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

|  |
| --- |
| МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ  НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ |

**ВЛАСЕНКО ЮРІЙ ДМИТРОВИЧ**

##### *УДК 54.057:547.732.7:547.734:547.735*

**СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА**

**БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3,5-ДІАМІНОТІОФЕНІВ З ЕЛЕКТРОНО­ДЕФІ­ЦИТ­НИМИ ЗАМІСНИКАМИ**

**В ПОЛОЖЕННЯХ 2 ТА 4**

15.00.02 - фармацевтична хімія і фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків - 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії

Національного фармацевтичного університету

Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор

**КОВАЛЕНКО Сергій Миколайович**

Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри управління якістю

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

**БОЛОТОВ Валерій Васильович**

Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри аналітичної хімії

доктор фармацевтичних наук, професор

**ДЕМЧЕНКО Анатолій Михайлович**

Чернігівський педагогічний університет, професор кафедри хімії

Захист відбудеться “30” травня 2008 року о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “26” квітня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

професор МАЛОШТАН Л.М.

**Актуальність теми.** Пошук нових біологічно активних речовин серед сполук синтетичного походження є важливим напрямком органічної та фармацевтичної хімії.

Ми зупинили свою увагу на похідних 3,5-діаміно­тіофенів (3,5-ДАТ), які на сьогодні є маловивченими як з хімічної, так і фармацевтичної точок зору, так як добре відомо, що тіофенвмістні лікарські засоби широко використовуються в медичній практиці, наприклад: цефокситин (антибіотик цефалоспоринового ряду), бітіодин (протикашльовий засіб), кетотифен (антигістамінний засіб), пірантел (протигельмінтний), артрикаїн (місцево знеболюючий) та інші. Крім того, похідні тіофену знайшли також практичне застосування в агрохімії, в лакофарбовій промисловості, а також як хімічні та фармацевтичні інтермедіати.

Таким чином, розробка нових методів синтезу похідних 3,5-ДАТ, дослідження їх реакційної здатності, вивчення фізико-хімічних і фармакологічних властивостей сполук цього ряду та створення на їх основі нових лікарських засобів є вельми актуальним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження” (номер державної реєстрації 0103 U 000475).

**Мета і завдання досліджень.** Метою роботи є розробка методів синтезу нових похідних 3,5-діамінотіофенів та цілеспрямований пошук речовин з анальгетичною, протизапальною, антимікробною та гіполіпідемічною активністю серед сполук зазначеного ряду.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні задачі:

1. розробити препаративну методику та здійснити синтез систематичного ряду заміщених 3,5-діамінотіофенів;
2. дослідити структуру проміжних продуктів синтезу – солей N,S-ацеталь­кетенів та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU);
3. вивчити взаємодію 3,5-діамінотіофенів з ангідридами кислот та нітрозуючими реагентами;
4. провести проектування та здійснити синтез комбінаторної бібліотеки 3,5-діаміно­тіофенів;
5. довести за допомогою інструментальних методів (ІЧ-, УФ/Вид-, ЯМР 1Н-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії, рентгеноструктурного аналізу) хімічну будову синтезованих сполук;
6. здійснити комп’ютерне прогнозування фармакологічної дії синтезованих сполук за допомогою програмного пакету PASS;
7. провести фармакологічний скринінг синтезованих речовин та визначити перспективну сполуку для поглибленого дослідження;
8. розробити АНД на найбільш перспективну сполуку.

*Об'єкт дослідження* - синтетичні похідні 3,5-діамінотіофенів.

*Предмет дослідження* – методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості 3,5-діамінотіофенів та продуктів їх перетворень; прогнозування біологічної дії; біологічна активність синтезованих сполук.

*Методи дослідження* – органічний синтез, фізико-хімічні методи (тонкошарова хроматографія, елементний аналіз, ІЧ-, УФ/Вид-, ЯМР 1Н-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії, рентгеноструктурний аналіз); віртуальний скринінг, фармакологічний скринінг, статистичні методи обробки даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблено та удосконалено препаративні методи синтезу заміщених 3,5-діамінотіофенів з електроно­дефіцитними замісниками в положеннях 2 та 4, що суттєво розширює можливості цілеспрямованого органічного синтезу БАР зазначеного класу.

Вперше отримані та описані солі N,S-ацеталькетенів та DBU, які можуть бути використані як вихідні сполуки для препаративного синтезу сірковмісних гетероциклів.

У результаті проведених досліджень синтезовано 326 сполук серед яких 280 не описані у літературі. Будову отриманих сполук підтверджено даними ІЧ-, УФ-, ЯМР 1Н-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та рентгено­структурним аналізом.

Вперше досліджена структура солей N,S-ацеталькетенів та DBU.

Вперше вивчена взаємодія заміщених 3,5-діамінотіофенів з нітрозуючими реагентами та синтезовані 2-нітро-3-амінотіофени.

За допомогою комп’ютерної програми PASS проведено віртуальний скринінг комбінаторних бібліотек похідних 3,5-діамінотіофенів та встановлено пріоритетні напрямки проведення біологічних досліджень, що дозволило спланувати та провести біологічний скринінг.

Вперше одержано експериментальні дані про анальгетичну, протизапальну, антимікробну, гіпохолестеринемічну активності та гостру токсичність синтезованих речовин.

Новизну досліджень підтверджено поданням заявки на винахід „Спосіб одержання заміщених 2-ароїл-3-аміно-5-ариламінотіофенів“ Черних В.П., Коваленко С.М., Власенко Ю.Д., Пархоменко О.О. № а200713300 від 29.11.2007.

**Практичне значення отриманих результатів.** Вперше розроблено „one-pot“ (однореакторну) технологію синтезу 3,5-діамінотіофенів шляхом взаємодії заміщених ацетонітрилів, арилізотіоціанатів та фенацилбромідів за умов основного каталізу та гомогенного середовища.

Здійснено проектування комбінаторної бібліотеки 3,5-діамінотіофенів та однореакторним методом синтезу одержано 296 сполук.

За результатами фармакологічного скринінгу синтезованих сполук знайдено найбільш перспективну біологічно активну речовину – 2-(4-метил­бензоїл)-3-аміно-4-ціано-5-(3’-метоксифеніламіно)-тіофен та для неї розроблена аналітична нормативна документація (АНД).

Нові методи синтезу та результати вивчення фізико-хімічних і фармакологічних досліджень впроваджено в науково-дослідну роботу кафедри хімії Чернігівського педагогічного університету імені Т.Г.Шевченко, кафедри фарма­цев­тичної хімії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачовського, кафедри неорганічної та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** В наукових працях, що опубліковані із співавторами Коваленком С.М., Пархоменком О.О., Гриценком І.С., Гращенковой С.А., Яковлєвою Л.В., Коноваловою І.С., Баумером В.М., Шишкіним О.В. та Шишкіною С.В. особисто автором виконані:

* пошук та аналіз літературних джерел з методів синтезу та біологічної дії похідних амінотіофенів;
* планування та виконання синтетичної частини роботи;
* розробка методик синтезу та одержання заміщених 3,5-діамінотіофенів, 2-нітро-3,5-діамінотіофенів та тієно[3,4-d]піримідин-4-онів;
* синтез комбінаторних бібліотек заміщених 3,5-діамінотіофенів;
* обробка результатів синтетичних, фізико-хімічних, біологічних досліджень та комп’ютерних розрахунків; систематизація, аналіз даних і оформлення результатів.

Автор висловлює подяку чл.-кор. НАН України, д.ф.н., д.х.н., проф. Черниху В.П., д.х.н., проф. Коваленку С.М. за надання можливостей проведення нау­кових досліджень на сучасному рівні, Пархоменко О.О. за співпрацю та обговорення літературного огляду, д.х.н. Шишкіну О.В. та Шишкіній С.В. за проведення РСА, д.ф.н., проф. Яковлєвої Л.В., к.б.н. Шаповал О.М., Гращенковій С.А за про­ведення біологічних досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи викладено на: VІ Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2005), на конференції присвяченій 120-річчю Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова (Харків, 2006), на ХХІ Українській конференції з органічної хімії (Чернігів, 2007), на X конференції “Молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України” (Одеса, 2007) та на VII Международной научно-практической конференции „Студенческая медицин­ская наука ХХI века“ (Витебск, 2007).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковані в 5 статтях та 5 тезах доповідей.

**Структура дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, п’яти розділів, загальних висновків, списку літературних джерел та додатків. Загальний об’єм дисертації складає 138 сторінок. Робота ілюстрована 43 схемами, 23 рисунками та 16 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 134 найменування.

Перший розділ містить огляд літературних джерел щодо синтезу та біологічної активності амінотіофенів. Другий розділ присвячено вивченню взаємодії арилсульфонілацетонітрилів, ізотіоціанатів та фенацилбромідів в умовах основного каталізу, вивченню можливості отримання заміщених 3,5-діамінотіофенів з різними замісниками в положеннях 2 та 4, а також дослідженню реакційної здатності 3,5-діамінотіофенів. В третьому розділі описується проектування та синтез комбінаторної бібліотеки 3,5-діаміно­тіофенів. Комп’ютерне прогнозування та вивчення біологічної активності синтезованих сполук наведено у розділі 4. П’ятий розділ вміщує в собі АНД на активну сполуку. У додатках наводяться дані про вихід та фізико-хімічні та спектральні характеристики 3,5-діамінотіофенів, що входять до складу комбінаторної бібліотеки, таблиці результатів дослідження антимікробної активності 3,5-діамінотіофенів, проект АНД на субстанцію 2-(4-метилбензоїл)-3-аміно-4-ціано-5-(3’-метоксифеніламіно)-тіофен.

#### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. **Синтез та реакційна здатність 3,5-діамінотіофенів**
   1. **Синтез 3,5-діамінотіофенів**

Широкий спектр біологічної активності похідних тіофену обумовив зрослий інтерес до розробки нових методів синтезу цього ряду сполук. Більшість зазначених методик мають обмежене використання, тому практичного значення набуває реакція циклізації нітрилів, яка у поєднанні з комбінаторними технологіями дозволяє швидко отримувати велику кількість нових сполук.

Як основу для розробки препаративної методики отримання 3,5-ДАТ з різними замісниками в положеннях 2, 4, 5 була обрана конденсація Торпа.

Першим етапом отримання 3,5-ДАТ було проведення конденсації арил(алкіл)сульфонілацетонітрилу (**1**) з арилізотіоціанатом (**2**). Реакція проходила при температурі 50оС впродовж 2 годин при перемішуванні в метанольному розчині лугу (схема 1).

Схема 1



В результаті реакції було отримано N,S-ацеталькетен (**4**), який виділяли розведенням водою після підкислення реакційного середовища. Необхідність додавання кислоти була обумовлена доброю розчинністю N,S-ацеталькетену у лужному розчині метанолу за рахунок можливості солеутворення (**3**). Очищення продукту проводили кристалізацією з метанолу.

При проведенні зазначеної реакції з використанням органічної основи (1,8-діаза­біцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU)) утворювався осад, ще до підкислення реакційного середовища. Нами було висловлено припущення, що отриманий продукт має будову солі N,S-ацеталькетену та DBU (**5**). Проведений РСА аналіз показав, майже однакові довжини зв’язків N(3)-C(23) та N(4)-C(23) (1.309(2)Å та 1.308(2)Å, відповідно) в катіоні DBU, які практично є вирівняними та змінені в порівнянні з їх середніми значеннями 1.355 Å та 1.279 Å, відповідно (рис. 1). Катіон та аніон пов’язані між собою сильним міжмолекулярним водневим зв’язком N(4)-H(4N)…S(2)’ (x, 1+y, z) H…S 2.41 Å N-H…S 160°. Крім того, в кристалі виявлено також слабкий міжмолекулярний водневий зв’язок C(26)-H(26a)…S(2)’ (1-x, 1-y, 1-z) H…S 2.89 Å C-H…S 131° та скорочений міжмолекулярний контакт H(25a)…C(6)’ (x, 1+y, z) 2.81 Å (2.87 Å). Таким чином, з впевненістю можна говорити про протонування DBU за атомом N4, та розподілом позитивного заряду, який утворився внаслідок протонування, між двома атомами азоту.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Рис. 1. Будова солі N,S-ацеталькетену та DBU **5** | |

Дослідження можливості використання для синтезу 3,5-ДАТ різних основ – натрію або калію гідроксиду в спиртовому середовищі, калію або натрію алкоголяту, DBU, триетиламіну, показали, що найвищі виходи кінцевого продукту були отримані при використанні метилату натрію та DBU (39,5 та 43,4% відповідно), дещо нижчі при використанні натрія гідроксиду в метанолі (32,9%). За урахуванням вартості реагентів, а також зручність використання, при розробки препаративного методу перевага була віддана використанню метанольних розчинів натрію або калію гідроксидів.

На другому етапі синтезу 3,5-ДАТ проводили взаємодію N,S-ацеталь­кетену (**4**) з фенацилгалогенідом (**6**) (схема 1). Виділення N,S-ацеталькетену (**4**) в чистому вигляді не було обов’язковим для проведення алкілування. Зазначена реакція проходила при введенні фенацилброміду (**6**) безпосередньо в реакційну суміш, яка була отримана на першому етапі. Для прискорення перебігу реакції суміш нагрівали до температури 50 – 70оС. В більшості випадків спостерігалось випадіння осаду, який являє собою суміш кінцевого 3,5-ДАТ (**8**), а також нециклізованого напівпродукту (**7**). При спробі виділити чисту речовину з осаду, що випав, отримали 3,5-ДАТ (**8**) з виходом 10 %.

Подальша циклізація проходила під час обробки інтермедіату (**7**) надлишком лугу, який складав 20 – 50% від еквімолярного співвідношення. При додаванні лугу з надлишком понад 50% виходи кінцевого продукту були значно меншими. Продукт реакції (**8**) у вигляді коричневої ґумоподібної сполуки виділяли після нейтралізації реакційного середовища оцтовою кислотою та розведення водою. Очистку отриманого 3,5-ДАТ (**8**) здійснювали кристалізацією з розчину метанол – ДМФА в співвідношенні 5 : 1. У тих випадках, коли не відбувалась кристалізація, замість метанолу використовували *і*-пропанол.

За розробленою нами препаративною методикою синтезу 3,5-ДАТ (**8**) наведені вище стадії проводились послідовно без виділення проміжних продуктів в одному реакторі („one-pot“ технологія).

Будова отриманих 3,5-ДАТ (**8**) була доведена фізичними та спектральними методами.

Сигнали ароматичних протонів різної інтенсивності та мультиплетності арилсульфонових похідних 3,5-ДАТ спостерігаються в межах 6,9 – 8,6 м.ч. Сигнали протонів кільця, що має сульфонільну групу, мають тенденцію на зсув в більш слабке поле і, навпаки, протони фенацильного залишку реєструють в межах 6,8 – 7,4 м.ч. Атом водню вторинної аміногрупи має вигляд синглету та реєструється в межах 9,3 – 9,6 м.ч. Сульфонільна та карбонільна групи, як сильні акцептори, мають великий вплив на протони первинної аміногрупи, що знаходяться до них в орто-положенні. Ймовірним є припущення, що в розчині атоми водню аміногрупи можуть утворювати водневі зв’язки з атомом кисню карбонільної та сульфонільної груп, оскільки сигнал протонів первинної аміногрупи розширений та знаходиться в межах 7,6 – 8,3 м.ч., де перекривається з мультиплетом ароматичних протонів.

Для більш надійного підтвердження структури 3,5-ДАТ (**8**) було проведено мас-спектрометричне дослідження. В результаті аналізу був виявлений пік молекулярного іону, який відповідав структурі 3,5-ДАТ (**8**).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Рис. 2. Будова 2-бензоїл-3-аміно-4-фенілульфоніл-5-(3.5-діметилфеніламіно)-тіофену (**9**) | |

На прикладі 3,5-ДАТ (**9**) було проведено РСА, що остаточно підтвердив структуру досліджуваного класу сполук (рис. 2).

* 1. **Синтез похідних 3,5-діамінотіофенів заміщених в положенні 2 та 4**

Наявність трьох можливих точок рандомізації структури R1, R2 та R3 в молекулі 3,5-ДАТ (**8**) збільшує можливість отримання систематичних рядів похідних. Так, було проведено ряд експериментів, щодо можливості введення в молекулу 3,5-ДАТ різних замісників в положення 2 та 4.

Для введення замісника в положення 2 на стадії алкілування N,S-ацет­аль­кетену (**3**) було використано такі метиленактивні сполуки, як хлор­ацетонітрил, хлороцтова кислота та її естер, диметилацеталь хлорацетальдегіду, діетилброммалонат (схема 2).

Схема 2



Відомо, що електроно-акцепторні властивості зменшується в ряду CN > COOR > COOH > CONR. Тому цілком вірним є припущення, що метилактивна група буде найактивніше реагувати з утворенням тіофенового циклу. Але при проведенні дослідження в спиртовому середовищі з надлишком метилату натрію 2-ціано-3,5-ДАТ (**11**) не був отриманий. Реакція зупинялась на стадії алкілування N,S-ацеталькетену (**10**), без циклізації. Неефективною була спроба циклізації отриманого N,S-ацеталькетену надлишком основи в спиртовому середовищі.

Використання етилового естеру хлороцтової кислоти за умови проведення реакції в середовищі метанолу в присутності метилату натрію при кімнатній температурі, привело до утворення циклічного продукту (**14**). Але внаслідок переестерифікації був отриманий метиловий естер в положенні 2. Алкілування при більш високій температурі (температура 50ºС) не приводило до циклізації продукту. Ймовірно, що при підвищеній температурі відбулось омилення естеру хлороцтової кислоти. Хлороцтова кислота, що має меншу електрон-акцепторну активність, проявляє слабкі метиленактивні властивості, що не дає змогу циклізуватися продукту. Це було підтверджено взаємодією хлороцтової кислоти з акрилонітрилом, де в результаті реакції був отриманий алкілований нециклічний N,S-ацет­алькетен (**12**).

Складність, що виникла при отриманні етилового естеру (**13**), яку описано вище, може бути нівельована використанням абсолютного етанолу або діетилброммалонату як вихідної сполуки.

Електроно­донорні метоксигрупи в молекулі диметилацеталь хлорацет­альдегіду, призводить до зниження часткового позитивного заряду на атомі вуглецю зв’язаному з хлором, що в свою чергу робить неможливим нуклеофільну атаку тіольної групи N,S-ацеталькетену та неможливість утворення алкілованого продукту (**15**).

Для введення замісника в положення 4 3,5-ДАТ (**8**), була оцінена можливість взаємодії різних заміщених нітрилів з арилізотіоціанатами. Для цього, крім арилсульфонілацетонітрилів, використано алкілсульфоніл­ацето­нітрили, малоно­ди­нітрил, амід та естер ціанооцтової кислоти та арил­ацето­нітрил (схема 3).



Схема 3

Використання як вихідних сполук малонодинітрилу не вимагало зміни умов синтезу, що застосовували в реакції з арилсульфонілацетонітрилами. Результатом синтезу було отримання 4-ціано-3,5-ДАТ (**18**).

Отримання 4-амінокарбоніл-3,5-ДАТ (**20**) з ціаноацетаміду при температурі 50 – 70ºС з 1,2 еквівалентами лугу не було ефективним. Виходи кінцевих тіофенів не перевищували 20 – 30%, іноді проходило повне осмолення продуктів. Саме тому застосували м’які умови проведення реакції конденсації (температура не перевищувала 50ºС з 20% надлишком лугу). Реакцію алкілування починали при температурі 30 – 40ºС, після чого температуру зменшували до кімнатної. Реакція проходила швидко і закінчувалась за 20 – 30 хвилин, після чого додавали надлишок лугу для повної циклізації.

Такі ж саме умови були використані для отримання 4-алкілсульфоніл- 3-аміно­тіофенів (**17**).

Заміщені ціаноацетаміди реагували з утворенням 4-(R)-аміно­карбоніл-3,5-ДАТ.

Отримання 4-карбометокси-3,5-ДАТ (**21**) потребувало змін умов синтезу, а саме, реакцію проводили при нагріванні до 50ºС впродовж 5 – 10 хвилин в метилаті натрію. Для очищення продуктів **21** застосовували перекристалізацію з *і*-пропанолу. При проведенні синтезу з нагрівом понад 50ºС відбувалось осмолення кінцевого продукту, використання водного метанолу, призводило до омилення естеру з утворенням солі 4-карбокси-3,5-ДАТ (**19**).

Спроба отримати ряд 4-арил-3,5-ДАТ (**23**) з арилацетонітрилів (**22**) була невдалою – кінцевий продукт був ідентифікований як сполука (**24**) (схема 4). Можливий перебіг синтезу може бути таким, як зображено на схемі 4; що обумовлено більшою реакційною здатністю алкокси-іону в порівнянні з активністю метиленактивної групи арилацетонітрилів (**22**).

Схема 4



* 1. **Ацилювання 3,5-діамінотіофенів**

Внаслідок супряження неподіленої пари електронів атома нітрогену з π-елек­тронною системою тіофенового ядра відбувається делокалізація цих електронів та зниженням доступності їх для координації з протоном. До того ж, наявність двох електроноакцепторних замісників в тіофеновому кільці значно зменшують нуклеофільність первинної аміногрупи в положенні 3. В зв’язку з цим реакції ацилювання проходять досить складно.

Як ацилюючі реагенти в дослідженні було використано ангідрид оцтової кислоти та хлорангідрид оцтової та толуїлової кислоти.

При використанні хлорангідридів як ацилюючих реагентів синтез був проведений в середовищі безводного діоксану. В більшості випадках для успішного проходження реакції був використаний триетиламін. Реакція ацилювання 3,5-ДАТ оцтовим ангідридом проходила при безпосередньому розчиненні сполуки в ангідриді з подальшим кип’ятінням.

4-Арилсульфоніл-3,5-ДАТ (**16**) реагував з оцтовим ангідридом впродовж 24 годин з утворенням ацильованого продукту (**25**) (схема 5). Заміна оцтового ангідриду на хлорангідрид оцтової або толуїлової кислоти не була ефективною.

Схема 5



4-Ціано-3,5-ДАТ (**18**) в реакції ацилювання були значно активнішими внаслідок відсутності просторових ускладнень для атаки 3-аміногрупи електрофілом. При використанні оцтового ангідриду взаємодія відбувалась за 2 години з утворенням кінцевого продукту (**26**). Ацилювання хлорангідридом оцтової кислоти проходило впродовж 1 години, без додавання триетиламіну швидкість реакції уповільнювалась в 4 рази.

4-Амінокарбоніл-3,5-ДАТ (**20**) є найбільш активними в реакціях електрофільного заміщення, за рахунок більш слабких електроноакцепторних властивостей амінокарбонільної групи, а також наявності карбонільних груп в орто-положенні до первинної аміно­групи, що веде до утворення водневих зв’язків між атомами кисню карбонільних груп та водню аміногрупи з ослабленням зв’язування водню в первинній аміногрупі. Взаємодія 4-аміно­карбоніл-3,5-ДАТ (**20**) з ангідридом або хлорангідридом оцтової кислоти відбувалась інтенсивно, але продукт N-ацилювання не був виділений окремо. Внаслідок подальшої внутрішньомолекулярної взаємодії амінокарбонільної групи в положенні 4 з ацильованою аміногрупою був отриманий дициклічний тієно[3,4-d]піримідин-4-он (**27**).

Результативною була спроба використання толуїл­хлориду в реакції ацилювання 4-амінокарбоніл-3,5-ДАТ. Результатом реакції було утворення ацильованого продукту 2-бензоїл-3-(N-толуїламіно)-4-амінокарбоніл- 5-(2’,6’-ді­­метил­феніламіно)-тіофену.

* 1. **Взаємодія з нітритною кислотою та *і*-бутилнітритом**

Спроби проведення реакції діазотування 3,5-ДАТ (**8**) нітритом натрію в кислому середовищі не були результативними. Солі діазонію за таких умов не були виділені. Спроби проведення відновлення без виділення солі діазонію з реакційного середовища, також не привели до отримання окремого кінцевого продукту.

Ряд експериментів було проведено з використанням *і*-бутилнітриту як нітрозуючого реагенту. З літературних джерел відомо використання полярних розчинників в реакції з алкілнітритами з утворенням діазосполук, при використанні неполярних розчинників відбувається заміщення діазогрупи на відповідний замісник.

Як розчинники нами було використано хлороформ, ДМФА, оцтова кислота та суміш оцтової кислоти з *і*-пропанолом насиченим хлороводнем. В усіх випадках реакцію проводили без нагріву реакційної суміші при інтенсивному перемішуванні.

Реакція 2-бензоїл-3-аміно-4-фенілульфоніл-5-(2,6-діметилфеніламіно)-тіофену (**28**) з *і*-бутилнітритом в середовищі як хлороформу, так і ДМФА не відбувалась.

Внаслідок незначної розчинності 3,5-ДАТ в оцтовій кислоті вихідний 3,5-ДАТ (**28**) вводили в реакцію суспензією. Показником завершення реакції було розчинення суспендованого 3,5-ДАТ з утворенням забарвленого розчину. Додавання до оцтової кислоти *і*-пропанолу насиченого хлороводнем значно прискорювало реакцію. Після кристалізації з суміші метанолу – ДМФА був виділений кінцевий продукт реакції. Але відсутність сигналів протонів фенацильного залишку та наявність первинної аміногрупи з нееквівалентними протонами (7,98 та 8,35 м.ч.) на ЯМР 1Н спектрі свідчило про отримання іншого продукту, який не є сіллю діазонію (рис. 3). Проведений мас-спектральний аналіз визначив пік молекулярного іону, який відповідає 2-нітропохідному (**30**).

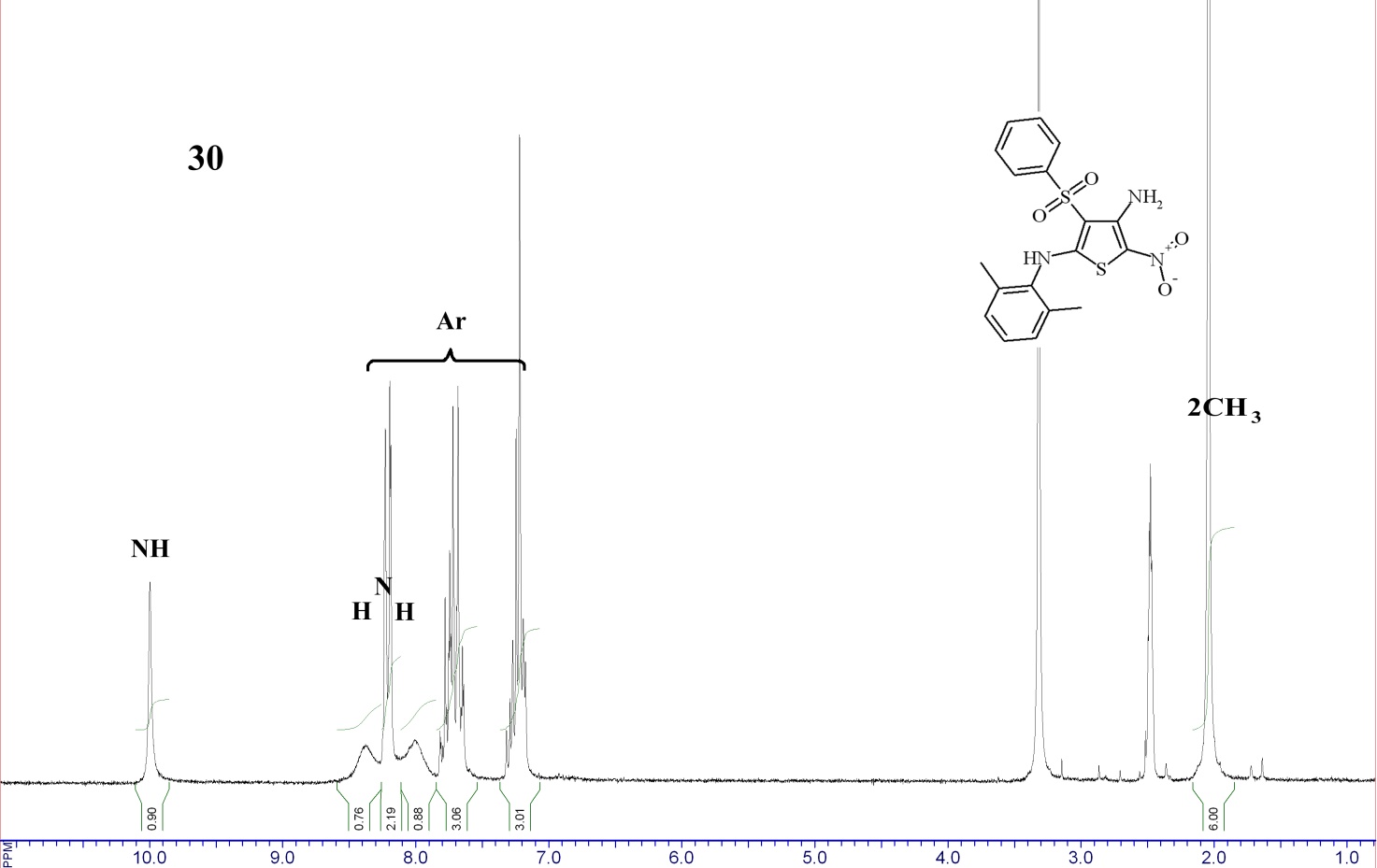
****

Рис. 3. ЯМР 1Н спектр 2-нітро-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-(2,6-діметил­амінофеніл)-тіофену (**30**)

Найбільш логічним є припущення про утворення в результаті реакції 2-нітрозо­похідної (**29**) за схемою 6, яка за даних умов окислялась до більш стійкої 2-нітропохідної (**30**)

Схема 6



1. **Синтез комбінаторних бібліотек 3,5-ДАТ**

Для побудови віртуальної бібліотеки 3,5-ДАТ (**8**) був використаний віртуальний масив з 11 комерційно доступних арил(алкіл)сульфонал­ацето­нітрилів, 36 комерційно доступних арил­ізо­тіо­ціана­тів та 10 комерційно доступних фенацилгалогенідів. За допомогою програми *Project Library* було згенеровано віртуальну бібліотеку 3,5-ДАТ (**8**) (3960 речовин). Далі, з урахуванням фізико-хімічних властивостей кожної сполуки одержаної бібліотеки, було розраховано ряд дескрипторів з використанням комп’ютерної програми *ChemoSoft* (Chemical Diversity Labs, Inc., США) та з урахуванням правила Ліпінського, а також здійснено ADMET-фільтрування (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity – тобто фільтрування з урахуванням фармакокінетичних властивостей) з метою виключення малоперспективних структур. Результати розрахунків свідчать про те, що більшість сполук, що розглядаються у даній роботі, за своїми фармакокінетичними характеристиками задовольняють вимогам сучасних концепцій до хімічних сполук на стадії тестування їх біологічної активності. Аналіз одержаних результатів дозволив провести первинну вибірку структур сполук, які потрапили в категорію потенційно біологічно активних – віртуальна бібліотека 3,5-ДАТ (**8**)(1128структур). З метою здешевлення роботи, але з врахуванням принципу репрезентативності структурної різноманітності сплановано синтез 345 3,5-ДАТ (**8**). Ця бібліотека може бути використана для проектування мішень-специфічних фокусованих бібліотек, для проведення КЗСА моделювання (кількісна залежність "структура-активність") для оцінки “drug likeness” – подібності до лікарської речовини, для проведення молекулярного докінгу тощо.

Синтетичні роботи були проведені методом рідинно-фазного паралельного синтезу з використанням лабораторного синтезатора CombiSyn-012-3000 та одержано бібліотеку заміщених 3,5-ДАТ (**8**), яка містить 296 сполук (ефективність методики скла­дає 86%), що ціл­ком задовільно для методик комбінаторного синтезу (схема 7). Структуру та чистоту всіх син­тезованих сполук контролювали за допомогою ТШХ та ЯМР 1Н-спектроскопії.

Схема 7



**3. Комп’ютерне прогнозування та дослідження біологічної дії синтезованих сполук**

Прогноз ймовірної біологічної активності проведений за допомогою комп’ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spec­t­ra for Substances). Ця програма дає можливість оцінювати фармакологічні ефекти, механізми дії та специфічну токсичність сполуки та забезпечує прогнозування всього спектру ак­тивності сполуки, включаючи як основну дію, так і можливі побічні ефекти, що дозволяє визначити напрямок подальших біологічних досліджень.

Аналіз PASS-па­кету ймовірної біологічної дії 2-ароїл-3-аміно-5-арил­амінотіофенів дозволив спланувати цілеспрямова­ний по­шук серед синтезованих сполук речовин з антимікробною, анальгетичною, протизапальною та гіполіпідемічною дією.

Протимікробна активність 101 сполуки тестувалась в Інституті мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова під керівництвом к.м.н. Казмирчука В.В. При проведенні дослідження антимікробної активності, а також враховуючи рекомендації ВООЗ, для оцінки актив­ності речовин по відношенню до групи кокових грампозитивних мікроорганізмів використали рефренс-штам – *Staphylacoсcus aureus* ATCC 25923. Випробування активності речовин по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів проводили зі штамами *Escherichia coli* АТСС 25922, а також *Proteus vulgaris* АТСС 6896 – який є рухливий на щільних поживних середовищах, Pseudomonas aeruginosa АТСС 27853. Для цієї ж мети був використаний штам *Bacillus subtilis* АТСС 6633. Визначення протигрибкової активності проводять на штамі дріждже­­подібного гриба *Candida albicans* ATCC 885/653.

Вивчення антибактеріальної активності проводили з використанням „стандартних“ поживних середовищ. Враховуючи фізичні властивості речовин, а саме нерозчинність у воді, тестування проводили методом дифу­зії в агар (методом дисків).

В результаті дослідження виявлено, що більшість сполук мають протимікробну активність по відношенню як до грампозитивних, так і до грамнегативних бактерій. Лише декілька сполук проявило протигрибкову активність по відношенню до *Candida albicans* ATCC 885/653. У найбільш активних сполук була досліджена мінімальна концентрація що пригнічує (МПК) методом серійних розведень в щільному середовищі. Сполука 2-(4-фторбензоїл)-3-аміно-4-(4’-метоксифенілсульфоніл)-5-(3“-хлор­феніл­амі­но) ­тіо­фен показала збереження активності проти *Staphylacoсcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* АТСС 25922, *Proteus vulgaris* АТСС, *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 27853 та *Bacillus subtilis* АТСС 6633 в концентрації 0,5%.

Тестування аналгетичної, протизапальної та гіполіпідемічної активності синтезованих сполук було проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлєвої.

Вивчення анальгетичної активності заміщених 3,5-ДАТ вив­чали на моделі оцтово-кислих корчів у щурів. Як референс-препарат використовували вольтарен. Вплив сполук на розвиток ноцицеп­тивної реакції оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі щурів у порівнянні з контрольною. Найбільшу ефективність виявила речовина 2-бензоїл-3-аміно- 4-мети­л­суль­фо­ніл-5-(2-етил-6-метилфеніламіно)тіофен, ЕД50 якої дорівнює 0,70 мг/кг та переважає ЕД50 препарату порівняння вольтарену (5 мг/кг) – у 7,1 рази.

Протизапальну дію в порівнянні з вольтареном вивчали на моделі ексудативного карагенінового набряку стопи щурів. Результати проведеного дослідження свідчать про помірну протизапальну дію похідних 3,5-ДАТ, яка поступається протизапальній дії препарату порівняння вольтаренові майже у 2 рази у дозах, які є нижчими за дозу вольтарена в 10 разів.

Гіполіпідемічну активність вивчали на експериментальній моделі гіперхолестеринемії, яку викликали щоденним внутрішньошлунковим уведенням щурам масляного розчину холестерину в дозі 500 мг/кг та додаванням до їжі жирів у кількості 30% від загальної маси корму протягом 30 днів. Аналізуючи отримані дані можливо зробити висновок про те, що сполука 2-(4-метилбензоїл)-3-аміно-4-ціано-5-(3’-метоксифеніламіно)-тіофен виявляє позитивний вплив на обмін ліпідів, знижуючи рівень ЗЛ та атерогенної фракції (ЛПНЩ), на 28% та 95 % відповідно у порівнянні з нікотиновою кислотою, яка знижує ідентичні показники на 21% та 14%.

Гостра токсичності була вивчена з використанням експрес-методу за Т.В.Пастушенко при одноразовому пероральному введенні мишам досліджуваної сполуки. Це дозволило вста­новити, що 2-(4-метилбензоїл)- 3-аміно-4-ціано-5-(3’-метоксифеніламіно)-тіофен за загально прийнятою класифікацією належить до ІІ класу помірно токсичних речовин (середньосмертельна доза (ЛД50) складає 343 – 488 мг/кг).

За результатами досліджень на найбільш перспективну субстанцію – 2-(4-метил­бензоїл)-3-аміно-4-ціано-5-(3’-метоксифеніламіно)-тіофен роз­роб­­ле­но проект АНД.

**В И С Н О В К И**

1. Розроблено методи синтезу нових похідних 3,5-діамінотіофенів та проведено цілеспрямований пошук речовин з анальгетичною, протизапальною, антимікробною та гіполіпідемічною активністю серед сполук зазначеного ряду.
2. Вперше розроблено „one-pot“ технологію синтезу заміщених 3,5-діаміно­тіофенів, шляхом взаємодії заміщених ацетонітрилів, арилізотіоціанатів та заміщених фенацилгалогенідів.
3. Вивчено взаємодію похідних ацетонітрилів з арилізотіоцианатами. Вперше отримано та описано солі N,S-ацеталькетенів та DBU, які можуть бути використані як напівпродукти для синтезу сірковмісних гетероциклів.
4. Досліджено взаємодію заміщених ацетонітрилів, що мають різні за природою замісники, з арилізотіоціанатами та різними метиленактивними алкілуючими агентами з утворенням 3,5-діамінотіофенів заміщеними в положеннях 2 та 3.
5. Досліджено реакційну здатність 3,5-діамінотіофенів в реакціях ацилювання та отримано тієно[3,4-d]піримідин-4-они.
6. Вперше синтезовано 2-нітро-3,5-діаміно­­тіофени шляхом взаємодії вихідних 3,5-діамінотіофенів з нітрозуючими реагентами. Запропоновано вірогідний механізм реакції.
7. При виконанні роботи синтезовано 280 не описаних в літературі сполук, структура та індивідуальність яких доведена методами УФ/Вид-, ІЧ-, ЯМР 1Н-, хромато-мас-спектрометрії, даними рентгено­структурного та елементного аналізів.
8. Проведено віртуальний скринінг комбінаторної бібліотеки заміщених 3,5-діамінотіофенів за допо­могою програми PASS, що дозволило спланувати цілеспрямований синтез речовин зазначеного класу з анальгетичною, протимікробною, гіполіпідемічною та протизапальною дією.
9. Проведено фармакологічний скринінг та вивчено анальгетичну, протимікробну, гіполіпідемічну та протизапальну активності похідних 3,5-діамінотіофенів.
10. За результатами фармакологічного скринінгу відібрано найбільш перспективну біологічно активну сполуку – 2-(4’-метил­бензоїл)- 3-аміно-4-ціано-5-(3-метоксифеніламіно)-тіофен, на яку розроб­лено проект АНД.

**Список опублікованих праць за темою дисертації:**

1. Cинтез 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофенів / Ю.Д.Власен­ко, О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко, І.С.Гриценко // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2005. – Т. 3, вип.. 4 (12). – С. 43-49. (*Особистий вне­сок* – виконання експери­ментальних дослід­жень, узагальнення результатів та участь у написанні статті)
2. Синтез заміщених 2-ароїл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-арил­аміно­тіофенів / Ю.Д.Власен­ко, О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2006. – Т. 4, вип. 2 (14). – С. 48-53. (*Особистий вне­сок* – виконання експери­ментальних дослід­жень, узагальнення результатів та участь у написанні статті)
3. [3-Amino-5-(3,5-dimethylanilino)-4-phenylsulfonyl-2-thienyl]­phenyl­metha­none / I.S.Konovalova, V.N.Baumer, O.V.Shishkin, Yu.D.Vlasenko, O.O.Parkhomenko, S.M.Kovalenko // Acta Cryst. – 2007. – E63. – P.3011. (*Особистий вне­сок* – виконання синтезу та отримання монокристалів досліджуваної сполуки, участь у інтерпретації отриманих даних щодо будови сполуки та участь у написанні статті)
4. Вивчення гіпо­ліпідеміч­ної активності 2-ароїл-3-аміно-4-нітрило-5-арил­амінотіофенів / С.А.Гращенкова, Ю.Д.Власенко, Л.В.Яковлєва, С.М.Коваленко // Фарма­цевтичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 69-73. (*Особистий вне­сок* – виконання експерименту, обробка та аналіз даних біологічних досліджень та участь у написанні статті)
5. 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-a]azepin-1-ium 2-cyano-1-(2,6-di­methyl­­anilino)-2-(phenylsulfonyl)ethenethiolate / S.V.Shishkina, O.V.Shishkin, Yu.D.Vlasen­ko, O.O.Parkhomenko, S.M.Kovalenko // Acta Cryst. – 2008. – E64. – P.255. (*Особистий вне­сок* – виконання синтезу та отримання монокристалів досліджуваної сполуки, участь у інтерпретації отриманих даних щодо будови сполуки та участь у написанні статті)
6. Синтез 2-R-бензоїл-3-аміно-4-арилсульфоніл-5-ариламінотіофенів / Ю.Д.Власен­ко, С.М.Коваленко // Матеріали VI Національного з’їзду фармацевтів України „Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України“. – Харків. – 2005. - С. 67-68.
7. Антимікробна активність похідних 2-ароїл-3-аміно-4-арилсульфоніл- 5-ариламінотіофенів / Ю.Д.Власен­ко, О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко, Т.П.Осолодченко // Тези доповідей на конференції присвяченій 120-річчю Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова – Харків. – 2006.– С. 70-71.
8. Комбінаторний синтез похідних 2-ароїл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфонал-5-ариламінотіофенів / Ю.Д.Власен­ко, О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко // Тези доповідей ХХІ укр. конф. з органічної хімії. – Чернігів. – 2007. – С. 124.
9. Синтез систематичних рядів похідних 2-ароїл-3-аміно-5-ариламіно­тіофенів / Ю.Д.Власен­ко, О.О.Пархоменко // Тези доповідей X конференції “Молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України”. – Одеса. – 2007. – С. 11.
10. Исследование гиполипидемической активности 2-ароил-3-амино- 4-нитрило-5-ариламинотиофенов / Ю.Д.Власен­ко, О.О.Пархоменко // Материалы VII международной научно-практической конференции „Студенческая медицинская наука ХХI века“. – Витебск. – 2007. – С. 256-257.

**Власенко Ю.Д.** „Синтез, хімічні властивості та біологічна активність 3,5-діаміно­тіофенів з електроно­дефі­цит­ними замісниками в положеннях 2 та 4“. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спе­ціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фарма­цевтичний університет, Харків, 2008.

Розроблено методи синтезу нових похідних 3,5-діамінотіофенів та проведено цілеспрямований пошук речовин з анальгетичною, протизапальною, антимікробною та гіполіпідемічною активністю серед сполук зазначеного ряду.

Вперше розроблено „one-pot“ технологію рідинно-фазного паралельного синтезу 3,5-ДАТ з електроно­дефі­цит­ними замісниками в положеннях 2 та 4, шляхом взаємодії заміщених ацетонітрилів, арилізотіоціанатів та фенацилбромідів за умови основного каталізу та гомогенного середовища. Шляхом заміни похідних ацетонітрилу та метиленактивних галогенпохідних досліджена можливість введення різних замісників в положення 2 та 4. Вивчена взаємодія похідних ацетонітрилів з арилізотіоцианатами. Вперше отримані та описані солі N,S-ацеталькетенів та DBU, які можуть бути використані як вихідні сполуки для препаративного синтезу сірковмісних гетероциклів. Вивчено властивості похідних 3,5-ДАТ в реакціях ацилування. Вперше синтезовано 2-нітро-3,5-діаміно­тіофени шляхом взаємодії вихідних 3,5-діамінотіофенів з нітрозуючими реагентами. Будову синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ, УФ/Вид, ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спе­к­­т­ро­мет­рії та рентгено­структурним дослідженням. Розроблена та отримана комбінаторна бібліотека похідних 3,5-діамінотіофенів. Здійснено віртуальний скринінг синтезованої комбінаторної бібліотеки заміщених 3,5-діамінотіофенів за допо­могою програми PASS, що дозволило спланувати цілеспрямований пошук серед синтезованих сполук речовин з анальгетичною, протимікробною, гіполіпідемічною та протизапальною дією. Вперше отримано дані про анальгетичну, протимікробну, гіполіпідемічну та протизапальну активності похідних 3,5-діамінотіофенів. За результатами фармакологічного скринінгу синтезованих сполук знайдено найбільш перспективну біологічно активну речовину – 2-(4-метилбензоїл)-3-аміно-4-ціано-5-(3’-метокси­феніл­аміно)-тіофен та для неї розроблена аналітична нормативна документація (АНД).

**Ключові слова:** синтез, тіофени, конденсація за Торпом, комбінаторна бібліотека, прогнозування, біологічна активність, гіполіпідемічна активність, анальгетик, протизапальні властивості, антимікробна дія.

**Власенко Ю.Д.** „Синтез, химические свойства и биологическая активность 3,5-диамино­тиофенов с электроно­дефицит­ными заместителями в положениях 2 и 4“. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по спе­циальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фарма­цевтический университет, Харьков, 2008.

Разработан метод синтеза новых производных 3,5-диаминотиофенов (3,5-ДАТ) и проведен целенаправленный поиск веществ с анальгетической, противовоспалительной, антимикробной и гиполипидемической активностью среди соединений представленного ряда.

Впервые разработана „one-pot“ (однореакторная) технология жидко­фазного параллельного синтеза 3,5-ДАТ с электроно­дефицит­ными заместителями в положениях 2 и 4. На первом этапе получения 3,5-ДАТ была проведена конденсация арил(алкил)сульфонил­ацето­нитрилов с арилизо­тио­цианатами в условиях метанольного раствора щелочи. Результатом реакции было получение N,S-ацеталькетенов, выделение которых не было обязательным для последующего алкилирования. Указанная реакция проходила при введении фенацилбромидов непосредственно в реакционную смесь, которая была получена на первом этапе. Циклизацию полученного в ходе алкилирования интермедиата проводили обработкой спиртовым раствором щелочи. Конечные 3,5-ДАТ очищали путем кристаллизации из раствора метанол – ДМФА.

Изучено взаимодействие производных ацетонитрилов с арил­изо­тио­цианатами. Впервые получены и описаны соли N,S-ацеталькетенов и DBU, которые могут быть использованы в качестве исходных соединений для препаративного синтеза серосодержащих гетероциклов.

Путем замены производных ацетонитрила и метиленактивных галогенпроизводных изучена возможность введения различных заместителей в положения 2 и 4.

Изучены свойства производных 3,5-ДАТ в реакциях ацилирования, результатом явилось получение производных 3-N-ацил-5-ДАТ. В случае использования в качестве исходных соединений 4-аминокарбонил-3,5-ДАТ происходила дальнейшая циклизация ацилированного 3,5-ДАТ с образованием конечного дициклического продукта – тиено[3,4-d]пиримидин-4-она. Взаимодействие 3,5-ДАТ с нитрозирующими реагентами (азотистая кислота, *i*-бутил­нитрит) привело к образованию 2-нитро-3,5-диамино­тиофенов.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, УФ/Вид-, ЯМР-спектроскопий, хромато-масс-спе­к­­т­ро­мет­рии, а также рентгено­структурным и элементным анализами.

Используя разработанную однореакторную технологию синтеза, получена комбинаторная библиотека производных 3,5-ДАТ. Проведен виртуальный скрининг синтезированной комбинаторной библиотеки замещенных 3,5-ДАТ с помощью программы PASS, что позволило спланировать целенаправленный поиск среди синтезированных соединений веществ с анальгетическим, противомикробным, гиполипидемическим и противо­воспалительным действием.

Впервые получены данные об анальгетической, противомикробной, гиполипидемической и противовоспалительной активности производных 3,5-ДАТ. По результатам фармакологического скрининга синтезированных соединений отобран ряд наиболее активных веществ.

У соединения 2-(4-метилбензоил)-3-амино-4-циано-5-(3’-метокси­фенил­амино)-тиофена, как у наиболее перспективного биологически активного вещества, была исследована острая токсичность. По результатам исследований на приведенное соединение была разработана аналитическая нормативная документация (АНД).

**Ключевые слова:** синтез, тиофены, конденсация по Торпу, комбинаторная библиотека, прогнозирование, биологическая активность, гиполипидемическая активность, анальгетик, противовоспалительные свойства, противомикробное действие.

**Vlasenko Yu.D.** “Synthesis, chemical properties and biological activity of 3,5-dіаmіnо­thiophenes with electron-withdrawing substitutes in positions 2 and 4“. – Manuscript.

Thesis for the Ph.D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2008.

А method of synthesis of new 3,5-diaminothiophene derivatives has been developed and a purposeful search of substances with analgesic, antimicrobial, hypolipidemic and anti-inflammatory activities among substances of an indicated series.

For the first time a „one-pot“ technology of liquid-phase parallel synthesis of 3,5-diaminothiophenes з with electron-withdrawing substitutes in positions 2 and 4 has been developed through interaction substituted acetonitriles, arylisothiocyanates and phenacylbromides under conditions of base catalysis and homogeneous medium. By substituting acetonitrile derivatives and methyleneactive halogen-derivatives the capability of bringing in different substitutes in positions 2 and 4 has been studied. The reaction among acetonitrile derivatives and arylisothiocyanates has been studied. For the first time salts of N,S-acetalketenes and DBU have been obtained and described, which can be used as inters for preparative synthesis of sulfur-containing heterocycles. Properties of 3,5-diaminothiophene derivatives in reaction of acylation have been studied. For the first time 2-nitro-3,5-diaminothiophenes from 3,5-diamino­thiophenes and nitrosating reagents have been synthesized. Structures of synthesized substances were proved by data of IR-, UV/Vis-, NMR-spectroscopies, liquid chromatography mass spectrometry and X-ray-analysis. Combinatorial library of 3,5-diamino­thiophene derivatives has been developed and obtained. A virtual screening of synthesized combinatorial library of 3,5-diamino­thiophene derivatives has been carried out using program PASS, and it allowed planning a purposeful search of substances with analgesic, antimicrobial, hypolipidemic and anti-inflammatory effects among synthesized compounds. For the first time data about analgesic, antimicrobial, hypolipidemic and anti-inflammatory activities of 3,5-diamino­thiophene derivatives has been obtained. By the results of pharmacologic screening of synthesized compounds the most promising biologically active substance – 2-(4-methyl­benzoyl)-3-amino-4-cyano-5-(3’-methoxy­phenyl­amino)-thiophene has been found and analytical regulatory documentation for it has been developed.

**Key words:** synthesis, thiophenes, condensation of Thorpe, combinatorial library, prediction, biological activity, hypolipidemic activity, analgesic, anti-inflammatory properties, antimicrobic action.

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