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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

**РОМАН ОЛЕКСАНДРА МИРОНІВНА**

# УДК 615.012.1:547.79

#### Синтез, перетворення та властивості

**3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

##### Львів - 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий керівник:** кандидат фармацевтичних наук, доцент

**Лесик Роман Богданович**

## Львівський державний медичний університет

ім. Данила Галицького, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та 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 фармацевтичних наук, доцент

### Коваленко Сергій Іванович

Запорізький державний медичний університет,

доцент кафедри фармацевтичної хімії.

**Провідна установа:** Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фармацевтичної хімії.

Захист відбудеться "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2003 року о \_\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському державному медичному університеті ім. Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

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

Автореферат розісланий "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2003 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Гасюк Г.Д.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Синтез і систематичне вивчення нових гетероциклічних сполук, серед яких широким спектром фармакологічної активності виділяються тіазолідини, є актуальним і перспективним завданням фармацевтичної та органічної хімії. Аналіз електронної версії бази сучасних лікарських засобів “Negwer – organic-chemical drugs and their synonyms” та різноманітних джерел наукової інформації показав, що в світі у медичну практику впроваджено 40 синтетичних лікарських засобів – похідних тіазолідину, не враховуючи пеніцилінів. Тіазолідини відносяться до антимікробних, антигельмінтних, противірусних, протипухлинних, антигіпертензивних, снодійних, спазмолітичних, протизапальних, муколітичних, гепатопротекторних, противиразкових, імуномодулюючих, антидіабетичних, седативних, антипротозойних засобів тощо. З іншого боку останнім часом в наукових дослідженнях зростає роль 4-тіазолідонів та споріднених гетероциклів, що відображено в роботах Б.С. Зіменковського, О.В. Владзімірської, В.П. Музиченка, Й.Д. Комариці, Ohishi Yoshitaka, Hanefeld Wolfgang, B.B. Lohray, K.A. Reddy, R. Maccari та інших. В медичну практику впроваджено стимулятори ендогенного інсуліну (троглітазон, піоглітазон), інгібітор альдозоредуктази (епальрестат). Ряд 4-тіазолідонів знаходяться на різних стадіях клінічних досліджень як потенційні антитиреоїдні, протизапальні, антимікробні, серцево-судинні, тромболітичні засоби. Отже поглиблене вивчення похідних 4-тіазолідону, їх синтез, дослідження 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 державного медичного університету ім. Данила Галицького (№ державної реєстрації 0197U000589, шифр теми ІН 10.06.0001.96).

**Мета та завдання дослідження.** Метою даної роботи був синтез нових 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів, їх похідних та пошук серед них ефективних та малотоксичних фізіологічно активних речовин для оптимізації спрямованого синтезу потенційних лікарських засобів.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

* одержати комбінаторну бібліотеку 5-ариліден-3-R-2-тіоксотіазолідин-4-онів;
* розробити метод синтезу 2-метиліден-3-арил-4-тіазолідонів та дослідити реакцію конденсації синтезованих сполук з ароматичними альдегідами;
* опрацювати оптимальний підхід до синтезу 5-ариліден-4-тіазолідон-3-алканкарбонових та дикарбонових кислот і одержати комбінаторну бібліотеку похідних названих гетероциклічних кислот;
* дослідити реакцію гетеродієнової конденсації 3,5-дизаміщених-4-тіоксо-2-тіазолідонів з імідами та ангідридами малеїнової та 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислот;
* вивчити спектральні характеристики синтезованих сполук;
* провести віртуальний біологічний скринінг синтезованих сполук за допомогою пакетів доступних комп'ютерних програм, на підставі якого вивчити фармакологічну активність синтезованих сполук;
* провести QSAR-2D аналіз результатів фармакологічного скринінгу для оптимізації "структур-лідерів" та спрямованого синтезу біологічно активних сполук в ряду 4-тіазолідонів.

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

*Предметом дослідження* стали 3,5-дизаміщені 4-тіазолідони як “building blocks” для пошуку біологічно активних сполук - потенційних лікарських засобів.

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

**Наукова новизна одержаних результатів:**

* оптимізовано метод синтезу тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти і синтезовано велику групу 5-ариліден-3-R-2-тіоксотіазолідин-4-онів;
* вперше розроблено ефективний метод синтезу 2-метиліден-3-арил-4-тіазолідонів і одержано неописані в літературі 5-ариліденпохідні зазначених гетероциклів;
* опрацьовано новий підхід до синтезу 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот, на основі яких одержано ряд амідів;
* синтезовано іміди 5-ариліден-4-тіазолідон-3-алкандикарбонових кислот;
* опрацьовано ефективний одностадійний метод синтезу імідів 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алкандикарбонових кислот, синтезовано іміди з фрагментами амінокислот в молекулах;
* вперше синтезовано ряд 3-(4-R-бензил)-8-(4-галогенфеніл)-6-арил-2,3,4a,5,6,7,7а,8-октагідропірроло[3’,4’:5,6]тіопірано[2,3-*d*]тіазолтріонів-2,5,7 та 5-(R-бензил)-9-(4-галогенфеніл)-14-арил-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.02,10.04,8.012,16]гептадецен-4(8)-тріонів-6,13,15 на основі 3,5-дизаміщених-4-тіоксо-2-тіазолідонів;
* вперше встановлено проходження каскадної "доміно" реакції для 5-(2-оксифенілметиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідонів при взаємодії з малеїновим ангідридом;
* на основі віртуального біологічного скринінгу сполук встановлено можливі напрямки їх фармакологічних досліджень і відібрано “структури-кандидати”;
* для групи синтезованих речовин вивчена протизапальна та антимікробна активності, виявлено ряд "структур-лідерів", що характеризуються низькою токсичністю;
* проведено QSAR-2D аналіз результатів фармакологічних досліджень, на основі яких сформульовано ряд висновків для дизайну та спрямованого синтезу сполук з протизапальною дією з групи тіазолідинів.

Наукова новизна роботи підтверджена позитивним рішенням на видачу деклараційного патенту України на винахід (заявка № 2001075528).

**Практичне значення одержаних результатів.** Представлений у даній роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу 3,5-дизаміщених похідних 4-тіазолідону.

Проведено систематичне дослідження фізичних та хімічних властивостей синтезованих сполук, що важливо для теорії та практики органічного синтезу.

Виявлено ряд нових перспективних та малотоксичних сполук, що проявляють протизапальну та антимікробну дію. Сформульовано певні критерії для пошуку біологічно активних сполук серед похідних тіазолідину.

Фрагменти роботи впроваджено в навчальний та науковий процес Запорізького державного медичного університету (акти впровадження від 20.11.2002 р.), Львівського Національного університету ім. Івана Франка (акти впровадження від 16.12.2002 р.), науковий процес Інституту молекулярної біології та генетики НАН України (акт впровадження від 27.11.2002).

**Особистий внесок здобувача.** Синтезовано 127 нових сполук в ряду 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів та їх похідних, вивчена їх будова, склад, реакційна здатність, деякі фізико-хімічні та біологічні властивості.

* Розроблено ряд методів синтезу нових 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів та їх похідних.
* Вивчені ІЧ-спектри та спектри ПМР синтезованих сполук, що дало змогу підтвердити їх хімічну структуру.
* Вивчено біологічну активність одержаних сполук та виявлено ряд високоактивних та малотоксичних сполук.
* Встановлені деякі елементи взаємозв’язку “структура-дія” для спрямованого синтезу біологічно активних сполук.

**Апробація результатів досліджень.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на III Європейському Конгресі з Фармацевтичних Наук (1996, Едінбург, Великобританія), 13 Конгресі Австрійського Фармацевтичного Товариства (1997, Відень, Австрія), XVII Українській конференції з органічної хімії (Харків, 1995), XIX Всеросійській конференції з хімії та технології органічних сполук сірки (Казань, 1995), науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю УФА (Харків, 1996), ІІ-ій Міжнародній конференції аспірантів (Мішкольц, 1999), І Міжнародній конференції "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов" (Москва, 2001), VI регіональній конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Дніпропетровськ 2002), засіданні кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, 2002).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з яких 3 статті у вітчизняних наукових фахових виданнях, 2 статті - в закордонних, 9 робіт у журналах, матеріалах і тезах конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку літератури та шести додатків (15 с.). Загальний обсяг дисертації 162 сторінки. Робота ілюстрована 29 таблицями (23 с.) і 16 рисунками (8 с.)

Перелік використаної літератури включає 235 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обгрунтовується вибір теми та її актульність, формулюються завдання досліджень та основні положення, які виносяться на захист і практична цінність отриманих результатів

У **першому розділі** представлено короткий огляд методів синтезу 3,5-дизаміщених похідних 2-тіоксотіазолідин-4-ону та 2,4-тіазолідиндіону, охарактеризовано їх властивості та можливі напрямки хімічної модифікації. Проаналізовано спектр фармакологічної активності похідних 2-тіоксотіазолідин-4-ону та 2,4-тіазолідиндіону і можливі аспекти їх застосування в медицині.

У **другому розділі** наведені експериментальні результати щодо розробки ефективних методів синтезу 3-арилзаміщених 4-тіазолідонів та їх 5-ариліденпохідних.

Для одержання 3-заміщених 2-тіоксотіазолідин-4-онів (роданінів) використано метод Гольмберга, який оптимізовано на стадії синтезу тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти. Взаємодію CS2 з Na2S\*9H2O проведено в присутності гідроксиду калію (10% від кількості реагентів), що значно прискорює процес і збільшує вихід тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти до 55% проти 44% за даними літератури.

###### Схема 1



##### При взаємодії тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти з заміщеними анілінами та гідразидом 3-метокси-4-оксибензойної (ванілінової) кислоти у водно-спиртовому середовищі закономірно утворюються необхідні 3-арилзаміщені роданіни, конденсацією яких з ароматичними альдегідами за методом проф. М.М. Туркевича та проф. О.В. Владзімірської синтезовано ряд 5-ариліденпохідних:

###### Схема 2



Структура ключових синтезованих похідних роданіну підтверджена методом спектроскопії ПМР. Cпектри ПМР 5-ариліденпохідних характерні синглетом групи =CH при 7.76-7.96 м.ч., що відповідає транс-розташуванню ариліденового залишку, а ароматичні протони проявляються в області 6.90-8.32 м.ч. з характерним розщепленням сигналів.

Для синтезу похідних тіазолу за Ганчем часто використовують тіоаміди, як реакційно-здатні синтони. В своїй роботі ми дослідили в реакціях циклоконденсації з монохлороцтовою кислотою аміди 3-толуїдино-2-ціан-3-тіоксопропанових кислот. Встановлено, що в результаті зазначеної реакції утворюється 4-тіазолідоновий цикл, що підтверджено спектрами ПМР. Так, синтезовані сполуки характерні сигналами метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу. Для 3-(о-толіл)-похідного (2.50) в спектрі ПМР спостерігається характерна AB-система у вигляді дублету дублетів при 4.01 м.ч. (J = 15,2 Гц), що зумовлено магнітною нееквівалентністю протонів метиленової групи в результаті “карбонільного ефекту”. В спектрі ПМР ізомерного 3-(п-толіл)-похідного (2.51) метиленова група проявляється у вигляді класичного синглету при 3.94 м.ч.

Синтезовані 3-толіл-2-метиліден-4-тіазолідони є метиленактивними гетероциклами і легко утворюють 5-ариліденпохідні в умовах реакції Кньовенагеля.

## Схема 3



Утворення 5-ариліденпохідних підтверджено спектрами ПМР. Сигнали ароматичних протонів всіх синтезованих сполук в основному накладаються і спостерігаються в області 7.00-8.00 м.ч. Амідний протон проявляється у вигляді синглету при ~9.00 м.ч. Як і у випадку 5-ариліденроданінів група =CH характерна одним синглетом при 7.20-8.00 м.ч., що обгрунтовує селективне утворення в реакції конденсації виключно Z-ізомеру.

У **третьому розділі** наведені експериментальні результати щодо розробки ефективних методів синтезу 5-ариліден-4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот та їх похідних з метою формування комбінаторних бібліотек біологічно активних сполук.

Нами опрацьовано ефективний підхід до синтезу важкодоступних 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот з різною довжиною вуглецевого ланцюга методом N-алкілювання калійних солей 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіонів монохлорацетатом та β-хлорпропіонатом натрію і γ-бутиролактоном. З метою формування комбінаторних бібліотек ми синтезували хлорангідриди зазначених гетероциклічних кислот.

Схема 4



При взаємодії хлорангідридів 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот з ароматичними, аліциклічними та гетероциклічними амінами одержано серію амідів:

Схема 5



Структура ключових синтезованих 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот та їх амідів підтверджена методом спектроскопії ПМР. Алкільний субституент синтезованих сполук проявляється у сильному магнітному полі у вигляді синглету при 4.30-4.60 м.ч. (n=1), двох триплетів при ~2.60 та ~3.90 м.ч. (n=2) та набору квінтету та двох триплетів при ~1.90, ~2.30 та ~3.70 м.ч. відповідно (n=3). Характеристичним для одержаних речовин є сигнал протону групи =СН, який спостерігається в області ароматичних протонів при ~7.90 м.ч. і є характерним для 5-ариліден-4-тіазолідонів з транс-розміщенням арилметиліденового радикалу по відношенню до тіазолідинового кільця. Пара-хлорзаміщене ароматичне ядро проявляється у вигляді класичного набору двох дублетів з константою спін-спінової взаємодії 7.0-9.0 Гц, яка є характерною для ароматичних протонів. У випадку п-фторпохідних спостерігається набір двох мультиплетів, що пояснюється взаємодією парамагнітних ядер атомів фтору і водню.

З метою синтезу імідів 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алкандикарбонових кислот використано метод алкілювання N-калійних солей відповідних 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіонів арилімідами хлорсукцинатної кислоти в середовищі ДМФА.

Схема 6



Структурно подібні іміди роданінового ряду синтезовані на основі 5-ариліден-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідинілсукцинатних кислот. Встановлено, що при взаємодії зазначених гетероциклічних дикарбонових кислот з тіонілхлоридом в середовищі безводного діоксану основними продуктами реакції є циклічні ангідриди:

Схема 7



Взаємодія роданінілзаміщених циклічних ангідридів з ароматичними амінами реалізується з утворенням суміші ізомерних моноамідів, нетривале нагрівання яких в ацетангідриді в присутності безводного ацетату натрію приводить до утворення циклічних імідів. Ми опрацювали більш оптимальний одностадійний метод синтезу зазначених імідів (метод B), який базується на взаємодії еквімолекулярних кількостей відповідних ангідриду та ароматичного аміну в оцтовій кислоті.

Схема 8

 З метою формування комбінаторних бібліотек для фармакологічних досліджень ми провели апробацію використання циклічних ангідридів в реакціях з амінокислотами. Взаємодія ангідридів з гліцином, β-аланіном, триптофаном в оцтовій кислоті з високими виходами приводить до циклічних імідів з амінокислотними фрагментами в молекулі:

Схема 9



В спектрах ПМР імідів 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алкандикарбонових кислот піролідиндіоновий фрагмент утворює характерну систему ABX ("карбонільний ефект"), що проявляється у вигляді двох дублетів дублетів при ~3,10 м.ч. та ~3,20 м.ч. відповідно та мультиплету при ~5,60 м.ч. Сигнали протону метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу проявляються у вигляді синглету при ~8,00 м.ч., що підтверджує Z-конфігурацію cинтезованих сполук. Слід відзначити, що ариліміди роданін-3-дикарбонових кислот існують у вигляді суміші енантіомерів за рахунок хірального атому вуглецю в положенні 2 піролідиндіонового циклу і використання як вихідної сполуки D,L-аспарагінової кислоти. В спектрі ПМР спостерігається накладання субспектрів двох ізомерів. Так, протони фрагменту СН2СН арилімідів утворюють характерну систему ABX ("карбонільний ефект"), проте в спектрі ПМР спостерігається лише дублет дублетів одного енантіомеру. Решта сигналів накладаються з утворенням мультиплету в області ~3,20-3,35 м.ч. Характеристичними є мультиплети аліфатичної групи СН двох енантіомерів при 5,95 і 6,25 м.ч. Ароматичні протони арилімідів проявляються в області 7,16-9,40 м.ч., в основному, у вигляді мультиплетів за рахунок накладання сигналів ізомерів. Як і у випадку інших 5-ариліденроданінів для синтезованих сполук характеристичним є сигнал групи =СН у вигляді пари синглетів при 7,80 і 7,89 м.ч., що відповідає транс-розташуванню ариліденового залишку. На основі кривої інтегральної інтенсивності співвідношення енантіомерів становить 1:2.

В ІЧ-спектрах сполук 3.43 та 3.44 cпостерігаються валентні коливання νСО при 1792, 1754, 1712, 1685 см-1 та 1787, 1751, 1715, 1693 см-1, νСНаром. при 3032 та 3019 см-1, νСН при 2941 та 2937 см-1, νСSC при 608 та 612 см-1, δСНаром. при 690, 645, 612 та 678, 629 см-1 відповідно.

У **четвертому розділі** наведені експериментальні результати апробації формування комбінаторних бібліотек гетероциклів з тіазолотіопірановим каркасом на основі реакції гетеродієнового синтезу з використанням 5-іліден-3-(R-бензил)-4-тіоксо-2-тіазолідонів (ізороданінів) як гетеродієнофілів.

Для синтезу 3-(R-бензил)-4-тіоксо-2-тіазолідонів використано класичний підхід до синтезу ізороданінів на основі відповідних похідних 2,4-тіазолідиндіону, запропонований Й.Д. Комарицею, С.М. Барановим, А.П. Грищуком. Для формування гетеродієна синтезовано ряд 5-іліденпохідних на основі доступних ароматичних альдегідів, таких як саліциловий, п-фтор- та п-хлорбензальдегіди, та арилфурфуролів, одержаних за реакцією Мейервейна.

###### Схема 10



Як дієнофільний фрагмент у своїх дослідженнях ми використали ряд малеїнімідів, імідів 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти, ангідриди малеїнової та 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти.

Взаємодією малеїнімідів з 5-іліден-3-(R-бензил)-4-тіоксо-2-тіазолідонами в середовищі оцтової кислоти і присутності слідів гідрохінону одержано ряд неописаних в літературі 3-(4-R-бензил)-8-(4-галогенфеніл)-6-арил-2,3,4a,5,6,7,7а,8-октагідропірроло [3’,4’:5,6]тіопірано[2,3-*d*]тіазолтріонів-2,5,7:

###### Схема 11



При використанні в гетеродієновому синтезі як дієнофілів імідів 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти одержано ряд представників оригінальної гетероциклічної системи, а саме 5-(R-бензил)-9-(4-галогенфеніл)-14-арил-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло [9.5.1.02,10.04,8.012,16]гептадецен-4(8)-тріони-6,13,15:

###### Схема 12



Застосування сучасних методів drug design, таких як молекулярне моделювання та комбінаторна хімія, вимагає опрацювання швидких та економних методів одержання регіо-, хемо-, енантіоселективних сполук. Очевидно, що оптимальним є варіант “доміно” реакцій, коли вихідна речовина утворює протягом однієї реакції декілька зв‘язків без необхідності ізолювання інтермедіатів, зміни умов чи додавання реагентів. Для розширення асортименту "доміно" реакцій в синтезі гетероциклічних систем як дієнофіли ми обрали малеїновий ангідрид та ангідрид 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислоти (ендиковий ангідрид). Встановлено, що при взаємодії 5-(2-оксифенілметиліден)-3-(R-бензил)-ізороданінів з ангідридом малеїнової кислоти проходить "доміно" реакція, яка включає гетеродієновий синтез та естерифікацію проміжного продукту, з утворенням 3-(R-бензил)-2,6-діоксо-3,5а,6,11b-тетрагідро-*2H,5H*-хромено[4’,3’:4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5-карбонових кислот. У випадку ендикового ангідриду, на нашу думку, відбувається лише реакція гетеродієнового синтезу. Зазначені перетворення відображено на схемі:

###### Схема 14



Спектри ПМР 3-(4-R-бензил)-8-(4-галогенфеніл)-6-арил-2,3,4a,5,6,7,7а,8-октагідропірроло[3’,4’:5,6]тіопірано[2,3-*d*]тіазолтріонів-2,5,7 (сполуки 4.8-4.12, 4.18, 4.19) характерні сигналами тіопіранового фрагменту у вигляді триплету та двох дублетів при 4.10, 4,40 та 4,70 м.ч., а для 5-(R-бензил)-9-(4-галогенфеніл)-14-арил-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.02,10.04,8.012,16]гептадецен-4(8)-тріонів-6,13,15 (сполуки 4.14-4.17, 4.20) спостерігається складний субспектр борнанового фрагменту у вигляді набору 7 сигналів в області сильного магнітного поля. Проходження "доміно" реакції для сполук 4.18 та 4.19 підтверджено відсутністю сигналу фенольної групи ОН. В той же час сигнал названої групи в спектрі сполуки 4.20 (синглет при 9,40 м.ч.) аргументує проходження виключно реакції гетеродієнового синтезу. В мас-спектрі 4.18 спостерігається молекулярний іон (me/z = 425), що підтверджує проходження реакції гетеродієнового синтезу. В ІЧ-спектрах одержаних гетероциклів спостерігаються валентні коливання νСНаром. 3053-3075 см-1, νС=Саром. при 1489-1597 см-1, νСН при 2918-2982 см-1, νС-N при 1300-1327 см-1, νСOамід при 1600-1658 см-1, νСOімід при 1712-1749 см-1, νСSC при 605-624 см-1, а також деформаційні коливання δСНаром. при 639-745 см-1, δСН2 при 1431-1461 см-1.

У **п'ятому розділі** наведені експериментальні результати щодо віртуального та фармакологічного скринінгу синтезованих сполук з метою пошуку "структури-лідера" та QSAR-2D аналізу для спрямованого синтезу потенційних лікарських засобів.

Для деталізації напрямків фармакологічного скринінгу проведено комп’ютерне прогнозування біологічної активності сполук за допомогою програми PASS C&T. Враховувались фармакологічні активності, ймовірність яких вища 40%. В результатах прогнозування значне місце займають протизапальна дія, інгібуюча дія на циклооксигеназу і 5-ліпооксигеназу, антиартритна, антипіретична, обезболююча активності, що стало обгрунтуванням для вивчення антиексудативної (протизапальної) активності синтезованих сполук. Для відбору структур-кандидатів для фармакологічних досліджень використано параметр Ганча - logP, який характеризує ліпофільність сполук і є одним з критеріїв для потенційних лікарських засобів згідно з "правилами Ліпінського". На основі розрахунків ймовірного значення logP (програма LogP компанії ACDLabs) відібрано 15 сполук (2.1, 2.16, 2.21, 2.23, 2.25, 2.27, 2.31, 2.35, 2,59, 2.43, 3.14, 3.26, 3,41, 3.45, 3,46) з logP≥5.

Дослідження антиексудативної активності синтезованих сполук проводилось на основі формалінової моделі запального набряку лапи білих щурів (наук. співр. І.О. Нєктєгаєв, ЛДМУ ім. Данила Галицького). Для порівняння вивчали антиексудативний ефект відомих протизапальних лікарських засобів – вольтарену, аспірину, бутадіону та ібупрофену в середньотерапевтичних дозах. В результаті фармакологічних досліджень виділено 9 високоактивних сполук, дія яких в експерименті переважає активність еталонних засобів (рис. 1). Серед синтезованих речовин 3-арил-5-(4-фторфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-они проявляють найвищу дію і є практично нетоксичними сполуками (LD50 2.27 – 1500 мг/кг, 2.31 – 1600 мг/кг, 2.35 – 1750 мг/кг, 2.43 – 1250 мг/кг) згідно з класифікацією К.О. Сидорова, тому їх можна розглядати як “структури-лідери” для спрямованого синтезу гетероциклів з протизапальною активністю і поглиблених фармакологічних досліджень.

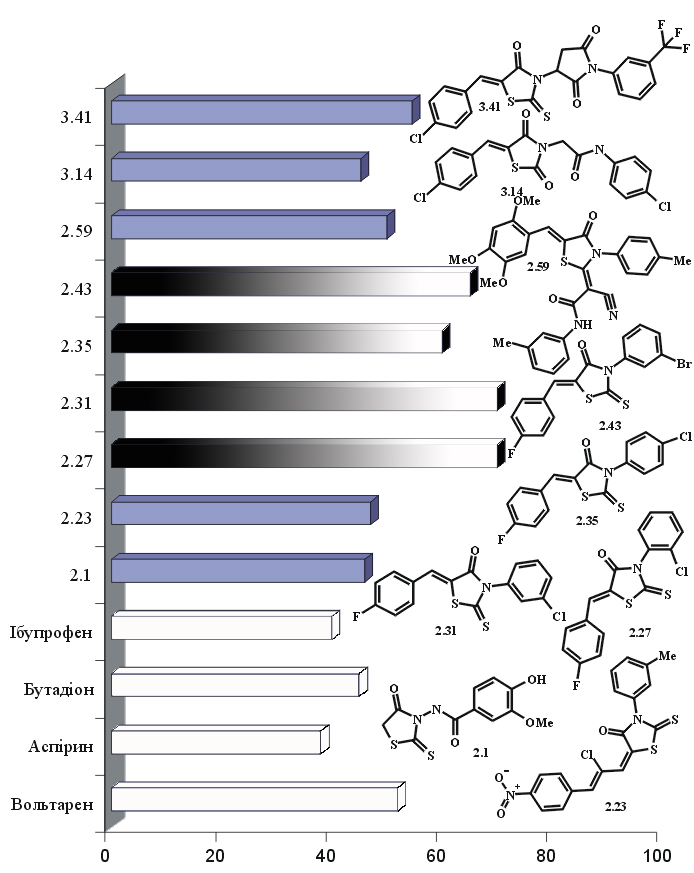


Рис. 1. Антиексудативна активність синтезованих сполук

(показник пригнічення запальної реакції, %).

Для значень показника пригнічення запальної реакції досліджуваних сполук був проведений QSAR-2D аналіз (канд. хім. наук А. Артеменко, ФХІ ім. Богатського) на основі статистичної обробки даних з допомогою методу часткових найменших квадратів (PLS – метод – partial least squares). Використовувалися статистичні параметри, одержані симплексним методом – розбиття молекул на симплекси (тетраатомні фрагменти фіксованої структури, хіральності та симетрії). Прогнозовані величини показника пригнічення запальної реакції згідно PLS-методу наведено в табл. 1. Значення статистичних характеристик методу PLS (R2=0,973, CVR2=0,62) є задовільними (R – коефіцієнт кореляції, нормативний показник 0,92-0,97, CVR – коефіцієнт кореляції, одержаний в результаті перехресної валідації, нормативний показник - 0,62-0,83). В результаті проведеного QSAR-2D встановлено фрагменти молекулярної структури, які позитивно чи негативно впливають на протизапальну активність.

Таблиця 1

QSAR-2D аналіз результатів вивчення антиексудативної активності

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Спо-лука | η,% | ηпр, % | Δ | \* | Фрагменти структури синтезованих сполук, які впливають на протизапальну активність | | | |
| 2.1 | 46,0 | 47,5 | -1,5 | \* | Позитивний вплив | | Негативний вплив | |
| 2.26 | 12,0 | 10,6 | 1,4 | \* | Фрагмент | Вклад | Фрагмент | Вклад |
| 2.21 | 25,0 | 27,0 | -2,0 | \* |  | 8 |  | -10 |
| 2.23 | 47,0 | 40,2 | -5,3 | \* |
| 2.25 | 32,0 | 37,3 | -5,3 | \* |
| 2.27 | 70,0 | 70,6 | -0,6 | \* |  | 9 |  | -6 |
| 2.31 | 70,0 | 66,9 | 3,1 | \* |
| 2.35 | 60,0 | 59,7 | 0,3 | \* |
| 2.43 | 65,0 | 66,9 | -1,9 | \* | \*\*\*\*\*\*\* | \*\*\* |  | -25 |
| 3.36 | 39,7 | 39,3 | 0,4 | \* |
| 3.41 | 54,5 | 55,4 | -0,9 | \* |

η,% - реальний показник пригнічення запальної реакції;

ηпр, % - прогнозоване значення показника пригнічення запальної реакції;

Δ = η - ηпр.

Одержана інформація може бути використана для дизайну та спрямованого синтезу нових похідних тіазолідину з протизапальною активністю. Так, на основі результатів QSAR-2D аналізу змодельовано структуру і синтезовано 3-(3-трифторметилфеніл)-5-(4-фторфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-он. Вивчення антиексудативної активності сполуки підтвердило достовірність QSAR-2D аналізу, показник пригнічення запальної реакції речовини в умовах експерименту становить 55%, що переважає активність еталонів.

З метою пошуку ефективних протимікробних засобів проведено скринінгове дослідження сполук (доц. Р.В. Куцик, Івано-Франківська медична академія) методом дифузії в агар на клінічних ізолятах, які характерні поліантибіотикорезистентністю (*Staphylococcus aureus* – метицилін-чутливий (MSSA) і метицилін-резистентний (MRSA) штами, *Staphylococcus epidermidis* – метицилін-резистентний (MRSE) штам). Виділено 3 високоактивні сполуки 2.49, 4.11 та 4.12, для яких діаметр зон пригнічення росту стафілококів був на рівні еталонів – хлоргексидину та бетадіну (табл. 2).

Таблиця 2

Протимікробна активність сполук 2.49, 4.11, 4.12

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Спо- | Діаметр зон пригнічення росту, мм | | |
| лука | *Staphylococcus aureus*  (MSSA) | *Staphylococcus aureus*  (MRSA) | *Staphylococcus epidermidis*  (MRSE) |
| 2.49 | - | 9,5±0,5 | 7,7±1,8 |
| 4.11 | 11,5±0,5 | 7,8±0,3 | 12,3±0,3 |
| 4.12 | 9,5±0,5 | 9,3±0,3 | 7,3±0,3 |
| Хлоргексидин | 13,5±0,6 | 13,6±0,2 | 14,8±0,3 |
| Бетадін | 8,5±0,2 | 7,9±0,2 | 7,2±0,4 |

Для зазначених сполук проведено поглиблене вивчення протимікробної активності відносно клінічних ізолятів умовно-патогенних мікроорганізмів методом серійних розведень в агарі. В концентрації 100 мкг/мл сполука 4.12 пригнічувала ріст 5 із 17 клінічних штамів стафілококів. Активність сполуки 4.11 виявилася слабшою − спостерігалося пригнічення росту лише 2 штамів стафілококів із 17. Бактерицидної дії зазначених сполук в концентрації 100 мкг/мл відносно стафілококів не виявлено. В концентрації 100 мкг/мл сполука 2.49, яку можна розглядати як "структуру-лідер", пригнічувала ріст 9 протестованих клінічних штамів золотистого стафілокока *Staphylococcus aureus* і 8 штамів коагулазо-негативних стафілококів. Коагулазо-негативні стафілококи проявляють більшу чутливість до сполуки 2.49, оскільки у трьох випадках в концентрації 100 мкг/мл проявлявся бактерицидний ефект. Для 2 штамів коагулазо-негативних стафілококів бактеріостатична дія проявлялася в концентрації 50 мкг/мл. Протимікробна дія сполуки 2.49 проявляється також відносно грам-негативних бактерій. В концентрації 100 мкг/мл спостерігався бактерицидний ефект відносно кишкової палички *E. coli*, цитробактера *Citrobacter freundii*, клебсієли пневмонії *Klebsiella pneumoniae* і 2 штамів (антибіотикочутливого і полірезистентного) синьогнійної палички *Pseudomonas aeruginosa*. Отже 3-(4-бромфеніл)-5-(4-бромфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-он (2.49) проявляє різнопланову антимікробну активність і є перспективним об'єктом для поглиблених досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективні методи одержання і синтезовано 127 нових похідних 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів та споріднених гетероциклічних систем, встановлена їх будова, вивчені фізико-хімічні параметри та біологічна активність. На основі комплексу досліджень кореляції "структура-активність", який включав віртуальний і традиційний фармакологічний скринінг, QSAR-2D аналіз, виділено ряд "сполук-лідерів" з високою антиексудативною та антимікробною активністю для поглиблених досліджень, дизайну та спрямованого синтезу нових біологічно активних похідних тіазолідину.
2. Метод синтезу тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти як вихідної речовини для одержання 3-заміщених роданінів може бути оптимізований шляхом взаємодії CS2 з Na2S в присутності KOH, що значно прискорює процес і збільшує вихід.
3. Встановлено, що реакція гетероциклізації амідів 3-толуїдино-2-ціан-3-тіоксопропанових кислот з монохлороцтовою кислотою проходить з утворенням 4-тіазолідонового циклу, на основі чого запропоновано новий метод синтезу 3-арил-2-метиліден-4-тіазолідонів.
4. Показано, що алкілювання калійних солей 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіонів монохлорацетатом та β-хлорпропіонатом натрію і γ-бутиролактоном є ефективним методом синтезу важкодоступних 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот з різною довжиною алкільного радикалу, що позволяє синтезувати комбінаторну бібліотеку амідів зазначених гетероциклічних кислот на основі відповідних хлорангідридів, одержаних взаємодією гетероциклічних карбонових кислот з SOCl2 в середовищі бензолу.
5. Доведено, що взаємодія 5-ариліден-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідинілсукцинатних кислот з еквімолекулярною кількістю SOCl2 в середовищі безводного діоксану приводить до відповідних циклічних ангідридів, які можуть реагувати з ароматичними амінами та амінокислотами в середовищі оцтової кислоти з утворенням циклічних імідів, існуючих у вигляді суміші енантіомерів. Структурно подібні іміди 2,4-тіазолідиндіонового ряду можуть бути синтезовані алкілюванням калійних солей 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіонів арилімідами хлорсукцинатної кислоти.
6. Встановлено, що 5-іліден-3-(R-бензил)-4-тіоксо-2-тіазолідони в умовах гетеродієнового синтезу з ангідридами та імідами малеїнової і 5-норборнен-2,3-дикарбонової кислот утворюють тіазолотіопіранові системи, в тому числі оригінальні гетероцикли з фрагментами борнану в молекулі. При взаємодії 5-(2-оксифенілметиліден)-3-(R-бензил)-ізороданінів з ангідридом малеїнової кислоти проходить "доміно" реакція, яка включає гетеродієновий синтез та естерифікацію проміжного продукту.
7. На підставі вивчення спектрів ПМР встановлено, що для похідних 4-тіазолідону реакція конденсації з ароматичними альдегідами проходить селективно з утворенням Z-ізомерів.
8. Фармакологічні дослідження, обгрунтовані віртуальним скринінгом, дозволяють виділити 9 “структур-лідерів”, які характеризуються високою антиексудативною активністю в порівнянні з вольтареном, аспірином, бутадіоном та ібупрофеном і є перспективними для поглиблених фармакологічних досліджень. Найвищу антиексудативну активність виявляють 3-арил-5-[(4-фторфеніл)метиліден]-2-тіоксотіазолідин-4-они - практично нетоксичні сполуки, на які одержано позитивне рішення на видачу деклараційного патенту України на винахід.
9. Сформульовано вимоги до структур з протизапальною дією для дизайну та спрямованого синтезу біологічно активних сполук з групи 4-тіазолідонів на основі QSAR-2D аналізу результатів фармакологічного дослідження. Підтверджено достовірність методу синтезом 3-(3-трифторметилфеніл)-5-(4-фторфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-ону, антиексудативна дія якого в експерименті еквівалентна активності вольтарену.
10. На основі вивчення антимікробної активності синтезованих сполук виявлено похідні роданіну і тіазолотіопірану, які проявляють високу активність у відношенні до поліантибіотикорезистентних штамів стафілококу; зокрема 3-(4-бромфеніл)-5-(4-бромфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-он з найбільш вираженим бактерицидним ефектом щодо грам-негативних і грам-позитивних мікроорганізмів запропоновано для поглиблених досліджень.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Роман О.М., Лесик Р.Б., Нєктєгаєв І.О.. Пошук біологічно активних сполук серед арилімідів 5-ариліденроданін-3-дикарбонових кислот // Фармацевтичний журнал. -2002. -№5. -С.47-51. Особистий внесок автора: розробка методу синтезу ангідридів та арилімідів 5-ариліденроданін-3-дикарбонових кислот, інтерпретація спектрів ПМР, обробка результатів віртуального скринінгу.
2. Синтез та протизапальна активність 3-арил-5-ариліден-2-тіоксотіазолідин-4-онів / О.М. Роман, І.О. Нєктєгаєв І.О., В.Я. Горішній, Р.Б. Лесик // Фармацевтичний журнал -2002. -№ 3. -С. 56-59. Особистий внесок автора: синтез та інтерпретація спектральних характеристик 3-арил-5-ариліден-2-тіоксотіазолідин-4-онів.
3. Синтез та протизапальна активність 3-R-5-ариліден-2-тіоксотіазолідин-4-онів / О.М. Роман, І.О. Нєктєгаєв, Р.Б. Лесик, З.Я. Паращук // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Вип. VII. –Запоріжжя, 2001. –С.95-99. Особистий внесок автора: удосконалення методу синтезу тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти, синтез 3-R-5-ариліден-2-тіоксотіазолідин-4-онів на основі гідразиду ванілінової кислоти та толуїдинів, інтерпретація спектрів ПМР.
4. Синтез біологічно активних 3-оксіарилроданінів / Р.Б. Лесик, О.В. Владзімірська, Б.С. Зіменковський, В.Я. Горішній, І.О. Нєктєгаєв, О.М. Роман, О.П. Волос, О.І. Вовк // Вісник наукових досліджень. -1998. -№1-2. -С.21-23. Особистий внесок автора: удосконалення методу синтезу тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти.
5. Search of new anti-inflammatory drugs among the derivatives of thiazolidine / V.J. Horishny, O.V. Vladzimirska, B.S. Zimenkovsky, R.B. Lesyk, O.M. Roman, I.O. Nektegayev // European Journal of Pharmaceutical Sciences. -Vol.4.Suppl. -1996. -S.107. Особистий внесок автора: синтез 5-ариліден-4-тіазолідонів, інтерпретація спектральних характеристик та результатів фармакологічних досліджень.
6. The synthesis of biologically active mono- and bicyclic derivatives of thiazolidine / V. Horishny, O. Vladzimirska, A. Horishnya, I. Demchuk, О. Roman // Scientia Pharmaceutica. –1997. -№1-2. –S.91. Особистий внесок автора: синтез 5-ариліден-4-тіазолідонів, інтерпретація спектральних характеристик та результатів фармакологічних досліджень.
7. Roman O., Lesyk R. New thiazolidones-4 as the potential NSAIDs and choleretics // 2nd International Conference of PhD students. Section proceedings. Medical Science. -1999. -P.55-56. Особистий внесок автора: синтез 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів, обгрунтування кореляції між структурою та протизапальною активністю сполук.
8. Синтез потенційних протизапальних, антипіретичних і анальгетичних засобів, похідних тіазолідину / В.Я. Горішній, О.В. Владзімірська, Р.Б. Лесик, І.О. Нектегаєв, О.М. Роман, Ю.Б. Телепко // Тези доповідей XVIІ Української конференції з органічної хімії. –Харків, -1995. -С.630. Особистий внесок автора: синтез 3-арилроданінів та їх 5-ариліденпохідних.
9. Синтез биологически активных 3-арилроданинов / Е.В. Владзимирская, В.Я. Горишний, Р.Б. Лесык, А.М. Роман, И.А. Нектегаев // Тезисы докладов XIX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы. -Казань, 1995. –С.137. Особистий внесок автора: оптимізація методів синтезу 3-арилроданінів та їх 5-ариліденпохідних.
10. Синтез і протизапальні властивості 3-заміщених 2-тіотіазолідону-4 на основі ароматичних амінів та гідразидів ароматичних кислот / В.Я. Горішній, О.В. Владзімірська, Б.С. Зіменковський, О.М. Роман, І.О. Нєктєгаєв, О.Р. Піняжко // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю УФА. –Харків, 1996. –С.30-31. Особистий внесок автора: синтез похідних 2-тіотіазолідону на основі ароматичних амінів та гідразидів ароматичних кислот, інтерпретація спектральних характеристик.
11. Синтез та антиексудативна активність похідних тіазолідону-4 на основі ароматичних амінів / В.Я. Горішній, І.Л. Демчук, О.М. Роман, Р.Б. Лесик, І.О. Нектегаєв // Тези доповідей Української конференції “Хімія азотовмісних гетероциклів (ХАГ-97)”. –Харків, 1997. -С.195. Особистий внесок автора: синтез 5-ариліден-4-тіазолідонів, інтерпретація спектральних характеристик та результатів фармакологічних досліджень.
12. Синтез и биологическая активность производных 2,4-диоксотиазолидин-3- и 5-карбоновых кислот / Р.Б. Лесык, Б.С. Зименковский, И.Н. Лозинский, С.М. Голота, Н.Я. Троцько, И.И. Соронович, А.М. Роман, М.М. Козловский, И.А. Нектегаев // Материалы І Международной Конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» –М., 2001. –Т.2. –С.185. Особистий внесок автора: розробка методів синтезу та перетворень 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот з різною довжиною вуглеводневого радикалу.
13. Роман О.М., Лесик Р.Б. 5-Ариліден-4-тіазолідон-3-алканкарбонові кислоти як потенційні біологічно активні сполуки // IV Регіональна конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. –Дніпропетровськ, 2002. -С.43. Особистий внесок автора: розробка підходу до синтезу 5-ариліден-4-тіазолідон-3-алканкарбонових та дикарбонових кислот та методів їх хімічної модифікації, інтерпретація спектральних характеристик.
14. Исследование закономерностей корреляции "структура – биологическая активность" среди производных тиазолидина / Р.Б. Лесык, Б.С. Зименковский, Н.Е. Штойко, А.М. Роман, Г.В. Казьмирчук // The International Symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V. Kirsanov. Abstracts. –Kyiv, 2002. –P.88. Особистий внесок автора: синтез сполук з протизапальною активністю, інтерпретація результатів віртуального та фармакологічного скринінгу.

**Роман О.М.** Синтез, перетворення та властивості 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів. –Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2003.

Дисертація присвячена пошуку нових біологічно активних сполук з групи 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів та їх похідних з використанням методології традиційного органічного синтезу, віртуального та фармакологічного скринінгу і QSAR-2D аналізу.

Оптимізовано метод синтезу 5-ариліден-3-R-2-тіоксотіазолідин-4-онів. Запропоновано новий метод синтезу 3-арил-2-метиліден-4-тіазолідонів на основі амідів ціаноцтової кислоти, встановлено реакційну здатність їх метиленової групи в положенні 5 і одержано ряд 5-ариліденпохідних.

Запропоновано метод синтезу 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот з різною довжиною алкільного радикалу та синтезовано комбінаторну бібліотеку амідів зазначених гетероциклічних кислот. Розроблено оптимальний підхід до синтезу імідів 5-ариліден-4-тіазолідон-3-алкандикарбонових кислот з арильними та амінокислотними фрагментами в молекулах.

Синтезовано ряд нових тіазолотіопіранів на основі реакції гетеродієнового синтезу, одержано неописані в літературі конденсовані гетероциклічні системи з фрагментом борнану в молекулі та запропоновано новий варіант ”доміно” реакції для 5-ариліденізороданінів.

Структура синтезованих сполук підтверджена методами ІЧ-, мас- та ПМР-спектроскопії.

На основі фармакологічних досліджень, обгрунтованих віртуальним скринінгом, виділено групу “структур-лідерів”, які характерні високою антиексудативною активністю і є практично нетоксичними сполуками. Проведено QSAR-2D аналіз результатів фармакологічного дослідження, на основі якого сформульовано вимоги до структур з протизапальною дією для дизайну та цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук з групи 4-тіазолідонів. Підтверджено достовірність методу. На основі вивчення антимікробної активності синтезованих сполук виявлено похідні роданіну і тіазолотіопірану, яким характерна висока активність у відношенні до поліантибіотикорезистентних штамів стафілококу.

**Ключові слова:** синтез, 3,5-дизаміщені 4-тіазолідони, тіазолотіопірани, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження.

**Роман А.М.** Синтез, превращение и свойства 3,5-дизамещенных 4-тиазолидонов. –Рукопись.

Диссертация на соискание степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Львовский государственный медицинский университет имени Данила Галицкого, Министерство здравоохранения Украины, Львов. 2003.

Диссертация посвящена поиску новых биологически активных соединений из группы 3,5-дизамещенных 4-тиазолидонов и их производных с использованием методологии традиционного органического синтеза, виртуального и фармакологического скрининга, QSAR-2D анализа.

Оптимизирован метод синтеза 3-R-тиоксотиазолидин-4-онов на стадии получения тиокарбонил-бис-тиогликолевой кислоты. Синтезировано комбинаторную библиотеку 5-арилиден-3-R-2-тиоксотиазолидин-4-онов.

Изучено протекание реакции гетероциклизации амидов 3-толуидино-2-циан-3-тиоксопропановых кислот с монохлоруксусной кислотой в 4-тиазолидоновый цикл и предложен новый метод синтеза 3-арил-2-метилиден-4-тиазолидонов. Для указанных гетероциклов обнаружена реакционная способность метиленовой группы в положении 5 тиазолидинового цикла в реакции конденсации из ароматическими альдегидами, на основе которых получено ряд неописанных в литературе 5-арилиденпроизводных.

Предложен эффективный метод синтеза труднодоступных 5-арилиден-2,4-тиазолидиндион-3-алканкарбоновых кислот с различной длиной алкильного радикала. Синтезированы хлорангидриды указанных гетероциклических карбоновых кислот, которые использованы в реакциях с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами для формирования комбинаторной библиотеки амидов.

Разработан метод синтеза циклических ангидридов 5-арилиден-2-тиоксо-4-тиазолидон-3-алкандикарбоновых кислот, на основе которых получены циклические имиды с арильными и аминокислотными фрагментами в молекулах. Синтезированы структурно родственные имиды 2,4-тиазолидиндионового ряда методом алкилирования калийных солей 5-арилиден-2,4-тиазолидиндионов имидами хлорянтарной кислоты.

Синтезирован ряд 3-(4-R-бензил)-8-(4-галогенфенил)-6-арил-2,3,4a,5,6,7,7а,8-октагидропирроло[3’,4’:5,6]тиопирано[2,3-*d*]тиазолтрионов-2,5,7 в условиях реакции гетеродиенового синтеза на основе 3-(R-бензил)-4-тиоксо-2-тиазолидонов и малеинимидов. При использовании в качестве диенофильного компонента имидов 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты получены представители оригинальной поликонденсированной гетероциклической системы - 5-(R-бензил)-9-(4-галогенфенил)-14-арил-3,7-дитиа-5,14-диазапентацикло[9.5.1.02,10.04,8.012,16]гептадецен-4(8)-трионы-6,13,15. Предложен новый вариант ”домино” реакции для 5-арилиденизороданинов с оксигруппой в положении 2 арилиденового остатка. При взаимодейстии указанных гетероциклов с малеиновым ангидридом проходит двухкомпонентная каскадная реакция, состоящая из гетеродиенового синтеза и ацилирования, с образованием 3-(R-бензил)-2,6-диоксо-3,5а,6,11b-тетрагидро-*2H,5H*-хромено[4’,3’:4,5]тиопирано[2,3-*d*]тиазол-5-карбоновых кислот.

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

Для планирования фармакологических исследований проведен виртуальный скрининг с использованием современных компьютерных программ PASS C&T и LogP (компания ACDLabs). Обосновано исследование противовоспалительной активности синтезированных соединений. На основе фармакологического скрининга с использованием формалиновой модели воспаления выделено группу из 9 соединений, которые характеризуются высокой антиэксудативной активностью в сравнении с эталонными лекарственными средствами (вольтареном, бутадионом, аспирином, ибупрофеном). Синтезированные 3-арил-5-(4-фторфенил)метилиден-2-тиоксотиазолидин-4-оны проявляют наиболее высокое действие и являются практически нетоксическими соединениями (LD50 1250 - 1750 мг/кг), поэтому их можно рассматривать как “соединения-лидеры” для целенаправленного синтеза противовопалительных средств и углубленных фармакологических исследований. Проведен QSAR-2D анализ результатов фармакологичеких исследований, на основе которого сформулированы требования к структурам с противовоспалительным действием для дизайна и целенаправленного синтеза биологически активных соединений с группы 4-тиазолидонов, что подтверждается синтезом 3-(3-трифторметилфенил)-5-(4-фторфенил)метилиден-2-тиоксотиазолидин-4-она и определением его высокой антиэксудативной активности по сравнению с эталонными средствами.

На основе изучения антимикробной активности синтезированных соединений виявлено производные роданина и тиазолотиопирана, которым свойственна высокая активность в отношении полиантибиотикорезистентных штамов стафилокока (*Staphylococcus aureus* – метициллин-чуствительный (MSSA) и метициллин-резистентный (MRSA) штаммы, *Staphylococcus epidermidis* – метициллин-резистентный (MRSE) штамм). Среди указанных соединений 3-(4-бромфенил)-5-(4-бромфенил)метилиден-2-тиоксотиазолидин-4-он, проявляющий наиболее выраженный бактерицидный эффект относительно грамм-отрицательных и грамм-положительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* (9 клинических и 8 коагулазо-отрицательных штаммов), *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginos* (антибиотикочуствительный и полирезистентный штаммы) в концентрациях 50-100 мкг/мл, предложен для углубленных исследований.

**Ключевые слова:** синтез, 3,5-дизамещенные 4-тиазолидоны, тиазолотиопираны, спектральные характеристики, фармакологические исследования.

**Roman О.М.** Synthesis, transformation and properties of 3,5-disubstituted 4-thiazolidones. –Manuscript.

The dissertation for candidate's degree in pharmaceutical sciences in the speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. Danylo Halytsky Lviv State Medical University, Ministry of public health of Ukraine, Lviv. 2003.

The dissertation is dedicated to search of new biological active 3,5-disubstituted 4-thiazolidones and their derivatives using a methodology of traditional organic synthesis, virtual and pharmacological screening as well as QSAR 2D analysis.

The synthesis method of 5-arylidene-3-R-2-thioxothiazolidine-4-one was optimized and was obtained their combinatorial library. A new synthesis method of 3-aryl-2-methylidene-4-thiazolidones basing on amides of cyanacetic acid and was determined a sufficient reactivity of their methylene group in 5 position. Also was synthesized a row of their 5-arylidene derivative.

The method of synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinedione-3-alkancarboxylic acids with different length of alkyl radical was proposed and combinatorial library of amides of mentioned heterocyclic acids was synthesized. An optimal approach to synthesis of imides of 5-arylidene-4-thiazolidone-3-alkandicarboxylic acids with aryl and amino acid fragments in molecules was worked out.

Following reaction of heterodiene synthesis were synthesized series of new thiazolothiopyranes. Were obtained undescribed in literature fused heterocyclic systems with bornan fragment in molecule and proposed a new variant of "domino" reaction for 5-arylideneisorhodanines.

The structure of synthesized compounds was confirmed by IR, mass and NMR spectra.

On the basis of pharmacological studies, grounded by virtual screening, was chosen a group of lead-compound which are characterized by high antiexudative activity and non-toxic. Was conducted the QSAR 2D analysis of pharmacological research, following which were formulated requirements to structures with antiinflammatory activity to design and purposeful synthesis of biological active compounds from 4-thiazolidone group. The trustworthiness was confirmed. On the basis of antimicrobial action studies of synthesized compounds some rhodanine and thiazolothiopyrane derivatives were selected, which possessed high activity against antibiotic resistant clinical strains of *Staphylococcus*.

**Key words:** synthesis, 3,5-disubstituted 4-thiazolidones, thiazolothiopyranes, spectral characteristics, pharmacological research.

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