



**Materials
of scientific and practical conference
with international participation**

“Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines”

May 25-26, 2021



Ternopil 2021

Редакційна колегія: проф. Кліщ І.М., проф. Логойда Л.С., доц. Михалків М.М.,
доц. Зарівна Н.О., ст. викл. Криськів Л.С.

«Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines»: матеріали
наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 73 с.

*Усі матеріали збірника подаються в авторській редакції. Відповідальність за представлені
результати досліджень несуть автори тез.*

СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ТІОСЕЧОВИН

Холодняк О.В.¹, Соколова К.В.², Коваленко С.І.¹, Подплетня О.А.²

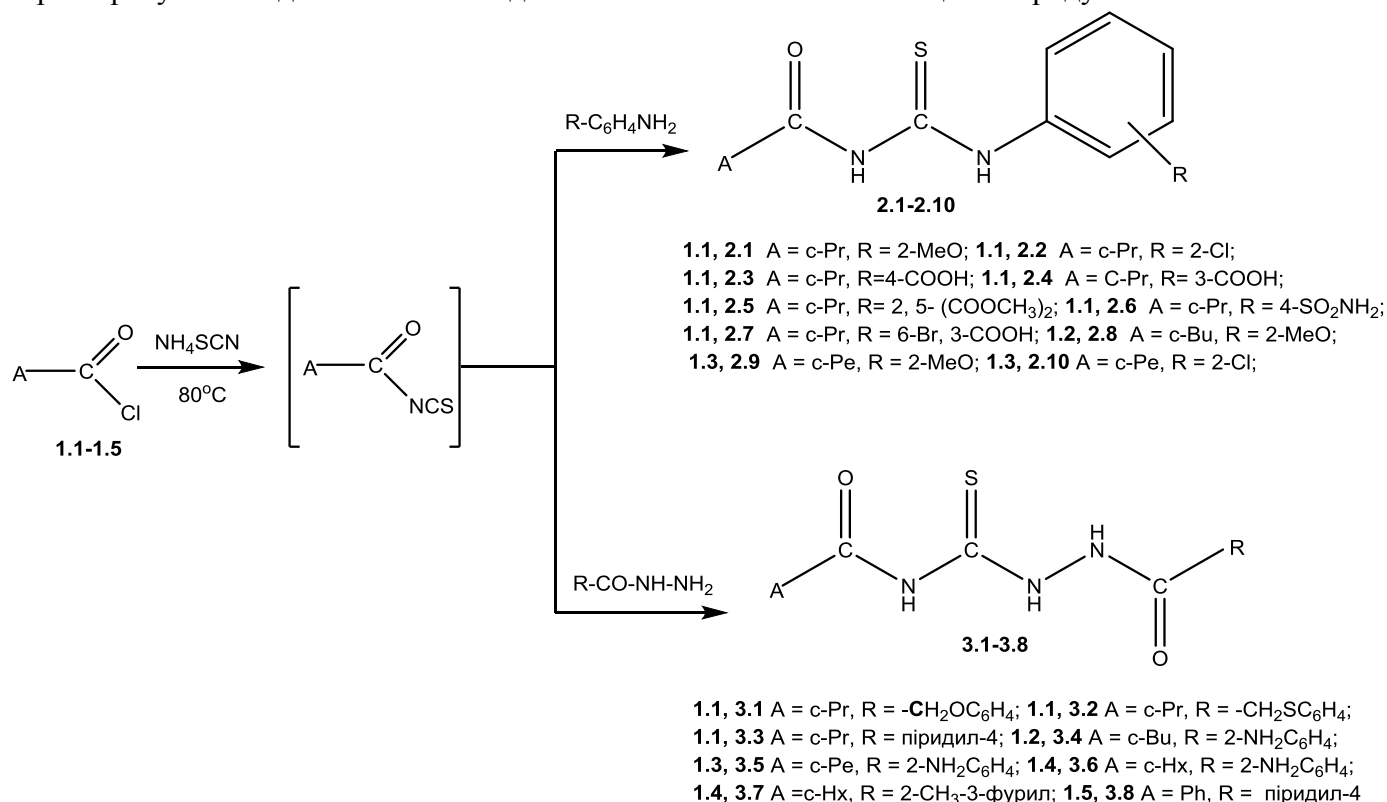
¹ Запорізький державний медичний університет, Україна

² Державний заклад "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", Україна

Діуретики - це неоціненний та неоднорідний клас засобів, які, зазвичай, застосовуються при лікуванні набряку, гіпертонії, серцевій недостатності, електролітних розладах. Вони були запропоновані як безпечна та ефективна терапія при лікуванні гіпертонічної хвороби. Класифікацію сечогінних засобів за хімічною будовою та за механізмом їх впливу на нирки, залежно від фармакодинаміки поділяють на такі групи: салуретики, калійзберігаючі та осмотичні діуретики. Більшість сучасних діуретиків є похідними сульфаніламідів. До петльових сечогінних засобів відносять фуросемід та торасемід (останній є похідним сечовини). Відомо, що сечовина є класичним осмотичним діуретиком. Деякі препарати, що використовуються як діуретичні засоби і є похідними сульфанілсечовини [1, 2].

Для реалізації мети роботи нами розроблена стратегія заснована на поєднанні у одній молекулі циклоалкілкарбонілтіоуреїдного залишку з арильними та (ароїл-)гетароїльними фрагментами, вивчення синтезованих сполук на діуретичну активність.

Дизаміщені тіосечовини (**2**, **3**) одержані «one-pot» методом, який полягав у послідовному додаванні до циклоалкілкарбонілхлоридів (**1.1-1.5**) еквімолекулярних кількостей амонію ізотіоціанату та заміщених анілінів або гідразидів арил-(гетарил-)карбонових кислот (схема). На першому етапі реакції утворюються інтермедіати **A**, а саме відповідні циклоалкілкарбоніл ізотіоціанати, які легко приєднують відповідні *N*-нуклеофіли. Метод є препаративний, характеризується задовільними виходами та високою чистотою кінцевих продуктів.



Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова - елементним аналізом, ІЧ- та ¹Н-ЯМР-спектрами. На користь утворення сполук **2** та **3** вказують дані ¹Н ЯМР-спектрів, в яких реєструються синглетні сигнали протонів тіоамідної (-NHC(S)-) та амідних (-NHC(O)-) груп при 12.89-12.30 м.ч. та 11.75-11.02 м.ч., відповідно.

Експерименти з дослідження впливу синтезованих сполук на сечовидільну функцію нирок проведені на щурах-самцях лінії Wistar масою 120-170 г, як препарати порівняння використані

Гіпотіазид та Фуросемід. Досліджувані сполуки та Гіпотіазид були використані в дозі 25 мг/кг, а Фуросемід – 40 мг/кг.

Проведені дослідження показали, що діуретична активність сполук **2** та **3** визначається як ацильним, так і арилуридним або арил(гетарил)-тіосемікарбазидним фрагментом. Важливо, що більшість сполук за своєю активністю перевищували фуросемід та наближалися до гіпотіазиду. Виявлені найбільш активні сполуки з бензоільним та циклопропілкарбонільним замісником, для якої в рамках дослідження продовжена структурна модифікація арильного фрагменту шляхом введення фармакофорних замісників та їх подальша гетероциклізація з метою синтезу тіазолідинових, тіадіазольних та триазольних циклів, що виявляють також на діуретичну дію.

Література:

1. Sen S., Ruchika, Kumar D., Easwari TS and Gohri S. Therapeutic Aspects of Sulfonylureas: A Brief Review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016. 8(12):121-130.

2. Chen, S., Wang, M., & Jiang, X. Pd-Catalyzed C-S Cyclization via C-H Functionalization Strategy: Access to Sulfur-containing Benzoheterocyclics. *Chinese Journal of Chemistry*. 2018.

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ НОВИХ ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Юшин І.М.¹, Гзелля Анджей², Лесик Р.Б.¹.

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Познанський медичний університет імені Кароля Марцінковського, Республіка Польща

Ядро 4-тіазолідинону є відомим та потужним біофорним фрагментом для раціонального дизайну потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів сучасних лікарських засобів. Сучасні дослідження фармакологічного потенціалу 4-тіазолідинонів, як відомої групи біологічно-активних сполук, вказують на їхню протипухлинну, протівірусну, протизапальну та протигрибкову дію, а в поєднанні із піразоліновим фрагментом біологічна активність збільшується за рахунок афінитету до потенційних біологічних мішеней, що дозволяє віднести тіазолідин-піразолінові системи до так званих «привілейованих» гетероциклів у методології «drug design» у сучасній фармацевтичній і медичній хімії.

У продовження нашого дослідження нами було здійснено синтез, хімічні перетворення та встановлення будови нових тіазолідинонів на основі 1-(антипірил-4)тіосемікарбазиду, як потенційних протиракових агентів на основі реакції [2+3]-циклоконденсації.

Вихідною сполукою для синтезу було обрано 1-(антипірил-4)тіосемікарбазид (**1**), який в реакції [2+3]-циклоконденсації з хлороцтовою кислотою в присутності ацетату натрію в середовищі абсолютного етанолу не привів до очікуваного (2E)-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)-2-гідразинілідентіазолідин-4-ону. Нами було встановлено, що реакція відбувається через утворення димертіоамідного інтермедіату з гідразоновим фрагментом у положенні 2 тіазолідинонового ядра, що дозволило одержати за рахунок димеризації циклоконденсованої карботіамідної групи відповідний (2E)-2-[(E)-(3-аміно-4-оксотіазолідин-2-іліден)гідразоно]-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)тіазолідин-4-он (**2**). Наступним етапом дослідження було вивчення реакційної здатності сполуки (**2**) як метиленактивного тіазолідинону в реакції Кньовенагеля з алілсаліциловим альдегідом та каталітичною кількістю ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти для утворення (2E,5Z)-5-[(2-алілоксифеніл)метилен]-2-[[5Z)-5-[(2-алілоксифеніл)метилен]-3-аміно-4-оксотіазолідин-2-іл]гідразоно]-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)тіазолідин-4-ону. Проте ми встановили, що утворився відповідний (2E)-3-[(E)-(2-алілоксифеніл)метиленаміно]-2-[(E)-[3-[(E)-(2-алілоксифеніл)метиленаміно]-4-оксотіазолідин-2-іліден]гідразоно]тіазолідин-4-он (**3**). Варто зауважити що 1-(антипірил-4)тіосемікарбазид в трьохкомпонентній одностадійній реакції з алілсаліциловим альдегідом, монохлороцтовою кислотою та з 1,5 надлишком ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти утворює (2E)-2-[(Z)-(2-алілоксифеніл)метиленгідразоно]-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)тіазолідин-4-он (**4**).