10.5 Гц, JBX = 3.5-5.3 Гц. Велике значення JAB узгоджується з даними Takahashi (“карбонільний ефект”) для структурно подібних 2-тіоксо-4-оксотіазолідин-5-оцтових кислот. Для похідних 2,4-імідазолідиндіон-5-оцтової кислоти спотерігається аналогічна спектральна картина, проте сигнали протонів зміщені в область сильнішого магнітного поля. Для амідів та гідразидів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіонів характеристичним є однопротонний синглет метиліденової групи в ділянці 7.10-7.44 м.ч.

**Схема 6**



Відомо, що гіпоглікемічні 2,4-тіазолідиндіони, які впроваджені в медичну практику або знаходяться на різних стадіях клінічних та доклінічних досліджень, вміщуть в положенні 5 тіазолідинового циклу різноманітні складні ансамблі аліфатичних, ароматичних та гетероциклічних фрагментів. На нашу думку, одним з напрямків успішного розвитку тематики таких сполук є синтез ацилоксибензальдегідів з 2,4-азолідиндіоновими фрагментами в молекулах взаємодією хлорангідридів **3.7**, **3.9**, **3.10** з *п*-оксибензальдегідом та ваніліном в умовах модифікованої реакції Шоттена-Баумана. Реакцією **3.89** та **3.90** з гідразидами саліцилової та бензокса(тіа)зол-2-тіооцтових кислот одержано гідразони **3.91-3.95**, які відповідають вимогам до потенційних лігандів PPAR-рецепторів.

Схема 7



Нами встановлено, що однією з причин токсичності похідних тіазолідину є незаміщений атом азоту в положенні 3, причому функціоналізація зазначеного фрагменту молекули суттєво підвищує LD50 сполук. Одним з варіантів вирішення зазначеної проблеми може бути реакція Манніха, в умовах якої ми вивчили ряд амідів 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот та метиловий естер 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону. Як модельні аміни обрано піперидин та морфолін.

Схема 8



У спектрах ПМР синтезованих сполук імінометильний фрагмент спостерігається у вигляді синглету при ~4.50 м.ч. для метиленової групи, двох мультиплетів при ~1.50 та 2.50 м.ч піперидинового або двох триплетів при 2.50 та ~3.50 м.ч. морфолінового залишків.

Відомо, що атом водню в положенні 3 2,4-тіазолідиндіону проявляє кислотні властивості, зумовлені делокалізацією негативного заряду атомами кисню, тому зазначена сполука здатна утворювати стійкі солі, які можна використати в реакціях алкілювання. Наведений підхід був успішно адаптований для одержання комбінаторної бібліотеки амідів 3-R-2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот. Одним з ключових реагентів був N-(тіазол-2-іл)-(2,4-тіазолідиндіон-5-іл)ацетамід **3.41**, при взаємодії якого з КОН синтезовано калійну сіль **3.112**, яку використано в реакціях алкілювання арилметилхлоридами, етилхлорацетатом та галогенкарбоновими кислотами для одержання серії 3-заміщених похідних **3.113-3.121**.

Алкілюванням калійних солей ариламідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону хлорацетамідами в середовищі ДМФА-етанол одержано серію симетричних і несиметричних диамідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти.

## Схема 9



Структура ключових синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР.

З літературних джерел відомо про використання 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону в синтезі 5,5’-біс-2,4-тіазолідиндіонів. Ми спростили метод синтезу названих сполук до одностадійного. Встановлено, що при взаємодії сполуки **3.5** з тіосечовиною в концентрованій хлоридній кислоті утворюється 5-(2,4-діоксо-5-тіазолідиніл)-2,4-тіазолідиндіон (**3.149**). Процес утворення сполуки включає 3 основні етапи: а) селективне приєднання ізоформи тіосечовини до подвійного зв’язку, що зумовлено перерозподілом електронної густини в цьому фрагменті за рахунок сильніших електроноакцепторних властивостей 2,4-тіазолідиндіонового циклу в порівнянні з карбоксильною групою; b) гетероциклізація продукту в похідне псевдотіогідантоїну; c) кислотний гідроліз до **3.149**.

### Схема 10



Cинтезований 5-(2,4-діоксо-5-тіазолідиніл)-2,4-тіазолідиндіон (**3.149**) при взаємодії з спиртовим розчином KOH утворює дикалійну сіль **3.150**, яка при алкілюванні етилхлорацетатом або арилметилхлоридами в присутності КІ утворює відповідні 3,3’-дизаміщені-5,5’-біс-2,4-тіазолідиндіони **3.151-3.154**.

### Схема 11



Протони 5,5’-біс-2,4-тіазолідиндіонів у положеннях 5 та 5’ є магнітно еквівалентними, тому в спектрі ПМР характерні одним двопротонним синглетом при ~5.30 м.ч., в той же час екзоциклічні групи NCH2 (**3.151**, **3.153**, **3.154**) утворюють дублети дублетів при 4.27, 4.67 та 5.21 м.ч. з КССВ 14.7-16.0 Гц.

4-Тіоксо-2-тіазолідони є перспективними реагентами, тому що заміна атому кисню в положенні 4 тіазолідиндіонів на сірку веде до збільшення реакційної здатності молекули по положеннях 4 та 5. Цю особливість ми використали для синтезу серії 4-імінопохідних на основі 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти. З метою захисту карбоксильної групи зазначеної гетероциклічної кислоти для реакції тіонування одержано відповідний метиловий естр **3.155**, при взаємодії якого з P2S5 спостерігається селективне утворення метилового естру 4-тіоксо-2-тіазолідон-5-оцтової кислоти **3.156**. Реакцією **3.156** з ароматичними амінами в середовищі спирту синтезовано ряд арилімінопохідних **3.157-3.162**, а з концентрованим розчином аміаку одержано 4-іміно-2-тіазолідон-5-ацетамід (**3.163**).

### Схема 12



В спектрах ПМР сполук **3.156** та **3.163**, як і в похідних 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти фрагмент CH2CH утворює спінову систему ABX у вигляді субспектру з двох дублетів дублетів та мультиплету з відповідними КССВ.

**3. 4-Азолідон-3-карбонові кислоти та їх 5-іліденпохідні: підходи до спрямованого синтезу біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів**

2,4-Тіазолідиндіон-3-оцтова кислота та її похідні можуть знайти застосування як перспективні реагенти для створення комбінаторних бібліотек, проте малорепродуктивні методи синтезу зазначених сполук ставали на перешкоді грунтовних досліджень. Ми розробили ефективний метод синтезу 2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти, який базується на алкілюванні калійної солі 2,4-тіазолідиндіону етилхлорацетатом в середовищі метанолу. Одержаний етиловий естр 2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти не виділявся, а шляхом кислотного гідролізу перетворювався в кислоту **4.1**, структуру якої підтверджено спектрами ПМР. На відміну від структурно подібних роданін-3-алканкарбонових кислот, які при дії SOCl2 димеризуються за положенням 5 сполука **4.1** гладко утворює хлорангідрид, що, на нашу думку, можна пояснити зменшенням СН-кислотності метиленової групи 4-тіазолідонів при заміні в положенні 2 атому сірки на кисень. Одержаний хлорангідрид при взаємодії з ароматичними амінами утворює відповідні ариламіди. З метою одержання структурно подібних амідів 2,4-імідазолідиндіон-3-оцтової кислоти оптимальним виявився альтернативний варіант синтезу, який грунтується на алкілюванні калійної солі 2,4-імідазолідиндіону хлорацетамідами в середовищі ДМФА-етанол в присутності KI.

Схема 13



**Структура** 4.2-4.10 **підтверджена методом спектроскопії ПМР.**

**Наявність достатньо активної метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу стала обгрунтуванням для синтезу 5-ариліденпохідних за реакцією Кньовенагеля Крім того, ми опрацювали альтернативний підхід, який, на нашу думку, є найбільш оптимальним загальним методом одержання 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот. Вихідними речовинами обрано калійні солі 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіонів, N-алкілювання яких здійснювали монохлорацетатом натрію у середовищі ДМФА. З метою одержання оригінальних гетероциклічних кислот з різною довжиною вуглецевого радикалу в положенні 3 нами запропопоновано і успішно реалізовано алкілювання β-хлорпропіонатом натрію в середовищі ДМФА та надлишком γ-бутиролактону при 160оС.**

**Схема 14**



**Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена методом тонковерствової хроматографії, а структура – спектрами ПМР. Варто відзначити, що сигнал протону метиліденового фрагменту спостерігається при ~8.00 м.ч., що свідчить про *транс*-розташування ариліденового залишку відносно тіазолідинового фрагменту.**

При взаємодії **4.11-4.22** з SOCl2 у середовищі толуолу і в присутності каталітичних кількостей ДМФА утворюються хлорангідриди, які використані в реакціях з різноманітними аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінами, саліцилгідразидом та гліцином.

Структура синтезованих амідів та несиметричних гідразидів підтверджена методом спектроскопії ПМР. Цікавий субспектр спостерігається для похідних 5-фенілпропеніліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот. Так, протон в положенні 2 пропеніліденового фрагменту утворює дублет дублетів за рахунок спін-спінової взаємодії з протонами в положенні 1 та 3 при ~6.90 м.ч (J23 = 15.2-15.8 Гц, J12 = 10.0-12.0 Гц). Значення J23 вказує на *транс*-розташування зазначеного протону в пропеніліденовому фрагменті. Сигнали протонів в положенні 1 і 3 спостерігаються у вигляді дублетів при ~7.30 м.ч. та ~7.70 м.ч. відповідно.

# Схема 15



Реакцією хлорангідриду **4.25** з *о*- і *п*-оксибензальдегідамим та ваніліном в умовах модифікованої реакції Шоттена-Баумана одержано відповідні ацилоксибензальдегіди, при взаємодії яких з саліцилгідразидом синтезовано ряд гідразонів складної структури.

**Схема 16**



З метою вивчення впливу гетероатомів 4-азолідонової системи на біологічну активність синтезовано аміди 5-ариліден-2,4-імідазолідиндіон-3-оцтових кислот N-алкілюванням калійних солей 5-ариліден-2,4-імідазолідиндіонів хлорацетамідами в ДМФА.

# Схема 17



**Структура сполук** 4.104-4.125 **підтверджена методом спектроскопії ПМР.**

**З метою одержання водорозчинних субстанцій потенційних біологічно активних сполук синтезовано 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонові кислоти (**4.130-4.144**) і натрійні солі 5-фенілпропеніліденроданін-3-алканкарбонових кислот (**4.145-4.147**).**

**Схема 18**



Нами встановлено, що 5-фенілпропеніліден-4-тіазолідони проявляють протизапальну, протипухлинну та антиоксидантну активності. З метою оптимізації структури сполук-лідерів одним з ключових “структурних блоків” обрано 5-фенілпропеніліден-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідинілсукцинатну кислоту **4.141**. Реакцією **4.141** з SOCl2 в середовищі діоксану синтезовано циклічний ангідрид **4.148**, взаємодія якого з ароматичними амінами в толуолі без нагрівання проходить з розкриттям циклу і логічним утворенням суміші ізомерних моноамідів у співвідношенні ~1:1, що підтверджується спектрами ПМР (спостерігаються дублети екзоциклічних метиленових груп двох ізомерів при 3.07 м.ч. та 3.40 м.ч.) і тонковерствовою хроматографією. Нетривале нагрівання суміші продуктів в оцтовому ангідриді та в присутності безводного ацетату натрію приводить до утворення імідів (метод А), для препаративного одержання яких ми спростили технологічну схему до одностадійної. Так, при проведенні реакції в оцтовій кислоті необхідні сполуки утворюються з добрими виходами та достатньою чистотою (метод Б). Крім того, зазначений підхід дозволяє одержувати важкодоступні іміди з амінокислотними фрагментами в молекулі, які, в свою чергу, також можна модифікувати по карбоксильній групі. Так, при взаємодії сполуки **4.160** з SOCl2 утворюється хлорангідрид, на основі якого одержано амід **4.165**.

# Схема 19



На основі спектрів ПМР встановлено, що ариліміди 5-фенілпропеніліденроданін-3-тіазолідинілсукцинатної кислоти існують у вигляді суміші енантіомерів у співвідношенні 1:2, що пояснюється використанням D,L-аспарагінової кислоти як вихідної сполуки.

**4. 5-Ілідензаміщені азолідони в синтезі конденсованих гетероциклічних систем для моделювання структури потенційних біологічно активних сполук**

**Відомо, що амбідентні 5-іліден-4-азолідинтіони є ефективними гетеродієнами в реакції *гетеро*-Дільса-Альдера. Для синтезу нових похідних тіазолотіопірану ми використали ряд дієнофілів (акролеїн, кротоновий альдегід та *in situ* інтермедіати – N-карбоксіалкілмалеїніміди), які дозволяють функціоналізувати одержану гетероциклічну систему за рахунок введення альдегідної та карбоксильної груп в молекули. Альдегідна група при використанні акролеїну та кротонового альдегіду розміщується в положенні 6 тіазолотіопіранової системи, що підтверджено спектрами ПМР. Так, спектри ПМР 2-оксо-7-арил-3,5,6,7-тетрагідро-*2Н*-тіопірано[2,3-*d*][1,3]-тіазол-6-карбальдегідів характерні дублетом протону в положенні 7 при 4.23-4.73 м.ч. Крім того, для тіопіранового фрагменту СН2СН (**5.1**,** 5.3**,** 5.4**) спостерігається характеристичний субспектр у вигляді трьох однопротонних сигналів (двох дублетів дублетів і мультиплету або дублету, триплету та мультиплету) в ділянці 3.00-3.40 м.ч., який пояснюється діастереотопністю метиленової групи. Заміщення одного з воднів метиленової групи (сполука** 5.6**) метильним радикалом змінює спектральну картину фрагменту на квінтет і дублет при 2.80 та 3.70 м.ч. відповідно.**

Взаємодією 5-іліденізороданінів з естрами фумарової, малеїнової та ацетилендикарбонової кислот синтезовано ряд неописаних в літературі естрів 2-оксо-7-арил-3,5,6,7-тетрагідро- (**5.54-5.60**) та 2-оксо-7-арил-3,7-дигідро-*2Н*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5,6-дикарбонових кислот (**5.61-5.68**). Встановлено, що при взаємодії 5-(2-оксифеніл)метиліденізороданів з естрами ненасичених дикарбонових спостерігається лише реакція *гетеро*-Дільса-Альдера, на відміну від реакції з похідними акрилової кислоти (Й.Д. Комариця, 1992), яка характерна каскадним ацилюванням амідним чи естерним фрагментом фенольної групи. Спектри ПМР зазначених сполук харктерні синглетами протонів ОН груп при 9.91-11.40 м.ч. та дубльованими сигналами алкільних естрових субституентів.

З метою синтезу оригінальних гетерополіциклічних систем ми дослідили в реакціях гетеродієнового синтезу як дієнофіли 2-норборнен та іміди 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти. Встановлено, що при взаємодії 2-норборнену з 5-ариліденізороданінами утворюється оригінальна гетеротетрациклічна система - 3,7-дитіа-5-азатетрацикло [9.2.1.02,10.04,8]тетрадецен-4(8). Використання імідів 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти приводить до нової пентагетероциклічної системи - 3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло [9.5.1.02,10.04,8.012,16]гептадецену-4(8). В спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігається складна картина норборнанового фрагменту в області 1.10-3.40 м.ч. Сигнал протону групи СН, зв’язаної з ароматичним ядром, проявляється у вигляді дублету в області 3.36-4.10 м.ч.

Схема 20



Встановлено, що при взаємодії 5-(2-оксифенілметиліден)ізороданінів з ангідридами малеїнової, цитраконової та ітаконової кислот проходить тандемна двохетапна реакція, яка включає естерифікацію фенольної групи ангідридами та гетеродієновий синтез з утворенням 2,6-діоксо-3,5a,6,11b-тетрагідро-*2Н*,*5Н*-хромено[4’,3’:4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів. Важливо відзначити, що цитраконовий ангідрид реагує достатньо стереоселективно. Зокрема в технічному продукті на основі спектрів ПМР ідентифіковано 2 ізомери (**5.78**, **5.78\***) у співвідношенні 4:1. Подвійна кристалізація (суміш ДМФА-оцтова кислота 1:2) дозволяє виділити єдиний ізомер **5.78**. Несподіваною була висока активність в “доміно” реакціях гетеродієнового типу ітаконового ангідриду, який не є дієнофілом. Враховуючи, що ітаконова кислота та її ациклічні похідні є дієнофілами, можна припустити, що в зазначеному процесі спочатку проходить ацилювання фенольної групи з утворенням інтермедіату, який має зручну комбінацію гетеродієн + гетеродієнофіл. У випадку ендикового ангідриду відбувається лише реакція гетеродієнового синтезу, що підтверджується спектрами ПМР (наявність сигналу фенольної групи при 8.90-11.00 м.ч).

Спектри ПМР **5.69-5.71**, **5.73**, **5.75**, **5.76** характерні субспектром тіопіранового фрагменту у вигляді дублету дублетів (~4.30 м.ч.) та двох дублетів в ділянці 4.50-5.00 м.ч. Для сполуки **5.78** зазначений фрагмент утворює два дублети (3.80 та 4.30 м.ч.), що підтверджує розташування СН3 в положенні 5 тіазолотіопіранової системи. Похідні **5.79**-**5.83** містять дві метиленові групи з діастереотопними атомами водню, що є причиною утворення в спектрі ПМР двох дублетів дублетів при ~2.70 та ~3.40 м.ч. Протон групи СН в положенні 11b утворює синглет при 4.35-4.65 м.ч, що аргументує розташування СН2СООН в положення 5a. Спектри ПМР **5.84-5.90** характерні складним субспектром норборнанового фрагменту в ділянці 1.40-4.00 м.ч. та дублетом протону в положенні 9 при 3.75-4.05 м.ч.

# Схема 21



При взаємодії 4-тіоксо-2-тіазолідону, 2,4-тіазолідиндитіону або 4-тіоксо-2-селеназолідону та альдегідів з дієнофільним фрагментом також проходить “доміно” реакція. Для формування аддукту з комбінацією гетеродієнового та дієнофільного фрагментів, який зазнає спонтанного внутрішьомолекулярного [4+2]-циклоприєднання *in situ*, використано ряд 2-алілокси(2-метилпропенокси)- та 2-(3-арил-2-пропеноат)бензальдегідів, 2-алілокси(2-метилпропенокси)нафтойних альдегідів та (±)-цитронелаль. Оптимальними умовами для проходження реакції 4-азолідинтіонів з цитронелалем є помірний температурний режим (20-25оС), середовище ізопропанолу або безводного ацетонітрилу та каталізатор - етилендіамоній діацетат. У випадку інших альдегідів реакції проводять при нагріванні в середовищі оцтової кислоти і використанні безводного ацетату натрію як каталізатора.

# Схема 22



Сполуки **5.91-5.102** вміщують в положеннях 5 та 6 діастереотопні атоми водню, за рахунок магнітної нееквівалентності яких, в спектрах ПМР спостерігається складний субспектр аліфатичних протонів тіопіранового ядра. Для тіазолотіопіранів без СН3 в положенні 5a ідентифіковано таку картину: мультиплет при 2.30-2.81 м.ч. (5a-H), дублет дублетів, часто трансформований у триплет, та дублет при 3.00-3.70 м.ч. (OCH2), а також триплет і дублет (для **5.100** спостерігається мультиплет) при 3.80-4.10 м.ч. (SCH2). Введення СН3 в положення 5a, який ізолює метиленові групи в положеннях 5 та 6, змінює спектральну картину з утворенням системи продубльованих двох дублетів дублетів (дві системи АВ) для фрагментів OCH2 та SCH2 при 2.70-3.51 м.ч. (JAB = 11.7-13.8 Гц) та 3.86-4.56 м.ч. (JAB = 10.5-10.6 Гц). Арильний замісник в положенні 5 приводить до субспектру тіопіранового фрагменту у вигляді триплету при 3.70-4.14 м.ч. (5a-H), триплету або дублету при 3.89-4.21 м.ч. (11b-H) та дублету при 5.07-5.40 м.ч. (5-Н). Сполуки **5.112-5.114** характерні субспектром біциклічної системи у вигляді мультиплетів при 0.90-2.33 м.ч.

Рентгеноструктурним аналізом **5.112** встановлено, що взаємодія ізороданіну з цитронелалем стереоселективно приводить до (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-*d*][1,3]тіа-зол-2-ону (рис. 1).



У науковій літературі 1-оксо-*1H*-2-бензотіопірани (тіоізокумарини) практично не зустрічаються за рахунок складних у виконанні синтетичних методів. Ми опрацювали ефективний підхід до cинтезу тіоізокумаринів на основі 5-(2-карбоксифенілметиліден)роданінів, лужний гідроліз яких проходить двохетапно з гетероциклізацією проміжних тіопіровиноградних кислот до похідних **5.115**, **5.116**.

# Схема 23



Взаємодією **5.115**, **5.116** з SOCl2 одержано хлорангідриди, які апробовано як “структурні блоки” для формування комбінаторної бібліотеки похідних тіоізокумарину.

Схема 24



Структура синтезованих сполук підтверджена методами мас- та ПМР спектроскопії.

**5. Біологічні та фармакологічні аспекти логіки і тактики спрямованого пошуку “кандидатів в лікарський засіб” з групи 4-азолідонів та їх похідних**

На основі віртуального скринінгу синтезованих сполук (комп'ютерні програми PASS C&T та LogP ACDLabs) виділено структури-кандидати для тестування та основні напрямки фармакологічних досліджень. В загальному для фармакологічного скринінгу відібрано 263 сполуки. Використання віртуального скринінгу суттєво оптимізує процес досліджень, що відображено удостатньо високому відсотку високоактивних сполук (30,4%) (табл. 1).

Таблиця 1

Загальні результати тотального фармакологічного скринінгу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид активності | Сполуки-кандидати | Сполуки-лідери (%) |
| Протипухлинна дія | 156 | 50 (32.1%) |
| Антиоксидантна, антирадикальна, протиішемічна, протигіпоксична дії | 16 | 4 (25.0%) |
| Антиконвульсантна дія | 24 | 3 (12.5%) |
| Антиексудативна активність | 11 | 10 (90.9%) |
| Антимікробна активність | 56 | 13 (23.2%) |
| Загальна кількість сполук | 263 | 80 (30.4%) |

**Протипухлинна активність**

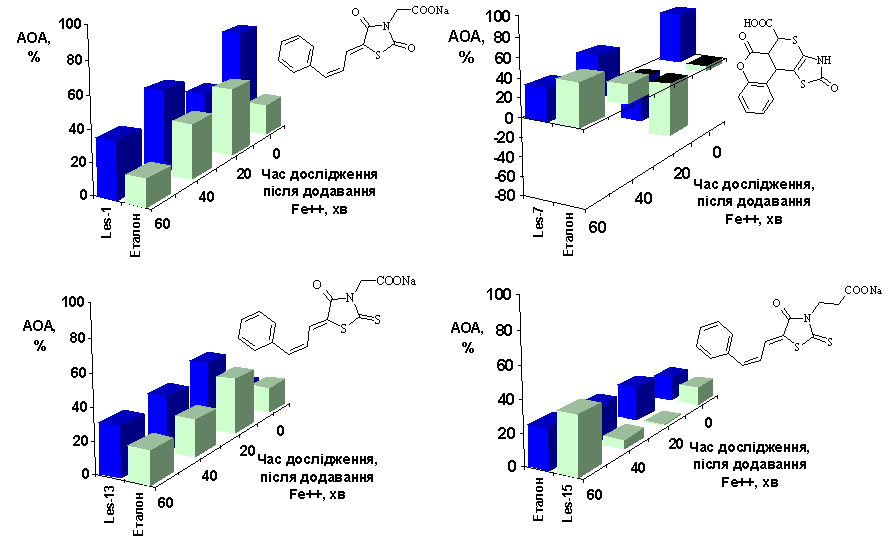
Пошук потенційних протиракових засобів здійснюється у співпраці з Національним інститутом раку США (NCI, Bethesda, Maryland, USA) у рамках договору від 5.09.2003 р і проводиться в 4 етапи: 1) прескринінг протимітотичної активності на 3 лініях ракових клітин; 2) тотальний скринінг активних сполук на 60 лініях ракових клітин; 3) розгляд і оцінка результатів попередніх етапів Біологічним Комітетом NCI; 4) проведення поглиблених біологічних досліджень високоактивних “кандидатів в лікарський засіб”.

Прескринінг протипухлинної активності сполук вивчався на 3 лініях ракових клітин людини (NCI-H460 – рак легень, MCF7 – рак молочної залози, SF-268 – рак ЦНС), діючи на них лише однією дозою препарату (10-4М). У результаті прескринінгу 156 сполук для ІІ фази досліджень відібрано 50 активних сполук, на фоні яких тотальна мітотична активність хоча б на одній з ліній ракових клітин відносно контролю становила менше 33%. У ІІ фазі досліджень проведено тестуванні сполук у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні на 60 лініях людських ракових клітин: лейкемії (6 ліній), недрібноклітинного раку легень (9 ліній), епітеліального раку (7 ліній), раку ЦНС (6 ліній), меланоми (7 ліній), раку яйників (6 ліній), раку нирок (8 ліній), раку простати (2 лінії), раку молочної залози (7 ліній). На основі II фази досліджень 6 сполук із 35 були відібрані для незалежного дослідження, яке дозволило виділити 3 “кандидати в лікарський засіб” (2.12, 2.21, 2.22) для III та IV фаз досліджень. Згідно з висновком фахівців NCI 2.12, 2.21 та 2.22 не відносяться до жодного класу відомих протиракових агентів, що є обгрунтуванням для їх поглиблених досліджень, враховуючи низьку токсичність сполук (рис. 2). Для 2.21 вивчено цитотоксичність імунологічним методом “спонтанних розеток”. У концентрації 5.8\*10-6М цитотоксичність сполуки становить 4,2%, у концентрації 9.69\*10-6М – 43,8%, при концентрації 36.0\*10-6М – 36,4%, що вказує на невисоку цитотоксичність 2.21 у діючих концентраціях.

|  |
| --- |
| 1 \*результати повторного незалежного дослідження  2. наведено середнє значення параметрів lgGI50, lgTGI, lgLC50 для 60 ліній раку |
| Рис. 2. Протипухлинна активність та гостра токсичність сполук, які показали високу активність на ІІ фазі досліджень в Національному Інституті Раку (США) |

**Пошук потенційних коректорів синдрому пероксидації, церебропротекторів та антигіпоксантів серед 4-азолідонів та споріднених гетероциклічних систем**

Антиоксидантна активність. **Антиоксидантні властивості сполук визначали на моделі аутоокислення метилових естрів поліненасичених жирних кислот, ініційованих іонами Fe2+ (еталон α-токоферолу ацетат). У результаті досліджень виділено перспективну групу натрійних солей 5-фенілпропеніліден-4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот (**Les-1 **(**4.14-Na**),** Les-13 **(**4.145**),** Les-15 **(**4.147**) та похідне тіазолотіопірану** Les-7 **(**15.20**).**



**Рис. 3. Антиоксидантна активність похідних тіазолідину в модельних дослідах *in vitro***

**Антирадикальна активність *in vitro*.** Антирадикальна активність похідних тіазолідину вивчалась методом біохемілюмінесценції, що дозволило ідентифікувати “структуру-лідер” (**Les-13**) з виразною антирадикальною активністю (табл. 2).

Таблиця 2.

Антирадикальна активність **Les-13** в модельних дослідах *in vitro* (n=6)

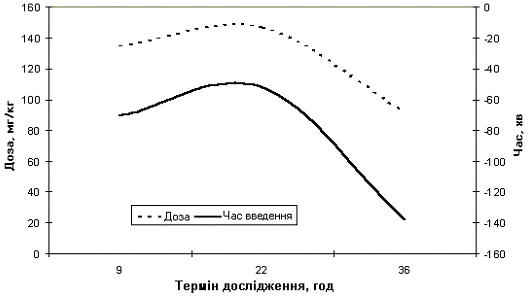
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сполука або еталон | Площа під кривою | K | I1 |
| Контроль, Н2О2 | 14193,50±306,34 | 11,58±0,80 | 341,17±12,24 |
| Аскорбінова кислота (5 мг) | 6335,40±306,34 | 1,18±0,07 | 105,83±5,04 |
| Аскорбінова кислота (2,5 мг) | 7298,58±115,81 | 2,19±0,15 | 142,33±5,27 |
| Les-13 | 1710,92±40,97 | 0,55±0,09 | 32,83±1,22 |

P1 (відносно контролю)<0,001, P2 (відносно еталону) <0,001

**Протиішемічна активність.** Скринінгове дослідження похідних тіазолідину проведено на експериментальній моделі ішемічного інсульту головного мозку з використанням білих щурів лінії «Вістар» обох статей, вагою 160-180 г, у відповідності з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів». Кількісними критеріями церебропротекторної дії на зазначеній експериментальній моделі було виживання щурів (в %) у динаміці. Встановлено, що найвищу активність як протектор клітин головного мозку при гострому ішемічному пошкодженні проявила сполука **Les-13**. При профілактичному введенні **Les-13** виживання на 12.5, 63 та 75% перевищувало контроль через 3, 6 і 12 годин з моменту двостороннього лігування каротидних судин відповідно. Важливо підкреслити, що через добу в контрольному досліді зареєстровано 100% загибель, а в групі тварин, яким вводили **Les-13**, 75% щурів залишились живими і навіть до кінця 4 доби церебропротекторна активність сполуки залишалась на високому рівні. Достатньо високе виживання зафіксовано і на фоні введення **Les-15**, причому монотонна тенденція до зниження фармакологічних характеристик проявляється лише при 24-годинному терміні дослідження в порівнянні з сполукою **Les-13**.

Враховуючи перспективні фармакологічні характеристики потенційного церебропротектора **Les-13** ми опрацювали режим його дозування з використанням методу двохфакторного експерименту в умовах гострої ішемії головного мозку. Методом математичного моделювання результатів з наступним аналізом одержаних систем залежностей виживання і середнього терміну життя тварин від дози **Les-13** встановлено, що сполука в умовах гострої ішемії головного мозку проявляє дозозалежну протекторну активність (рис. 4), яка корелює з часом введення речовини до початку моделювання патологічного стану. Найбільш оптимальним є введення **Les-13** в дозі 91,80 мг/кг за 138,00 хв. до початку моделювання гострого ішемічного інсульту.

Рис. 4. Залежність величини дози та часу введення Les-13 від термінів дослідження



**Протигіпоксична активність.** Дослідження проведено на білих щурах лінії «Вістар» вагою 150–170 г згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України на моделі гіпоксії замкнутого простору (10 дм3). Ефективність сполук (еталон - координаційна сполука германію з нікотиновою кислотою - МИГУ-1) оцінювали за величиною середнього терміну життя (СТЖ) тварин, динамікою їх загибелі в гермооб’ємі, протіканням клінічних симптомів, а також за величиною коефіцієнта протигіпоксичного захисту (Кз).

Максимальний протигіпоксичний ефект, порівняний з дією МИГУ-1, в умовах експерименту проявляє **Les-15** (рис. 5), про що свідчить властивість сполуки віддаляти терміни загибелі щурів на 24 хв., причому до моменту загибелі всіх тварин в контролі, введення **Les-15** запобігає загибелі 66,66% щурів експериментальної групи, в якій спостерігається і більш лагідна клінічна картина на відміну від контрольної серії. Протигіпоксична дія **Les-15**, правдоподібно, зумовлена присутністю в положення 5 тіазолідинового циклу фармакофорної фенілпропе-ніліденової групи, яка згідно з нашими попередніми дослідженнями, критично впливає на реалізацію протизапальної, протипухлинної, антирадикальної, антиоксидантної та протиішемічної активностей.

Рис. 5. Протигіпоксична активність сполук



**Гостра токсичність “структур-лідерів“ з антиоксидантною, антирадикальною, протиішемічною та антигіпоксичною активністю.** Гостра токсичність “структур-лідерів“[[1]](#footnote-1)a (табл. 3) вивчалась при однократному пероральному введенні сполуки білим мишам вагою 18-22 г (**Les-1**, **Les-7**) або щурам обох статей масою 190-200 г (**Les-13**, **Les-15**). Встановлено, що “сполуки-лідери” за ступенем токсичності та небезпеки відносяться до другого класу безпеки і відповідають вимогам до потенційних лікарських засобів.

Таблиця 3

Гостра токсичність сполук **Les-1**, **Les-7, Les-13**, **Les-15**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Сполука | Вид активності | LD50 (мг/г) |
| Les-1 | Антиоксидантна активність | 710±35 |
| Les-7 | Антиоксидантна активність | 820±45 |
| Les-13 | Антиоксидантна, антирадикальна, протиішемічна активності | 650±44,2 |
| Les-15 | Антиоксидантна, протиішемічна, протигіпоксична активності | 708±45 |

Спрямований пошук потенційних НПЛЗ з групи 4-тіазолідонів

Для скринінгу протизапальної активності нових 4-тіазолідонів ми використовували формалінову модель запального набряку лапи білого щура[[2]](#footnote-2)b. Досліджувані речовини вивчались у дозах 20-100 мг (~1/10LD50). Для порівняння вивчали антиексудативний ефект відомих нестероїдних протизапальних лікарськихзасобів (НПЛЗ) у **с**ередньотерапевтичних дозах: вольтарен – 8 мг/кг, показник пригнічення запальної реакції (η, %) - 52%;ібупрофен – 50мг/кг, η = 40%; бутадіон –50 мг/кг, η = 45%; аспірин – 100 мг/кг, η = 38%.

У результаті реалізації наукової програми сформована база даних «структура – протизапальна активність», що дозволило застосувати QSAR підхід на основі симплексного представлення молекулярної структури.

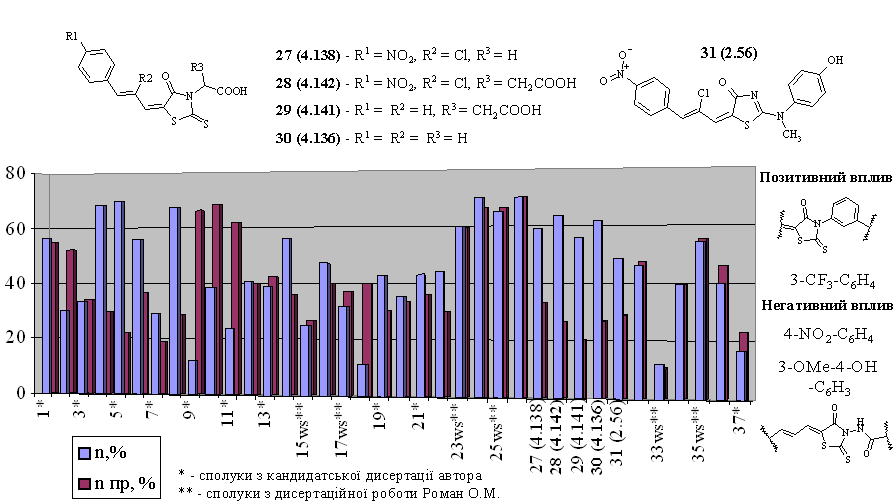
****

Рис. 6. Результати скринінгу та QSAR-аналізу протизапальної активності 4-тіазолідонів

Для збільшення достовірності методу у вибірку включено повну базу даних сполук з протизапальною активністю (37 сполук), тому крім об’єктів докторської дисертації, в роботі використано матеріал кандидатської дисертації автора і дисертаційну роботу О.М. Роман (2003 р.). В основі QSAR-аналізу лежить описмолекулярної структури за допомогою симплексів - чотирьохатомних фрагментів фіксованої структури, хіральності та симетрії[[3]](#footnote-3). Для статистичної обробки більш ніж 400 симплексних параметрів використано метод часткових найменших квадратів (ЧНК). До навчальної вибірки віднесено 11 сполук, інші 26 сполук склали екзаменаційну вибірку. Значення статистичних характеристик методу ЧНК (R2=0,973; Q2=0,62; А=4) є задовільними (R – коефіцієнт кореляції; А - кількість латентних змінних; Q[[4]](#footnote-4) - коефіцієнт кореляції, одержаний в результаті перехресної валідації), причому лише 9 із 26 сполук екзаменаційної вибірки (рис. 6) мають неспівпадання реального (η, %) і прогнозованого (ηпр, %) показників пригнічення запальної реакції понад 30%. Аналіз вкладів симплексів дозволив встановити фрагменти молекулярної структури, які критично впливають на протизапальну активність.

Проведено спрямований синтез 3-(3-фторметил)фенілроданіну та його 5-ариліденпохідних, вивчення антиексудативної активності яких підтвердило достовірність 2D-QSAR моделі, показник пригнічення запальної реакції речовин (η, %) переважає або знаходиться на рівні еталонів (вольтарену, аспірину, бутадіону та ібупрофену).

# Схема 25

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Сполука | η, % |
| **6.1**  **6.2** R1 = 4-F, R2 = Н  **6.3** R1 = 4-Сl, R2 = Н  **6.4** R1 = 2-Сl, R2 = 3-Cl  **6.5** R1 = 3-OMe, R2 = 2,4-Cl2-C6H3CH2O  **6.6** R1 = 3-OMe, R2 = 4-HOOCCH2O | 54  55  56  67  54  59 |

Спрямований пошук сполук з антимікробною активністю

Скринінгові дослідження антимікробної активності. **Враховуючи, що 5-[2-(R-бензилокси)-5-нітрофенілметиліден]роданіни є високоефективними MurC-інгібіторами і проявляють антимікробну активність у відношенні до метицилінрезистентного стафілококу, ми синтезували серію структурних аналогів зазначених сполук (**6.7-6.23**).**

**Схема 26**



**У скринінгових дослідженнях крім наведених сполук використано речовини із всіх розділів дисертації. Антимікробна активність[[5]](#footnote-5)с вивчена методом дифузії в агар за оцінкою діаметру затримки росту клінічних ізолятів умовно-патогенних бактерій: *Staphylococcus aureus* – метицилін-чутливий (MSSA) і метицилін-резистентний (MRSA) штами, *Staphylococcus epidermidis* – метицилін-чутливий (MSSE), помірно резистентний до метициліну (IR) і метицилін-резистентний (MRSE) штами, *Pseudomonas aeruginosa* – антибіотикорезистентний (R) та антибіотикочутливий (S) штами, а також полірезистентні *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Haffnia alvei* і *Candida albicans*. Встановлено, що помітну протимікробну активність (діаметр затримки росту ≥ 7.00) проявили сполуки** 6.7**,** 6.17**,** 6.18**,** 6.20-6.23**, що дозволяє констатувати критичний вплив роданінового фрагменту в поєднанні з 2-бензилокси-5-нітрофенілметиліденовим радикалом на антимікробну дію. В загальному серед 56 тестованих сполук, виявлено 13 похідних (23,2%), які є перспективними для поглиблених досліджень.**

2D QSAR-аналіз результатів скринінгу протимікробної активності. **Для одержання максимально коректних результатів 2D QSAR-аналізу[[6]](#footnote-6)d, крім об’єктів дисертаційної роботи, використано повну експериментальну базу даних з антимікробної тематики (127 сполук). По кожному виду активності відібрано кращі PLS моделі (R2 в інтервалі 0,843 –0,996, Q2 – в межах 0,595 –0,812), які побудовані на основі симплексних дескрипторів. В результаті 2D QSAR-аналізу встановлено структурні вимоги до антимікробних 4-азолідонів та їх похідних.**

**Схема 27**

****

##### Антиконвульсантна активність синтезованих сполук

Дослідження проводили на білих щурах-самцях лінії «Вістар» обох статей, вагою 180-220 г на основі тіосемікарбазидної моделі ГАМК-дефіцитних судом (еталони - мідокалм та фенобарбітал у дозах 25 мг/кг та 20 мг/кг відповідно)[[7]](#footnote-7)e. Картину судом оцінювали за тривалістю клонічної та тонічної фаз, а інтенсивність процесів ВРО в корі головного мозку - за накопиченням дієнових кон’югатів (ДК), триєнкетонів (ТК) і малонового діальдегіду (МДА). Рівень NO визначали за концентрацією нітрат-іону (NO3-). В результаті скринінгу 24 сполук виділено “структуру-лідер” – калійну сіль N-(2-тіазоліл)-2-(2,4-тіазолідиндіон-5-іл)ацетаміду (**3.112**). На фоні введення **3.112** судоми не спостерігались взагалі, при чому зареєстровано суттєве зменшення рівня МДА, ДК та вмісту NO3- в порівнянні з контролем. Слід відзначити, що за біохімічними показниками “сполука – лідер” переважає фенобарбітал та мідокалм. Незначна зміна в структурі (подвійний зв’язок у положенні 5, **3.73-К**) приводить до незначного зниження ефекту. Сполука **3.73-К** зменшує клонічну та тонічну фази судом на 40,8% та 84,3% відповідно, в порівнянні з контролем (показники мідокалма становлять 21,4% та 82,4%, а фенобарбіталу – 8,9% та 41,2%), причому картина ВРО та рівня NO3- навіть краща, ніж у **3.112**. Серед тестованих сполук варто виділити натрійну сіль 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідон-5-оцтової кислоти (**2.140-Na**), яка на 46,6% збільшує латентний період, на 75,0% та 48,1% зменшує клонічну та тонічну фази. Біохімічна картина судом вказує на антиоксидантний механізм ефекту: зменшення на 56,0% рівня МДА, на 49,4% - ДК, на 28,6% - ТК та на 52,3% - NO3-. Таким чином, сполуки **3.73-К**, **3.112** та **2.140-Na** за рахунок оригінальності структури для потенційних антиконвульсантів та високої активності є перспективними “кандидатами в лікарський засіб” для поглиблених досліджень.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. Розроблено ефективні методи синтезу і одержано 694 нові похідні 4-азолідонів та споріднених гетероциклічних систем, встановлена їх будова, вивчені фізико-хімічні параметри та біологічна активність. На основі комплексу досліджень кореляції "структура-активність", який включав віртуальний, традиційний та високоефективний фармакологічний скринінг, 2D QSAR-аналіз, виділено 80 "сполук-лідерів" з високою протираковою, протизапальною, антиоксидантною, протиішемічною, антирадикальною, церебропротекторною, антимікробною активностями для поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних гетероциклів.
2. 2-Карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-он легко піддається амінолізу ароматичними амінами, на основі чого запропоновано ефективний метод синтезу 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів, що дозволяє синтезувати серію 5-іліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля. Встановлено, що 5-іліден-2-ариламіно-2-тіазолін-4-они можуть бути одержані зустрічно за допомогою одностадійного методу, що базується на послідовному проходженні [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин з монохлороцтовою кислотою та взаємодією 2-ариламіно-2-тіазолін-4-ону, утвореного *in situ*, з оксосполуками при каталізі безводним ацетатом натрію. Запропопоновані нами методи немають суттєвих переваг один перед одним і можуть бути використані альтернативно для синтезу наведених вище сполук.
3. Ароїлакрилові кислоти, малеїнангідрид та малеїніміди можуть бути використані як еквіваленти діелектрофільного синтону[C2]2+ в реакціях [2+3]-циклоконденсації, що дозволило запропонувати ефективний метод синтезу 5-ароїл-4-тіазолідонів, 4-тіазолідон-5-оцтових кислот та їх амідів.
4. Взаємодія тіосечовин з похідними ненасичених дикарбонових кислот у середовищі концентрованої HCl проходить з утворенням 2,4-тіазолідиндіонового циклу за рахунох трьохетапного процесу, який включає приєднання ізоформи тіосечовини до подвійного зв’язку, рециклізацію інтермедіату в похідне псевдотіогідантону і гідроліз іміногрупи в положенні 2. На основі дослідження реакції запропоновано ефективний одностадійний метод синтезу 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтових кислот та 5,5’-біциклічних 2,4-тіазолідиндіонів.
5. Показано, що хлорангідриди 2,4-азолідиндіон-5-карбонових кислот, одержані взаємодією зазначених кислот з SOCl2 в середовищі діоксану, є доступними і ефективними реагентами, що дозволило синтезувати комбінаторну бібліотеку амідів, гідразидів та ацилоксибензальдегідів, які, в свою чергу, можуть бути використані як “структурні блоки” для спрямованого пошуку потенційних біологічно активних сполук - оригінальних несиметричних гідразонів складної структури, що відповідають структурним вимогам до потенційних лігандів PPAR-рецепторів, та серії неописаних в літературі 3,5-дизаміщених 2,4-тіазолідиндіонів за реакціями Манніха та алкілювання.
6. Метиловий естр 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти при дії P2S5 селективно тіонується в положення 4 тіазолідинового циклу, що використано для синтезу оригінальних 4-імінопохідних.
7. Використання калійних солей 2,4-тіазолідиндіону та його 5-ариліденпохідних у реакціях N-алкілювання етилхлорацетатом, натрійними солями галогенкарбонових кислот та γ-бутиролактоном є ефективним підходом до синтезу 2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти та 5-іліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот з різною довжиною вуглецевого радикалу, що позволяє синтезувати ряди амідів, гідразидів та ацилоксибензальдегідів на основі відповідних хлорангідридів, одержаних взаємодією зазначених гетероциклічних карбонових кислот з SOCl2 в середовищі бензолу. З’ясовано, що при взаємодії калійних солей 5-ариліденгідантоїнів з хлорацетамідами в середовищі ДМФА та присутності KI з високими виходами утворюються аміди 5-ариліден-2,4-імідазолідиндіон-3-оцтових кислот, що, окрім опрацювання альтернативного методу синтезу такого типу сполук, дозволило одержати структурні аналоги амідів 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-оцтових кислот для дослідження впливу природи гетероатома в положенні 1 4-азолідонів на біологічну активність. На метод синтезу 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот одержано деклараційний патент України на винахід.
8. Взаємодія 5-фенілпропеніліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-сукцинатної кислоти з SOCl2 в середовищі безводного діоксану приводить до відповідного циклічного ангідриду, який може реагувати з ароматичними амінами та амінокислотами в середовищі оцтової кислоти з утворенням циклічних імідів.
9. У спектрах ПМР 5-ариліден-4-тіазолідонів сигнал протону метиліденової групи спостерігається при ~7.9 м.ч., що дозволяє стверджувати стереоселективне проходження реакції Кньовенагеля з утворенням виключно *Z*-ізомерів.
10. У реакціях гетеродієнового синтезу в якості дієнофілів вивчено акролеїн, кротоновий альдегід, естри малеїнової, фумарової та ацетиледикарбонової кислоти, 2-норборнен, ангідрид та іміди 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти, що дозволило запропонувати ефективний підхід до функціоналізації тіазолотіопіранового ядра та одержати нові полігетероциклічні системи - 3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.02,10.04,8]тетрадецен-4(8) та 3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.02,10.04,8.012,16]гептадецен-4(8).
11. Генерація *in situ* N-карбоксіалкілмалеїнімідів для реакцій [2+3]- та [4+2]-циклоконденсацій є оптимальним вирішенням проблеми синтезу важкодоступних амідів 4-тіазолідон-5-карбонових кислот з фрагментами амінокислот в молекулах та (5,7-діоксо-8-R-2,3,4a,5,6,7,7a,8-октагідропіроло[3',4':5,6]тіопірано[2,3-*d*][1,3]азол-6-іл)алканкарбонових кислот, які є перспективними біологічно активними сполуками.
12. Вперше встановлено, що взаємодія 5-(2-оксифеніл)метиліденізороданінів з ангідридами ненасичених кислот проходить за ”доміно” механізмом, що включає реакцію ацилювання фенольної групи із спонтанною [4+2]-циклоконденсацією інтермедіату *in situ*, яка приводить до неописаних в літературі карбонових кислот 2,6-діоксо-3,5a,6,11b-тетрагідро-*2Н*,*5Н*-хромено[4’,3’:4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолового ряду. Показано відносну селективність реакції для цитраконового ангідриду. Виявлено високу активність в “доміно” реакціях гетеродієнового типу ітаконового ангідриду, який не є дієнофілом, що, правдоподібно, є аргументом на користь реакції ацилювання фенольної групи на першому етапі “доміно” процесу і одним з варіантів можливого використання ітаконового ангідриду як “прихованого дієнофілу”.
13. Вперше встановлено, що при взаємодії 4-азолідинтіонів з альдегідами, що вміщують дієнофільний фрагмент, проходить тандемна реакція за “доміно” механізмом, яка об’єднує послідовні конденсацію Кньовенагеля та гетеродієновий синтез. На основі вивчення реакції запропоновано метод синтезу поліциклічних азолотіопіранів, що дозволило одержати ряд представників нових гетероциклічних систем - 3,5a,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5] тіопірано[2,3-*d*][1,3]азолів, 3,5a,6,13c-тетрагідро-2*H*,5*H*-бензо[5',6']хромено[4',3':4,5]тіопі-рано[2,3-*d*][1,3]азолів та 3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-*d*][1,3]азолів.
14. На основі рентгеноструктурного аналізу показано, що “доміно” реакція ізороданіну з цитронелалем з використанням в якості каталізатора етилендіамонію діацетату стереоселективно приводить до утворення (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-*d*][1,3]тіазол-2-ону, що може бути використано як методичний підхід до синтезу гетероциклічних аналогів природніх сполук.
15. Лужний гідроліз 5-(2-карбоксифеніл)метиліденроданінів приводить до рециклізації гетероциклу і є методом синтезу важкодоступних ізотіокумарин-3-карбонових кислот, що дозволяє одержати серію нових естрів та амідів на основі відповідних хлорангідридів, одержаних взаємодією зазначених гетероциклічних кислот з SOCl2.
16. Запропоновано стратегію пошуку біологічно активних сполук, яка включає комбінаторний підхід до синтезу з систематизацією даних доступним комп’ютерним забезпеченням, поєднання традиційного, високоефективного і віртуального скринінгу, QSAR-аналіз. Практичне використання опрацьованого підходу дозволило суттєво оптимізувати процес досліджень, що відображено виявленням нової групи протиракових агентів, яка налічує 50 високоактивних та низькотоксичних сполук, ідентифікацією 4 потенційних церебропротекторів, антигіпоксантів та антиоксидантів, 3 антиконвульсантів, 10 сполук з високою протизапальною та 13 речовин з суттєвою антимікробною діями. На синтез та біологічну активність сполук одержано 4 деклараційні патенти України на винахід.
17. З метою спрямованого синтезу біологічно активних сполук з групи 4-тіазолідонів проведено 2D QSAR-аналіз результатів фармакологічного скринінгу групи зазначених гетероциклів, на основі якого сформульовано деякі вимоги до структур з протизапальною та антимікробною діями. Достовірність методу підтверджено синтезом теоретично змодельованих структур - 3-(3-трифторметилфеніл)-5-ариліден-2-тіоксотіазолідин-4-онів, для яких антиексудативна дія в експерименті еквівалентна або переважає активність вольтарену, аспірину, бутадіону та ібупрофену.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

**Cтатті у фахових виданнях**

1. Лесик Р.Б.. Синтез 5-циміналіден-2-[N-метил-(4-оксифеніл)]-амінотіазолін-2-ону-4 та його антиексудативна активність // Фармац. журн. -2000. -№4. -С.59-60.
2. Синтез, хімічні перетворення і біологічна активність похідних тіазолідину / Б.С. Зіменковський, О.В. Владзімірська, Р.Б. Лесик, О.Г. Демчук // Фізіологічно активні речовини. –2001. -№1. –С.4-9. Особистий внесок автора: постановка завдання, узагальнення результатів та вироблення стратегії досліджень.
3. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Троцько Н.Я. Синтез 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти та її 5-ариліденпохідних – перспективних “Building Blocks” для комбінаторної хімії // Фармац. журн. -2001. -№2. -С.57-61. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР.
4. Наукознавчий аналіз статей з синтезу біологічно активних речовин, опублікованих у “Фармацевтичному журналі” за 1986-1995 роки / О.В. Владзімірська, О.Л. Гром, Б.П. Громовик, Р.Б. Лесик, Я.Б. Шпаргала // Фармац. журн. -1997. -№1. -С.116-119. Особистий внесок автора: постановка завдання, інтерпретація результатів.
5. 2,4-Діоксотіазолідин-5-ацетатна кислота та її аміди – перспективні синтони для створення комбінаторних бібліотек біологічно активних сполук / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, С.М. Голота, М.М. Леб’як // Фармац. журн. -2001. -№ 5. -С.57-63. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР.
6. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Троцько Н.Я. Синтез функціональних похідних 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатних кислот як потенційних біологічно активних сполук // Фармац. журн. -2002. -№1. -С.38-43. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР.
7. Тіазолідиндіони – новий клас протидіабетичних лікарських засобів / Р.Б. Лесик, О.В. Владзімірська, В.Ю. Пачовський, О.Ю. Грем // Клінічна фармація. –2001. –Т.5. -№3. –С.8-12. Особистий внесок автора: постановка завдання, узагальнення результатів та вироблення стратегії досліджень.
8. Сучасні підходи до моделювання лікарських засобів / Р.Б. Лесик, Б.П. Громовик, Д.В. Атаманюк, І.Ю. Субтельна, І.І. Соронович // Фармац. журн. –2002. -№2. -С.33-39. Особистий внесок автора: постановка завдання, узагальнення результатів та вироблення стратегії досліджень
9. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С. Синтез потенційних біологічно активних сполук на основі 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону // Фармац. журн. –2002. -№4. -С.64-68. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР.
10. Синтез та вивчення протипухлинної активності похідних 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, С.М. Ярмолюк, І.Ю. Субтельна // Фармац. журн.- № 1.- 2003.-С. 51-56. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР, узагальнення фармакологічних даних.
11. Вивчення закономірностей взаємозв'язку структура – біологічна активність серед похідних тіазолідину / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, В.Д. Лук’янчук, Н.Є. Штойко, І.О. Нєктєгаєв, О.М. Роман, Г.В. Казьмірчук, О.С. Нєхлопочін // Фізіологічно активні речовини. –2002. -№2 (34). –С.58-64. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів спрямованого синтезу біологічно активних 4-тіазолідонів.
12. Синтез та вивчення антимікробної активності похідних азолідину з 2-(2-хлорбензилокси)-5-нітрофенільним фрагментом в молекулах / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, Р.В. Куцик, Д.В. Атаманюк, Г.М. Семенців // Фармац. журн. -2003. -№ 2. -С. 52-56. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР, узагальнення фармакологічних даних.
13. Ефективний підхід до формування комбінаторної бібліотеки гетероциклів з тіоізокумариновим каркасом / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, І.Ю. Субтельна, І.І. Соронович, Г.М. Семенців, О.М. Роман // Фармац. журн. – 2003. -№3. -С.56-60. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР, узагальнення фармакологічних даних.
14. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Атаманюк Д.В. Синтез тіопірано[2,3-d]тіазолів як потенційних біологічно активних сполук // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Випуск XI. –Запоріжжя, 2003. –С.318-322. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР.
15. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. Спрямований синтез біологічно активних сполук на основі 4-тіазолідонів // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. -2003. –Т.1. -Вип.1-2. -С.24-30. Особистий внесок автора: постановка завдання, узагальнення результатів та вироблення стратегії досліджень.
16. Інгібітори альдозоредуктази – перспективна група лікарських засобів у фармакотерапії ускладнень цукрового діабету / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, О.Ю. Грем, І.П. Чикайло, І.М. Гаврилюк // Клінічна фармація. -2003. –Т.7. -№2. –С.65-68. Особистий внесок автора: постановка завдання, узагальнення результатів та вироблення стратегії досліджень.
17. Фармакологічний скринінг та 2D-QSAR аналіз протизапальної активності похідних 4-тіазолідону / Р.Б. Лесик, А.Г. Артеменко, Б.С. Зіменковський, В.Є. Кузьмін, І.О. Нєктєгаєв, О.М. Роман, Д.В. Атаманюк // Фармац. журн. -2003. -№ 5. -С.58-61. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та вироблення стратегії досліджень.
18. Оптимізація структури 5-фенілпропеніліден-4-тіазолідонів для спрямованого пошуку потенційних лікарських засобів / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, Д.В. Камінський, І.М. Корабель // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. –Київ, 2003. –Вип.12, кн.2. –С.805-810. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР, узагальнення фармакологічних даних.
19. Лук’янчук В.Д., Лесик Р.Б., Оглобліна М.В. Cкринінг і порівняльна оцінка ефективності потенційних церебропротекторів серед похідних тіазолідину на моделі гострої ішемії головного мозку // Фармац. журн. -2003. -№ 6. -С.51-56. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та вироблення стратегії досліджень.
20. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С. Особливості стратегії спрямованого пошуку біологічно активних сполук на прикладі 4-тіазолідонів та споріднених гетероциклічних систем // Запорожский медицинский журнал –2004. –Т.2. -№1. –С.33-36. Особистий внесок автора: синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
21. Лесик Р.Б. Синтез 3-заміщених N-(тіазол-2-іл)-(2,4-тіазолідиндіон-5-іл)ацетамідів як потенційних біологічно активних сполук // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Випуск XIІ. –Т.1, –Запоріжжя, 2004. –С.42-46.
22. Опрацювання оптимального режиму дозування потенційного церебропротектора 5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ацетату на моделі гострої ішемії головного мозку / М.В. Оглобліна, Р.Б. Лесик, В.Д. Лук’янчук, Б.С. Зіменковський // Фармац. журн. -2004. -№3. -С.94-99. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
23. Рідкофазовий синтез комбінаторної бібліотеки 5-заміщених 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідону / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, Г.В. Казьмірчук, З.Я. Паращук, С.М. Голота // Фармац. журн. -2004. -№ 4. -С.41-47. Особистий внесок автора: постановка завдання, розробка методів синтезу, інтерпретація спектрів ПМР.
24. 4-Тіазолідони. Сучасне трактування відомої групи біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, О.Р. Піняжко, О.М. Роман, І.М. Гаврилюк // Ліки. -2004. -№3-4. –С.52-62. Особистий внесок автора: опрацювання літератури, логіка і тактика досліджень та формування нової концепції хімії і фармакології 4-тіазолідонів.

**Cтатті у фахових іноземних виданнях**

1. Roman Lesyk & Borys Zimenkovsky. 4-Thiazolidones: Centenarian Hystory, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry // Curr. Org. Chem. –2004. –Vol.8. -№16. –P.1547-1578. Особистий внесок автора: опрацювання літератури, логіка і тактика досліджень та формування нової концепції хімії і фармакології 4-тіазолідонів.
2. The modeling of thiazolidone-4 derivatives with anti-inflammatory activity / B. Zimenkovsky, O. Vladzimirska, R. Lesyk, I. Nektegayev, V. Socolsky, V. Solyanyk // Eur. J. Pharm. Sci. -1998. -Vol.6, Suppl.1. -S.30. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
3. Rhodanine-3-carboxylic acids as potential NSAIDs / B. Zimenkovsky, O. Vladzimirska, R. Lesyk, V. Horishny & I. Nektegayev // J. Pharm. Pharmacol. -1998. -Vol.50, Suppl. -P.240. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
4. The structure – anti-inflammatory activity relationship among thiazolidones: conclusion from scientific programmes / B. Zimenkovsky, R. Lesyk, O. Vladzimirska, V. Horishny, I. Nektegayev, S Golota &.I. Chorniy // J. Pharm. Pharmacol. -1999. -Vol.51, Suppl. -P.264. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
5. Synthesis and antiinflammatory activity of novel 3-(2,3-dimethyl-1-phenyl-4-pyrazon-5-yl)-4-thiazolidones / R. Lesyk, O. Vladzimirska, B. Zimenkovsky, S. Golota, I. Nektegayev, O. Cherpak, M. Leb'yak, O. Kozak // Boll. Chim. Farm. –2002. –Vol.144, № 3. –P.197-201. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
6. Synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidin-3-yl alkanoic acids / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, N. Troc’ko, G. Kazmirchuk // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. –2002. –vol.XV, 5. -P.39-45. Особистий внесок автора: постановка завдання та синтетична частина роботи.
7. Antioxidant activity of 5-arylidene-2,4-thazolidinedione-3-alkanoic acid derivatives / V.D. Lukyanchuk, B.S. Zimenkovsky, R.B. Lesyk, O.D. Nemyatykh, I.O. Nektegayev // J. Pharm. Pharmacol. -2002. -Vol.54, Suppl. -S.1. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
8. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivatives / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, V. Lukyanchuk, D. Atamanyuk, O. Vovk, G. Kazmirchuk // Annals of Polish Chemical Society. -2003. –Vol.2, p.1. –P.293-298. Особистий внесок автора: логіка, тактика та виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів.
9. Synthesis and antinflammatory activity of some 2-arylamino-2-thiazoline-4-ones / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, I. Subtelna, I. Nektegayev, G. Kazmirchuk // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. –2003. -№6. –P.457-466. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
10. 4-Thiazolidones: current concept about known group of biologically active compounds as potential drugs / Borys Zimenkovsky, Oleh Pinyazhko, Roman Lesyk, Gennadij Kazmirchuk, Igor Nektegayev, Roman Pinyazhko // Pol. J. Pharmacol. –2004. –vol.56, Suppl. –P.225. Особистий внесок автора: логіка, тактика та виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів.

**Інші видання**

1. Лесык Р.Б., Зименковский Б.С. Поиск биологически активных соединений среди функциональных производных 4-тиазолидонов // Труды II Международной конференции "Кислород- и серусодержащие гетероциклы", под ред. Карцева В.Г. -М.: IBS PRESS. –2003. -Т.1. -С.329-336. Особистий внесок автора: логіка, тактика та виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів.
2. Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S. Biological activity of functionally substituted 4-thiazolidone derivatives // Труды II Международной конференции "Oxygen- and sulfur-containing heterocycles", Kartsev V.G., Ed. -Мoscow: IBS PRESS. –2003. -Vol.1. –P.308-315. Особистий внесок автора: логіка, тактика та виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів.
3. Комп’ютерні технології у фармації – нова дисципліна в навчальному процесі і її роль у формуванні висококваліфікованого провізора / Р.Б. Лесик, В.П. Музиченко, Г.В. Казьмірчук, Г.М. Семенців, С.М. Ярощук, В.І. Гнідець // Медична освіта. –2004. -№2. -С.24-26. Особистий внесок автора: розробка та апробація навчальної програми.
4. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Троцько Н.Я. Пошук потенційних інгібіторів альдозоредуктази серед 5-ариліден-4-оксотіазолідин-3-алканкарбонових кислот // Ukrainica Bioorganica Acta. –2004. -№1-2. –С.29-38. Особистий внесок автора: логіка, тактика та виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів.

# Статті у збірниках праць наукових конференцій

1. Лесик Р.Б., Зіменковcький Б.С., Нєктєгаєв І.О. Синтез біологічно активних сполук на основі функціонально-модифікованих тіазолідонів-4 // Тези доповідей XIX Української конференції з органічної хімії. –Львів, 2001. –С.35. Особистий внесок автора: логіка, тактика, виконання та узагальнення експериментальних результатів.
2. Synthesis and biological activity of some azolidine-3-carboxylic acids / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, N.Ya. Troc'ko, I.О. Nektegayev, O.I. Vovk // Strzechenia XVIII Naukowego Zjazdu Polskiego Towarzhystwa Farmaceutycznego “Farmacia w XXI wjeku”, -Poznan, 2001. –P.664. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
3. Chemistry and pharmacology of 4-thiazolidone derivatives / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, V. Lukyanchuk, D. Atamanyuk, O. Vovk // XLVI Zjazd PTCh i SITPCh. Materialy zjazdowe. –T.III. –Lublin, 2003.–P.1338. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
4. B.S. Zimenkovsky, R.B. Lesyk. Purposeful search of biologically active substance as potential drugs using thiazolidine scaffold // International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2003” Abstracts. –Kharkiv, 2003. –P.40. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
5. 4-Thiazolidones and Related Heterocycles: New Group of Anticancer Agents? Yes or No / Roman Lesyk, Borys Zimenkovsky, Sergiy Yarmoluk, Gennadiy Kazmirchuk // The Fourth Multidisciplinary Conference on Drug Research. Book of abstracts. -Gdansk-Sobieszewo, 2004. –P.26. Особистий внесок автора: логіка і тактика експериментальних досліджень та формування нової концепції хімії і фармакології 4-тіазолідонів.
6. Р.Б. Лесык, Б.С. Зименковский, Д.В. Атаманюк. 9-Арил-3,7-дитиа-5-азатетрацикло[9,2,1,02,10,04,8]тетрадецен-4(8)-оны-6 и 2-[9-арил-6,13,15-триоксо-3,7-дитиа-5,14-диазапентацикло[9,5,1,02,10,04,8,012,16]гептадецен-4(8)-ил-14]уксусные кислоты // Труды II Международной конференции "Кислород- и серусодержащие гетероциклы", под ред. Карцева В.Г. -М.: IBS PRESS. –2003. -Т.2. -С.299. Особистий внесок автора: ідея та опрацювання методу синтезу.
7. Р.Б. Лесык, Б.С. Зименковский. 5-(2,4-Диоксо-5-тиазолидинил)-2,4-тиазолидиндион // Труды II Международной конференции "Кислород- и серусодержащие гетероциклы", под ред. Карцева В.Г. -М.: IBS PRESS. –2003. -Т.2. -С.298. Особистий внесок автора: ідея та опрацювання методу синтезу.
8. New heterocycles with thiazolo[4,5-b]thiopyrane scaffold and their anticancer activity / Roman Lesyk, Borys Zimenkovsky, Dmytro Atamanyuk, Gennadij Kazmirchuk // XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego “Farmacja – tradycja i nowoczesnosc” –Т.II. –Wroclaw, 2004. –P.362. Особистий внесок автора: постановка завдання, синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.

**Патенти**

1. Р.Б. Лесик. Спосіб одержання 3-карбоксіалкіл-2,4-діоксотіазолідинів (варіанти) // Деклараційний патент на винахід 2001118057. 15.10.2002. -Бюл. №10.
2. Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, В.Д. Лук’янчук, О.С. Нєхлопочін, І.О. Нєктєгаєв. 5-Фенілпропеніліден-2,4-діоксотіазолідин-3-ацетат натрію, який виявляє антиоксидантну активність // Деклараційний патент на винахід 2002075693. 15.01.2003. -Бюл. №1. Особистий внесок автора: синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
3. Роман О.М., І.О. Нєктєгаєв, В.Я. Горішній, Р.Б. Лесик. Похідні 5-ариліден-2-тіоксотіазолідин-4-онів, що виявляють антиексудативну дію // Деклараційний патент на винахід 2002075528. 15.04.2003. -Бюл. №4. Особистий внесок автора: синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
4. В.Д. Лук'янчук, Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, О.С. Нехлопочин, О.І. Вовк. 5-Фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ацетат натрію, який виявляє антирадикальну активність // Деклараційний патент на винахід 2002108619. 15.01.2004. -Бюл. №1. Особистий внесок автора: синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.
5. В.Д. Лук'янчук, Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, О.О. Єгоров, О.І. Вовк. 3-(5-Фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонат натрію, який виявляє протиішемічну активність // Деклараційний патент на винахід 2003021109. 15.12.2003. -Бюл. №12. Особистий внесок автора: синтетична частина роботи та узагальнення фармакологічних даних.

### Монографія

1. Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: Монографія. -Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. –106с. Особистий внесок автора: опрацювання літератури, логіка і тактика досліджень та формування нової концепції хімії і фармакології 4-тіазолідонів.

Окрім вказаних вище друкованих праць дослідження за темою дисертації знайшли відображення ще у 1 статті та 17 у матеріалах конференцій.

**Лесик Р.Б.** Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів. –Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2004.

Дисертація присвячена пошуку нових біологічно активних сполук з групи 4-азолідонів та споріднених гетероциклічних систем. Опрацьовано нові підходи до одержання 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів, 3-заміщених 2-ариліміно-4-тіазолідонів та 2-іліденгідразоно-4-тіазолідонів, в тому числі різноманітних 5-іліден- та 5-ароїлметиленпохідних, 2-заміщених 4-тіазолідон-5-оцтових кислот та їх амідів. Запропоновано ефективні методи синтезу 2,4-тіа(іміда)золідиндіон-5-карбонових кислот, на основі яких одержано нові аміди, гідразиди, ацилоксибензальдегіди та їх гідразони, 5,5’-біс-2,4-тіазолідиндіони, 3-заміщені та 4-імінопохідні. Опрацьовано новий підхід до синтезу 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот, синтезовано аміди 5-незаміщених та 5-ариліден-4-азолідон-3-алканкарбонових кислот, циклічні іміди 5-фенілпропеніліденроданін-3-сукцинатної кислоти. В реакціях гетеродієнового синтезу в якості дієнофілів вивчено акролеїн, кротоновий альдегід, N-карбоксіалкілмалеїніміди, естри малеїнової, фумарової та ацетилендикарбонової кислоти, 2-норборнен, ангідрид та іміди 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти, що дозволило одержати нові полігетероциклічні системи. Вперше встановлено, що взаємодія 5-(2-оксифеніл)метиліденізороданінів і ангідридів малеїнової, цитраконової чи ітаконової кислот або 4-азолідинтіонів і альдегідів з дієнофільними фрагментами проходить за ”доміно” механізмом. Запропоновано метод синтезу тіоізокумарин-3-карбонових кислот.

Структура синтезованих сполук підтверджена методами УФ-, ІЧ-, мас-, ПМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу

В результаті фармакологічного скринінгу ідентифіковано нову групу протиракових агентів, яка налічує 50 високоактивних та низькотоксичних сполук, 4 потенційних церебропротектори, антигіпоксанти та антиоксиданти, 3 антиконвульсанти, 10 сполук з високою протизапальною та 13 речовин з суттєвою антимікробною діями. Рекомендовано для поглиблених досліджень 3 «кандидати в лікарський засіб», які характерні селективним впливом на ракові клітини на фоні низької цитотоксичності та гострої токсичності *in vivo*. Для потенційного цереброротектора Les-13 опрацьовано оптимальний режим дозування. Проведено 2D QSAR-аналіз результатів фармакологічного скринінгу, на основі якого сформульовано деякі вимоги до структур з протизапальною та антимікробною діями. Достовірність методу підтверджено синтезом теоретично змодельованих структур - 3-(3-трифторметилфеніл)-2-тіоксо-4-тіазолідонів, які проявляють високу антиексудативну дію.

**Ключові слова:** 4-азолідони, тіазолотіопірани, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження, 2D QSAR-аналіз.

**Лесык Р.Б.** Синтез и биологическая активность конденсированных и неконденсированных гетероциклических систем на основе 4-азолидонов. –Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Львовский национальний медицинский университет имени Данила Галицкого, Министерство здравоохранения Украины, Львов. 2004.

Диссертация посвящена поиску новых биологически активных соединений из группы 4-азолидонов и родственных гетероциклических систем с использованием методологии традиционного органического синтеза, виртуального и фармакологического скрининга, 2D QSAR-анализа.

На основе изучения реакций аминолиза 2-карбэтоксиметилтио-2-тиазолин-4-она и [2+3]-циклоконденсаций разработаны новые подходы к синтезу 2-ариламино-2-тиазолин-4-онов, 3-замещенных 2-арилимино-4-тиазолидонов и 2-илиденгидразоно-4-тиазолидонов, в том числе различных 5-илиден- и 5-ароилметиленпроизводных, 2-замещенных 4-тиазолидон-5-уксусных кислот и их амидов. Предложены эффективные методы синтеза 2,4-тиа(имида)золидиндион-5-карбоновых кислот, на основе которых синтезировано новые амиды, гидразиды, ацилоксибензальдегиды и их гидразоны, 5,5’-бис-2,4-тиазолидиндионы, 3-замещенные и 4-иминопроизводные. Разработан новый подход к синтезу 5-арилиден-2,4-тиазолидиндион-3-алканкарбоновыхх кислот на основе реакций алкилирования калиевых солей 2,4-тиазолидиндиона и его 5-арилиденпроизводных этилхлорацетатом, хлорацетатом и β-хлопропионатом натрия, γ-бутиролактоном. Синтезированы амиды 5-незамещенных и 5-арилиден-4-азолидон-3-алканкарбоновых кислот, имиды 5-фенилпропенилиденроданин-3-сукцинатной кислоты.

В реакциях гетеродиенового синтеза как диенофилы изучены акролеин, кротоновый альдегиды, N-карбоксиалкилмалеинимиды, эфиры малеиновой, фумаровой и ацетиледикарбоновой кислот, 2-норборнен, ангидрид и имиды 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты, в результате чего разработан подход к функционализации тиазолотиопиранового ядра и получены новые гетероциклические системы - 3,7-дитиа-5-азатетрацикло[9.2.1.02,10.04,8]тетра-децен-4(8) и 3,7-дитиа-5,14-диазапентацикло[9.5.1.02,10.04,8.012,16]гептадецен-4(8). Впервые установлено, что 5-(2-оксифенил)метилиденизороданины реагируют с ангидридами малеиновой, цитраконовой или итаконовой кислот за ”домино” механизмом, что приводит к неописаным в литературе карбоновым кислотам 2,6-диоксо-3,5a,6,11b-тетрагидро-*2Н*,*5Н*-хромено[4’,3’:4,5]тиопирано[2,3-*d*]тиазолового ряда. Впервые показано, что при взаимодействии 4-азолидинтионов и альдегидов из диенофильным фрагментом также проходит тандемная “домино” реакция за механизмом, который обьединяет последовательные конденсацию Кневенагеля и гетеродиеновый синтез. На основе изучения реакции предложен метод синтеза оригинальных полициклических азолотиопиранов, представителей новых гетероциклических систем - 3,5a,6,11b-тетрагидро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тиопирано[2,3-*d*][1,3]азолов, 3,5a,6,13c-тетрагидро-2*H*,5*H*-бензо[5',6']хромено[4',3':4,5]тиопирано[2,3-*d*][1,3]азолов и 3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-2*H*-изотиохромено [4a,4-*d*][1,3]азолов. На основе рентгеноструктурного анализа показано, что “домино” реакция изороданина с цитронелалем стереоселективно приводит к образованию (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-2*H*-изотиохромено[4a,4-*d*][1,3]тиазол-2-она.

При изучении щелочного гидролиза 5-(2-карбоксифенил)метилиденроданинов установлено, что промежуточные тиопировиноградные кислоты рециклизируют в изотиокумарин-3-карбоновые кислоты, на основе которых через соответствующие хлорангидриды синтезирована серия новых эфиров и амидов.

Структура синтезированных соединений подтверждена методами УФ-, ИК-, масс- и ПМР-спектроскопии. На основе спектров ПМР установлено, что конденсация 4-тиазолидонов с ароматическими альдегидами проходит селективно с образованием исключительно *Z*-изомеров.

Предложена стратегия поиска биологически активных соединений, которая состоит из комбинаторного подхода к синтезу с систематизацией результатов доступными компьютерными программами, традиционного, високоэффективного и виртуального скрининга, QSAR-анализа. Практическое использование подхода позволило существенно оптимизировать процесс исследований, что отображено идентификацией новой группы противораковых агентов, которая состоит из 50 высокоактивных и малотоксичных соединений, 4 потенциальных церебропротекторов, антигипоксантов и антиоксидантов, 3 антиконвульсантов, 10 производных с высокой противовоспалительной активностью и 13 антимикробных соединений. Рекомендовано для углубленных исследований 3 потенциальных противоопухолевых «кандидата в лекарственное средство», которые характеризуются селективным влиянием на раковые клетки на фоне низкой цитотоксичности и острой токсичности *in vivo*. Для потенциального цереброротектора Les-13 разработан оптимальный режим дозирования. Проведен 2D QSAR-анализ результатов фармакологического скрининга, на основе которого сформулированы некоторые требования для структур с противовоспалительной и антимикробной активностью. Достоверность метода подтверджена целенаправленным синтезом теоретически смоделированных структур - 3-(3-трифторметилфенил)-2-тиоксо-4-тиазолидона и его 5-арилиденпроизводных, которые в условиях фармакологического опыта проявляют высокое антиэкссудативное действие на уровне или превышающее активность вольтарена, ибупрофена, аспирина и бутадиона.

**Ключевые слова:** 4-азолидоны, тиазолотиопираны, спектральные характеристики, фармакологические исследования, QSAR-анализ.

**Lesyk R.B.** Synthesis and biological activity of condensed and non-condensed heterocyclic systems based on 4-azolidones. –Manuscript.

The dissertation for doctor's degree in pharmaceutical sciences in the speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Lviv. 2004.

The dissertation is dedicated to search of new biologically active 4-azolidones and related heterocyclic systems.

The synthesis methods of 2-arylamino-2-thiazoline-4-оnes, 3-substituted 2-arylimino-4-thiazolidones and 2-ylidenehydrazono-4-thiazolidone (various 5-ylidene- and 5-aroylmethylene derivatives, 2-substituted 4-thiazolidone-5-acetic acids and their amides) were worked out. The approach to 2,4-thia(imida)zolidinedione-5-carboxylic acids was proposed. On the basis of mentioned heterocyclic acids new amides, hydrazides, acyloxybenzaldehydes and their hydrazones, 5,5’-bis-2,4-thiazolidinediones, 3-substituted and 4-iminoderivatives were synthesized. The new synthesis method of 5-аrylidene-2,4-thiazolidinedione-3-alkancarboxylic acids was proposed. Amides of 5-non-substituted and 5-arylidene-4-аzolidone-3-alkancarboxylic acids, cyclic imides of 5-phenylpropenilidenerhodanine-3-succinic acid were obtained. For obtaining of new heterocyclic fused systems we studied in heterodiene condensation acrolein, crotonic aldehyde, N-carboxyalkylmaleimides, esthers of maleic and fumaric acids, dimethyl acetylenedicarboxylate, norbornene, anhydride and imides of 5-norbornene-2,3-dicarboxylic acid. For the first time it was determined, that reaction between 5-(2-hydroxyphenyl)methylideneisorhodanines and anhydrides of maleic, cytraconic and itaconic acids or 4-azolidinethiones and aldehydes with dienophilic fragment is passed by “domino” mechanism. Synthesis method of thioisocoumarine-3-carbocylic acids was proposed.

The structure of synthesized compounds was confirmed by UV, IR, mass, NMR spectra and X-ray analysis.

On the basis of pharmacological studies a new group of anticancer agents, which consists of 50 active and non-toxic substances, 4 potential cerebroprotectors, antihypoxants and antioxydants, 3 anticonvulsants, 10 antiinflammatory compounds and 13 substances with antimicrobial activity, was chosen. Three potential anticancer “drug candidates” with selective action on tumor cells and low cytotoxicity and toxicity *in vivo* were proposed for in-depth study. Optimal dose procedure of potential cerebroprotector Les-13 was worked out. The 2D QSAR analysis of pharmacological research was conducted, following which were formulated requirements to structures with antiinflammatory and antimicrobial activity to design and purposeful synthesis of biologically active compounds from 4-thiazolidone group. The trustworthiness was confirmed by synthesis of 3-(3-trifluoromethylphenyl)-2-thioxo-4-thiazolidones, which display high antiinflammatory effect.

**Key words:** 4-azolidones, thiazolothiopyranes, spectral characteristics, pharmacological research, QSAR-analysis.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

1. a Дослідження антиоксидантної, антирадикальної, протиішемічної та протигіпоксичної активності проводились науковою групою проф. Лук’янчука В.Д. (Луганський державний медичний університет). [↑](#footnote-ref-1)
2. b Дослідження протизапальної активності і гострої токсичності проведено наук. співр. Нєктєгаєвим І.О. (ЛНМУ ім. Данила Галицького). [↑](#footnote-ref-2)
3. В даній роботі проводився 2D-QSAR аналіз, тобто хіральність та симетрія симплексів не враховувалась. [↑](#footnote-ref-3)
4. Q є характеристикою прогнозуючої здатності моделі (нормативний показник - Q2> 0,5). [↑](#footnote-ref-4)
5. с Вивчення протимікробної активності проводилось доц. Куциком Р.В. (Івано-Франківська медична академія). [↑](#footnote-ref-5)
6. d QSAR-аналіз здійснено канд. хім. н. Артеменко А.Г. (ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України). [↑](#footnote-ref-6)
7. e Вивчення антиконвульсантної активності проведено д. біол. н., доц. Бєлєнічевим І.Ф. (Запорізький державний медичний університет). [↑](#footnote-ref-7)