

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Державний вищий навчальний заклад
«Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського»**

**III Всеукраїнська науково-практична
конференція**

«ХІМІЯ ПРИРОДНИХ СПОЛУК»



30-31 жовтня 2012 року

Тернопіль
«Укрмедкнига»
2012

відбувається формування піримідинового циклу та утворення відповідних 3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)карбонових кислот. Проміжною стадією наведеного перетворення, на нашу думку, є ацилювання первинної ароматичної аміногрупи, що супроводжується розкриттям циклу ангідропохідних кислот. Нажаль, нам не вдалося виділити продукт ацилювання, адже навіть проведення реакції у більш м'яких умовах (використання в якості розчинників пропанолу-2, тетрагідрофурану та діоксану) веде до утворення сумішей вихідних речовин та продуктів циклізації. Взаємодія ж 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-онів із фталевим та ендиковим ангідридами, на відміну від попереднього перетворення, не призводить до формування триазинохіназолінової системи. Продуктом наведеної реакції, за даними спектральних методів аналізу та РСА, є відповідні циклічні іміди, що ймовірно може бути пояснено нюансами просторової будови зазначених ангідропохідних. Особливістю реакції 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-онів із хлорангідридами карбонових кислот є необхідність додавання у реакційну суміш речовин основного характеру для зв'язування хлористоводневої кислоти, що виділяється в процесі реакції. Продуктами в даному випадку є відповідні 6-заміщені 3-R-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів.

Структура всіх синтезованих сполук доведена методами ^1H - та ^{13}C -ЯМР-, мас- (ЕУ), ІЧ-, УФ-спектроскопії та рентгеноструктурним аналізом.

Таким чином, описані нами підходи до синтезу похідних [1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолінів можуть бути використані для створення комбінаторних бібліотек з метою проведення скринінгових досліджень на наявність певних видів біологічної дії, що є важливим етапом у пошуку нових потенційних лікарських засобів.

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ В РЯДУ АЛКІЛ- ТА АРИЛСУЛЬФОНІВ 5-((ІНДОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ)-4-МЕТИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Гоцуля А. С., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Кучерявий Ю. М., Міколасюк О. О.
Запорізький державний медичний університет

Сульфони добре відомі своїми хіміотерапевтичними властивостями. Дана група біологічно активних речовин знайшла застосування при лікуванні лепри, трахоми, малярії та токсоплазмозу. Останнім часом арил-, діарил- та гетерилпохідні сульфонів активно досліджуються в якості речовин, зданих пригнічувати активність зворотньої транскриптази ВІЛ-1 та вирішувати питання щодо токсичності та стійкості існуючих антиретровірусних препаратів. З іншого боку, значна кількість молекул, до складу яких входить фрагмент 1,2,4-тріазолу, володіє вираженою антимікробною, протівірусною, протизапальною, протипухлинною та іншими видами активності. Включення обох цих фрагментів до єдиної молекули може призвести до змін біологічної активності, які було б цікаво дослідити.

Теперішнє дослідження проводилось з метою отримання деяких нових сульфонів, в яких гетерильна частина представлена індольним та 1,2,4-тріазоловим фрагментами. Для досягнення поставленої мети нами було синтезовано 5-((індол-3-іл)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол. В якості вихідної речовини для яких нами було застосовано індол-3-карбовову кислоту з наступним використанням реакцій етерифікації, гідразинолізу, приєднання та подальшою внутрішньомолекулярною циклоконденсацією у лужному середовищі. Цільові тіосульфони отримували шляхом взаємодії тіолів з сульфохлоридами (3-нітробензенсульфохлорид, 4-фторбензенсульфохлорид, 4-хлорбензенсульфохлорид, 4-толуолсульфохлорид та ін.) в основному середовищі.

Усі синтезовані сульфони кристалічні речовини білого кольору, розчинні у спиртах та малорозчинні у воді.

Будова синтезованих сполук була підтверджена за допомогою фізико-хімічних методів аналізу, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії у різних системах розчинників.

Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності отриманих сполук за допомогою програми PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances) і встановлено подальшу доцільність визначення біологічної активності синтезованих сполук. Було встановлено, що досліджувані речовини належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних сполук. Серед синтезованих сполук знайдені речовини, які проявляють актопротекторну та анагетичну активність.

Дослідження подальших аспектів роботи з даним класом сполук продовжується.

ВИКОРИСТАННЯ ПАРАМЕТРУ ЛІПОФІЛЬНОСТІ У ДИЗАЙНІ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК НА ПРИКЛАДІ 2-МЕРКАПТОАРИЛ(ГЕТЕРИЛ)АКРИЛОВИХ КИСЛОТ ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

Драпак І. В., Камінський Д. В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Одним з ефективних етапів віртуального скринінгу в дизайні нових потенційних кандидатів в лікарський засіб є використання лікоподібних (druglike) характеристик нових сполук (реальних чи згенерованих віртуально). Серед згаданих параметрів ліпофільність ($\log P$) є інтегральним та одним з найвизначальних параметрів з встановленим впливом на параметри ADMETox (адсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність) досліджуваних структур.

Цілі дослідження – прогнозування параметру ліпофільності 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот та споріднених гетероциклічних сполук на основі 4-тіазолідонового скафолду та встановлення деяких закономірностей зв'язку структура - активність.

Генерування структури досліджуваних сполук з групи 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот, 5-ариліден роданінів та 2,4-тіазолідиндіонів та тріазолотіазолів проведено на основі бази даних кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького. При відборі сполук 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот розглядалися як синтетичні прекурсори гетероциклічних сполук з врахуванням фактору структурної імітації фрагментів. Значення параметру $\log P$ досліджуваних сполук прогнозували за допомогою наступних програмних пакетів: *Hyper-Chem 7.5*, *ACD-Labs*, *Pallas 3.1.1.3*, *OpenEye*, ґрунтуючись на різних теоретичних принципах розрахунку, котрі охоплювали три основні типи: сумування полярності окремих атомів (*атомно-адитивний алгоритм*), сумування ліпофільності фрагментів молекули (*фрагментарно-адитивний алгоритм*) та електротопологічний алгоритм, що ґрунтується на врахуванні електронних та топологічних параметрів дескрипторів. Максимально наближені значення $\log P$ отримані при використанні *ACD-Labs*, *Pallas* та *OpenEye*, розбіжності у значеннях параметру ліпофільності обумовлені використанням різних внутрішніх алгоритмів розрахунку. Отримані дані дозволили встановити, що у сполук з гетероциклічним фрагментом спостерігається менше значення $\log P$ в порівнянні з вихідними кислотами. Введення замісників з різними електронними ефектами (F, MeO) у фрагмент А мало впливає на зміну значення параметру ліпофільності. Спостерігається збільшення значення параметру ліпофільності при ускладненні структури 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот, як за карбоксильною, так і тіольною групами, при їх модифікації. При переході від досліджуваних кислот до похідних 4-тіазолідону спостерігається зменшення значення параметру ліпофільності в представленому ряду: