

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ФРОЛОВ ДМИТРО АРТУРОВИЧ

УДК 615.1:615.015.11:547.789.6

**3-АРИЛ-2-ХЛОРПРОПАНАЛІ У СИНТЕЗІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Львів - 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному університеті імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, доцент
Матійчук Василь Степанович
Львівський національний університет
імені Івана Франка,
професор кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор
Лубенець Віра Ільківна
Національний університет
«Львівська політехніка»,
в.о. завідувача кафедри технології біологічно
активних сполук, фармації та біотехнології

доктор фармацевтичних наук, професор
Перехода Ліна Олексіївна
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри медичної хімії

Захист відбудеться «___» _____ 2020 року о ___ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

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

Автореферат розісланий «__» _____ 2020 р.

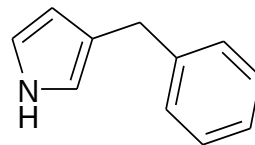
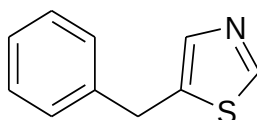
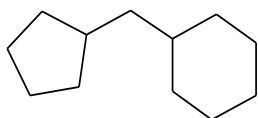
Учений секретар спеціалізованої
вченої ради

Драпак І.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук нових лікарських засобів (ЛЗ) є одним із найважливіших напрямків розвитку органічної, біоорганічної, медичної та фармацевтичної хімії. За різними даними на початок ХХІ століття приблизно дві третини найчастіше вживаних синтетичних ЛЗ належать до гетероциклів, більшість із яких – п'яти- та шестичленні. Вони є складовими таких первинних метаболітів як білки та нуклеїнові основи. Серед вторинних метаболітів також знайдено значну кількість сполук, що містять згадані цикли.

У кінці минулого століття було сформульовано концепцію привілейованих структур для відбору перспективних речовин, їх цілеспрямованого синтезу та біологічного скринінгу. Зокрема, *Bemis G.W.* та *Murcko M.A.* [J. Med. Chem. 1996, 39, 2887] проаналізували 5120 структур ЛЗ з бази даних Comprehensive Medicinal Chemistry та ідентифікували серед них 1179 топологічних молекулярних каркасів; 32 з яких наявні у більше ніж половині ЛЗ та отримали назву привілейованих. Серед таких каркасів – п'яти- і шестичленні цикли, розділені метиленовим містком. Цей молекулярний каркас є, зокрема, у 5-бензилтіазолі та 3-бензилпіролі. Синтезу сполук такого типу та дослідженню їхньої біологічної активності присвячена дана дисертаційна робота.



13 місце за розповсюдженістю
серед лікарських засобів

Успіх пошуку нових ЛЗ залежить від доступності бібліотек органічних, зокрема гетероциклічних, речовин. Для успішного їх синтезу необхідні високореакційноздатні, як правило, поліфункціональні реагенти. До таких належать α -галогенокарбонільні сполуки. Вони виступають як біцентрові електрофільні реагенти і мають широке застосування в органічному синтезі, зокрема, для одержання азагетероциклів, що виявляють біологічну активність. Такими реагентами у нашому дослідженні слугували 3-арил-2-хлорпропаналі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась у рамках проектів "Синтез та дослідження біологічної активності, хіміко-аналітичних властивостей похідних 1,3-тіазолу та 4-азолідону з використанням авторського обладнання" (№ держреєстрації 0106U001305), Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакоформними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей" (№ держреєстрації 0115U003258).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи був синтез похідних тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу, піролу на основі 3-арил-2-хлорпропаналів та пошук високоактивних і малотоксичних сполук серед зазначених гетероциклів як потенційних ЛЗ.

Для досягнення цієї мети поставлено наступні завдання:

- застосувати 3-арил-2-хлорпропаналі у реакціях гетероциклізації;
- провести молекулярний дизайн та здійснити синтез нових комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу, піролу;
- здійснити *in silico* дослідження синтезованих сполук та визначити їх відповідність критеріям лікоподібності;
- для синтезованих сполук дослідити протипухлинну, протимікробну та протизапальну активності;
- провести аналіз кореляції "структура – активність" і виділити "сполуки-хіти" для подальших поглиблених досліджень.

Об'єктами дослідження були реакції [2+3]-циклоконденсації, ацилювання, *N*- та *S*-алкілювання, Кньюенагеля.

Предмет дослідження: бензилзаміщені похідні тіазолу та піролу як потенційні біологічно активні речовини.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено методологію та здійснено рідкофазовий синтез комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу, піролу з бензильним радикалом у молекулах. Здійснено аналіз їх лікоподібності. Проведено дослідження біологічної активності синтезованих сполук. Вперше ідентифіковано 15 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній злоякісних пухлин, 5 сполук-хітів – з антимікробною та 2 – із протизапальною дією. Знайдено сполуки, які проявляють протипухлинну дію щодо окремих ліній злоякісних пухлин у концентраціях < 10 нМ. На основі аналізу кореляції "структура – дія" запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних протипухлинних агентів.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено методи синтезу та перетворень (5-*R*-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів та естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти. Відібрано нові високоефективні сполуки з протипухлинною, протимікробною та протизапальною активністю, які рекомендовані для подальших поглиблених досліджень. Встановлено низку закономірностей у контексті залежності «структура – дія» і прогностичні характеристики для молекулярного дизайну потенційних «лікоподібних» молекул.

Особистий внесок здобувача. Автор виконав експериментальну частину роботи, узагальнив результати та сформулював положення і висновки, які виносяться на захист. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, з якими проводились спільні фізико-хімічні та біологічні дослідження.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на науково-практичних конференціях: "Проблеми та досягнення сучасної хімії" (Одеса, 2016), "Українській конференції з органічної хімії", (Полтава, 2016), "Хімічні проблеми сьогодення" (Вінниця, 2017), "Львівські хімічні читання" (Львів, 2017), "Домбровські хімічні читання"

(Яремче, 2017), "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів" (Тернопіль, 2018).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 8 статей у наукових фахових виданнях та 5 тез доповідей.

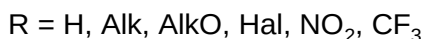
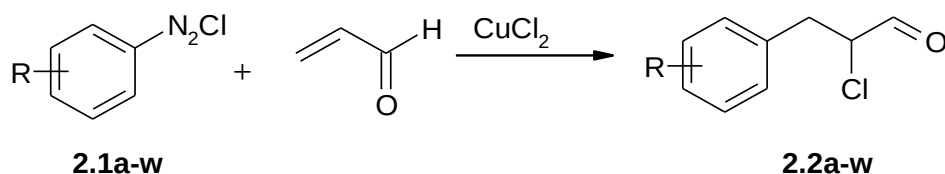
Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 252 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку літератури. Робота ілюстрована 77 таблицями, перелік використаної літератури містить 200 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Синтез 3-арил-2-хлорпропаналів та 2-аміно-5-R-бензилтіазолів

Для синтезу 3-арил-2-хлорпропаналів був обраний метод, що ґрунтується на реакції Меєрвейна. Для цього було використано акролеїн, який вводили у взаємодію з діазонієвими солями (схема 1).

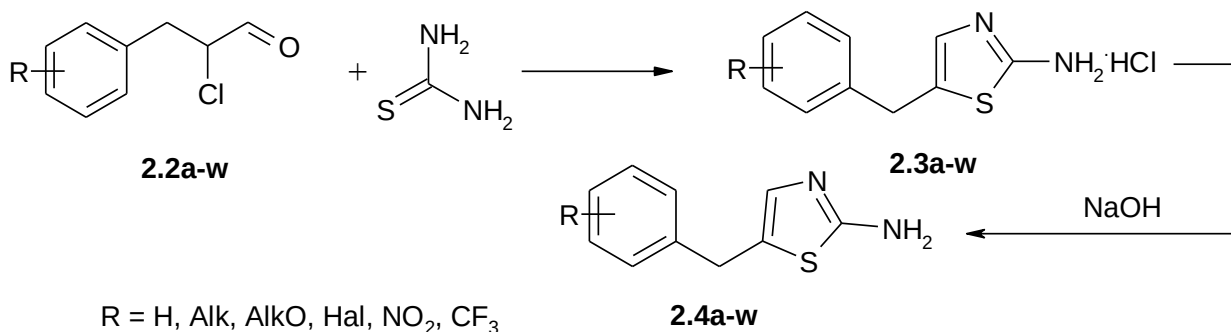
Схема 1



Значний вплив на перебіг реакції має значення рН середовища. При використанні бензол-, толіл- та анізидіазоній хлоридів оптимальним виявилось нейтральне середовище. Діазонієві солі з електроноакцепторними замісниками в ароматичному ядрі добре реагують з акролеїном у кислому середовищі.

Альдегіди **2.2a-w** використані нами як синтетичні еквіваленти діелектрофільного синтону [C₂]₂²⁺ у реакції із тіосечовиною. Взаємодія проходить із замиканням 1,3-тіазольного циклу. Утворюються 2-аміно-5-арилметил-1,3-тіазоли **2.4a-w**, які виділено при обробці лугом водних розчинів відповідних гідрохлоридів **2.3a-w** (схема 2).

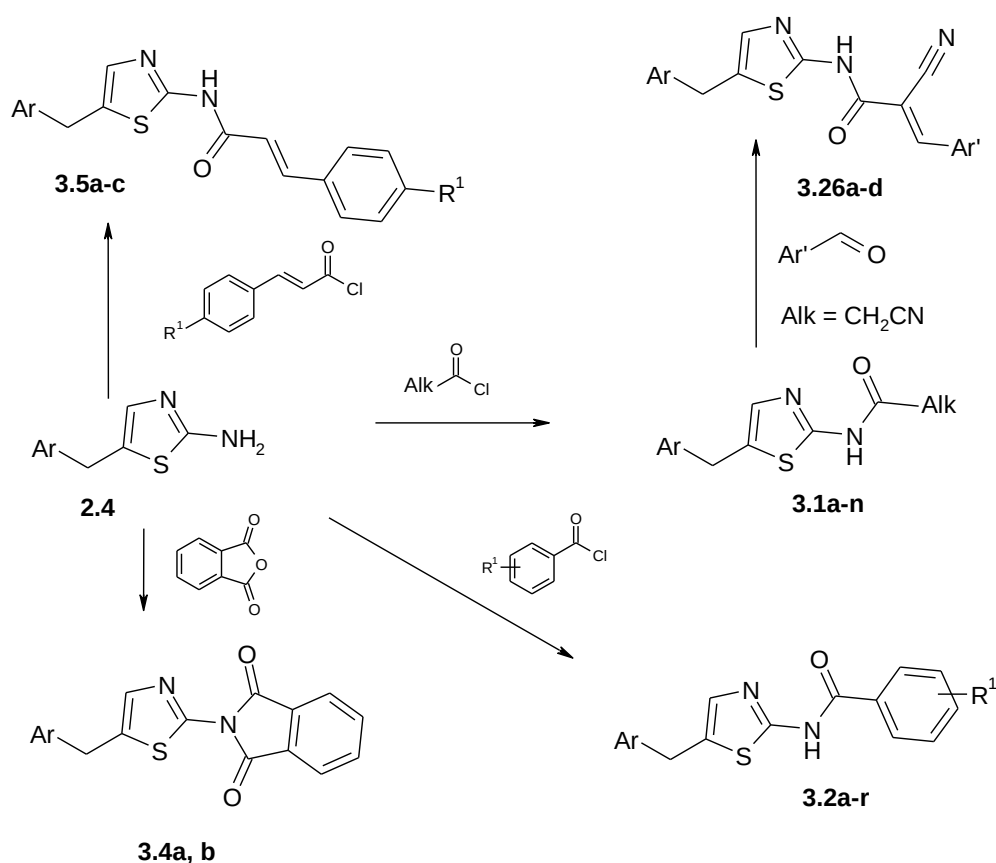
Схема 2



Синтез та біологічна активність амідів на основі 2-аміно-5-R-бензилтіазолів

Першим етапом наших досліджень був синтез та скринінг біологічної активності амідів, отриманих взаємодією 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолів з хлорангідридами аліфатичних та ароматичних кислот (схема 3). Використовували хлорангідриди оцтової, ціанооцтової, ізомасляної, ізовалер'янової, енантової (гептанової), циклогексанової та заміщених бензойних кислот. Ацилювання проводили за кімнатної температури у середовищі діоксану за наявності триетиламіну як основи. Хлорангідрид ціанооцтової кислоти є важкодоступною та нестійкою речовиною, тому ціаноацетилювання здійснювали за допомогою 3,5-диметил-1-ціаноацетилпіразолу **3.3**. Фталіміди отримували шляхом короткочасного сплавлення відповідних амініотіазолів з фталевим ангідридом. Для встановлення залежностей структура-активність було також синтезовано ціннамідами **3.5**, які є вінілогами сполук **3.2**. Для цього як ацилюючі реагенти використовували хлорангідриди заміщених коричних кислот.

Схема 3



Для отриманих сполук проведено дослідження антимікробної та протипухлинної активностей. Вивчення антимікробної активності здійснено CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), за підтримки Wellcome Trust (UK) та університету Квінсленда (Австралія). Як тестові мікроорганізми було використано п'ять штамів бактерій: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 і двох грибків: *Candida albicans* ATCC 90028 і *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821. Було встановлено, що отримані аміді проявили антимікробну

активність різного рівня. Деякі сполуки її не виявили. Найактивнішою виявилась сполука **3.1j** ($R = 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = i\text{-C}_4\text{H}_9$) стосовно штаму грибків *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (*C. Neoformans*). У той же час сполука **3.1k** ($R = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = i\text{-C}_4\text{H}_9$) проявила протилежну дію – вона стимулювала ріст цих грибків (рис. 1). Загалом у цьому ряду чіткої кореляції "структура – активність" не виявлено.

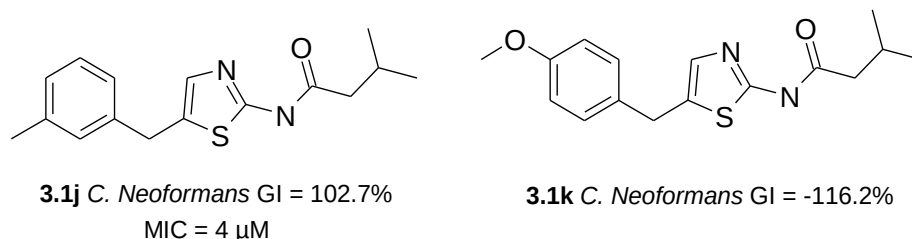


Рис.1. Антимікробна активність сполук **3.1j** та **3.1k**.

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали у рамках міжнародної наукової програми *DTP (Developmental Therapeutic Program)* Національного інституту раку (*NCI*, Бетезда, Меріленд, США). Дослідження проводили *in vitro* на 60 лініях клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини.

Як було встановлено, протипухлинна активність синтезованих сполук **3.1** залежить від довжини вуглецевого ланцюга амідного фрагменту. У випадку амідів оцтової **3.1b** ($\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = \text{CH}_3$), **3.1c** ($\text{Ar} = 2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{Alk} = \text{CH}_3$) та ціаноцтової **3.1d** ($\text{Ar} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CN}$), **3.1e** ($\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CN}$) кислот протипухлинний ефект був незначним. Середня мітотична активність становила 82.65 – 93.36%. Натомість активність різко зростала у випадку амідів валер'янової **3.1h** ($\text{Ar} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = n\text{-C}_4\text{H}_9$, mean GP = 41.50%), **3.1i** ($\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = n\text{-C}_4\text{H}_9$, mean GP = 54.70%) та енантової **3.1l** ($\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, mean GP = 36.90%) кислот. При заміні алкільного радикала циклогексильним (сполуки **3.1m** ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Alk} = \text{цикло-C}_6\text{H}_{11}$, mean GP = 99.70%), **3.1n** ($\text{Ar} = 2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{Alk} = \text{цикло-C}_6\text{H}_{11}$, mean GP = 87.20%) активність зменшувалась. Не проявив значного протипухлинного ефекту і їхній ароматичний аналог – амід бензойної кислоти **3.2a** ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{H}$, mean GP = 74.14%), а відповідні фталіміди **3.4a** ($\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, mean GP = 103.92%) та **3.4b** ($\text{Ar} = 2,3\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, mean GP = 103.04%) виявились неактивними. В той же час аміди коричних кислот **3.5a-c**, які є вінілогами **3.2a**, володіють значним протипухлинним ефектом щодо широкого спектру ліній ракових клітин (mean GP = 17.94–33.07%), причому у багатьох випадках такий ефект був цитотоксичним. Позитивний ефект мало також введення метоксигруп у положення 3 і 4 арильного радикала амідного фрагменту, зокрема, сполука **3.2r** ($\text{Ar} = 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1 = 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2$) виявила високу активність (mean GP = 26.00%). За результатами вищезгаданого прескринінгу ідентифіковано "сполуки-хіти" **3.2r** та **3.5a, b**, які були відібрані для подальшого ґрунтового *in vitro* скринінгу у діапазоні концентрацій 10^{-4} – 10^{-8} М на 60 лініях клітин з розрахунком ефективного рівня інгібування (GI_{50}), цитостатичної (TGI) та цитотоксичної (LC_{50}) дії. Результати *in vitro* скринінгу підтвердили високу

протипухлинну активність сполук **3.2r** та **3.5a, b**, про що свідчать середні значення GI_{50} – 0.997 μ M, 0.568 μ M та 4.059 μ M відповідно (рис. 2). Сполуки-хіти **3.2r** та **3.5a** не володіють суттєвою селективністю дії, значення індексу селективності $SI < 3.679$. В той же відзначається високою селективністю дії сполука **3.5b** щодо лейкемії ($SI = 20.92$), епітеліального раку кишківника ($SI = 39.79$), раку ЦНС ($SI = 21.48$) та раку простати ($SI = 19.15$).

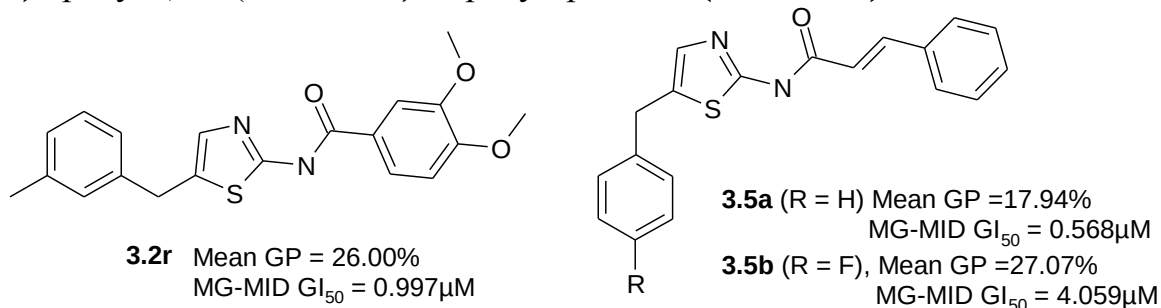
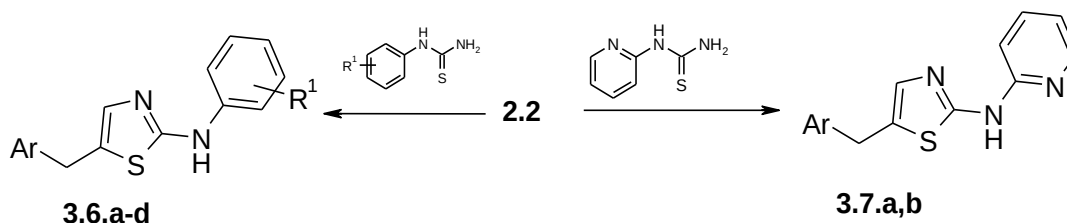


Рис. 2. Протипухлинна активність сполук **3.2r** та **3.5a,b**.

Для з'ясування впливу карбонільної групи амідного фрагменту ми дослідили деякі 2-ариламіно-5-бензилтіазоли. Їх отримували взаємодією 3-арил-2-хлорпропаналів **2.2** з арилтіосечовинами та 2-піридилтіосечовиною. Взаємодію проводили у середовищі киплячого спирту. Гідрохлориди, що утворювалися, переводили в основи дією водних лугів (схема 4).

Схема 4



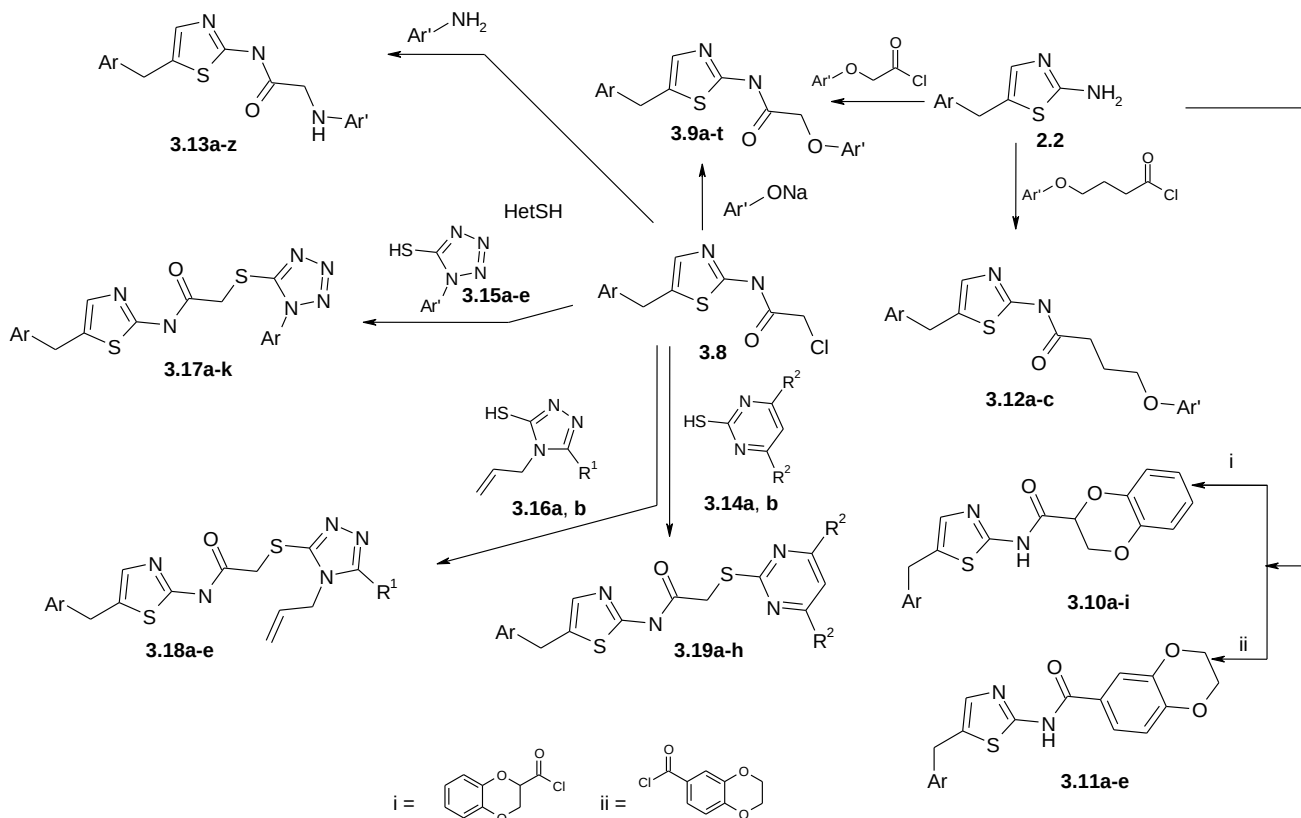
Дослідження протипухлинної активності показали, що сполуки **3.6b, c** та **3.7b** ($Ar = 2,3\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$) активності не проявляють. Інші сполуки володіють невисокою активністю (mean GP = 82.21–91.27%). Найчутливішою до згаданих сполук виявилась лінія лейкемії K-562 (GP = 21.22–38.37%). Слід зазначити, що 2-ариламінопохідні тіазолу **3.6** проявляють вищу активність, ніж відповідні 2-амінопохідні **2.4**.

Синтез *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-арилокси/феніламіно/гетарил-сульфанілацетамідів та їх біологічна активність

Взаємодією амінотіазолів **2.4** з хлорацетилхлоридом були синтезовані хлорацетаміди **3.8**. Вони слугували вихідними реагентами для побудови комбінаторних бібліотек. Зокрема, їхньою взаємодією з фенолятами натрію отримано низку нових *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-арилоксиацетамідів **3.9a-t**. Ці ж амідні отримано альтернативним методом – ацилюванням амінів **2.2** за допомогою арилоксиацетилхлоридів. Ми синтезували також і сполуки **3.10a-i**, в

яких арилоксифрагмент є конформаційно зафіксованим, та їх структурні ізомери **3.11a-e**. Для цього використали хлорангідриди бензодіоксан-2- та 6-карбонової кислоти. Для з'ясування залежностей "структура – активність" ми синтезували амід **3.12** – гомологи сполук **3.9**. Їх отримували ацилюванням 2-амінотіазолів **2.2** 4-арилоксибутирил хлоридами (схема 5).

Схема 5



Для отриманих амідів **3.9–3.12** досліджено протимікробну та протипухлинну активність. Встановлено, що вираженої протимікробної дії вони не проявляють. Водночас більшість сполук **3.9** та **3.11** показали значну протипухлинну активність. Це було зафіксовано як у прескринінгу в експериментах у концентрації 10^{-5} М (mean GP = 19.94–58.49%), так і у поглибленому дослідженні при градієнті концентрацій 10^{-4} – 10^{-8} М (MG-MID = 1.580 – 19.51 μM для **3.9** і 0.135 – 0.462 μM для **3.11**). Натомість амід **3.10** є малоактивними. Отримані дослідження дозволили ідентифікувати сполуки-хіти з протипухлинною активністю **3.9s** і **3.11d** (рис. 3).

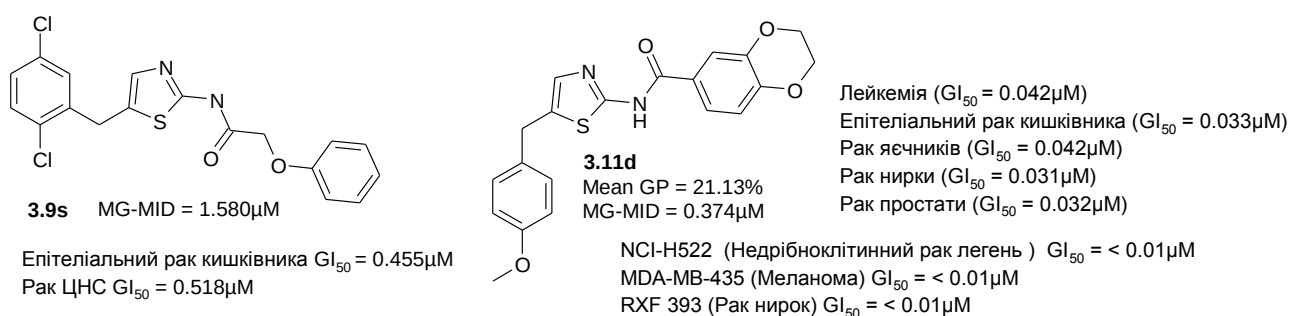


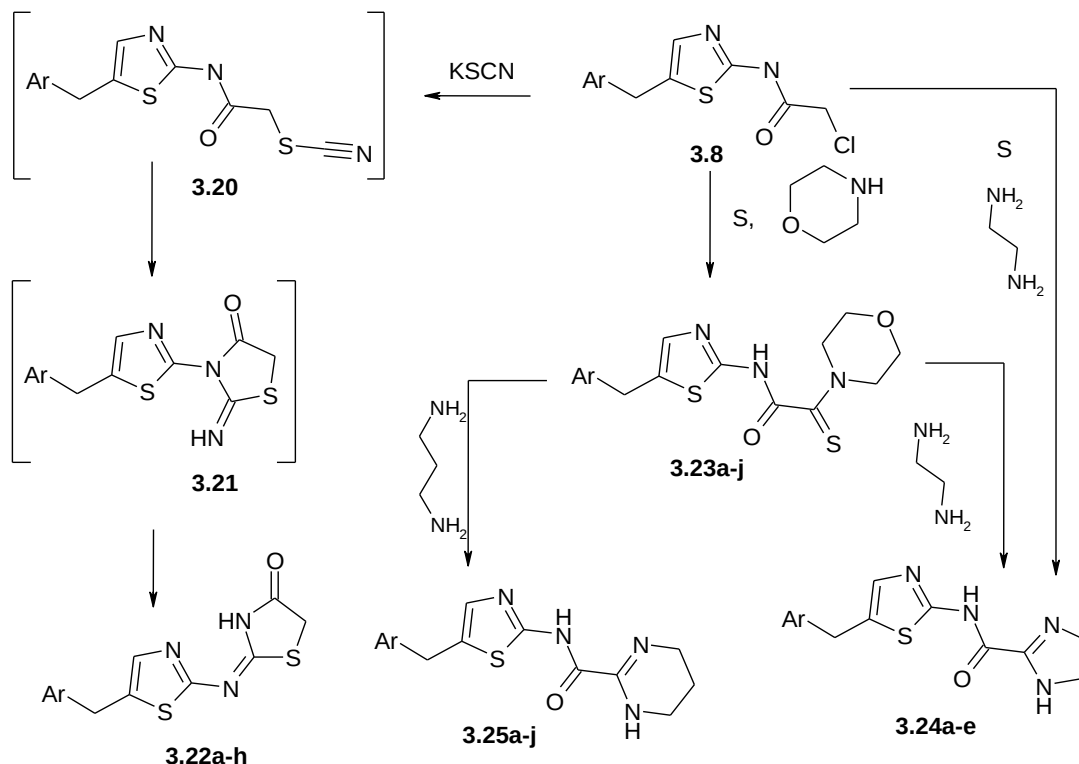
Рис. 3. Протипухлинна активність сполук **3.9s** і **3.11d**.

Одна із стратегій пошуку нових ЛЗ передбачає біоізостерні перетворення. Ми замінили арилоксигрупи у сполуках **3.9** на групу ArNH (сполуки **3.13**). Для цього хлорацетаміди **3.8** були введені у реакцію з ароматичними амінами. Встановлено, що у результаті такої взаємодії відбувається утворення амідів ариламінооцтової кислоти **3.13a-z**. Реакцію проводили у середовищі киплячого спирту. Для поглинання хлороводню, що утворюється, використовували двократний надлишок ароматичного аміну. Досліджено антимікробну та протипухлинну активність амідів **3.13**. Як і у випадку **3.9**, сполуки **3.13** вираженої антимікробної дії не проявили. Їхня протипухлинна дія також виявилась помірною, тобто ізостерна заміна кисню NH групою призвела до втрати активності. Нижчою активністю володіли і аміді 4-феноксимасляної кислоти **3.12**. Для найактивнішої сполуки mean GP = 26.06% і MG-MID = 17.75 μ M.

Хлорацетаміди **3.8** вивчали і у реакціях з гетероциклічними меркаптанами: похідними 2-меркаптопіримідину **3.14a,b**, 1-арил-5-меркаптотетразолу **3.15a-e**, 1-аліл-2-меркаптотриазолу **3.16a,b**. У результаті отримано комбінаторну бібліотеку гетарилсульфанілацетамідів **3.17–3.19**. Як і сполуки **3.13**, вони проявили помірну протипухлинну дію (mean GP = 63.05–104.74%)

Синтез та біологічна активність 2-[5-R-бензилтіазол-2-іліміно]тіазолідин-4-онів, N-[5-(R-бензил)тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів, 4,5-дигідро-1H-імідазол-2- і 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів

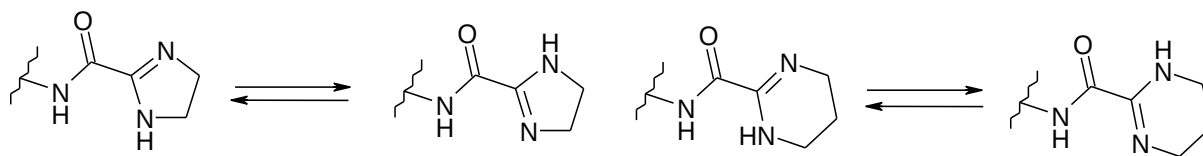
Використовуючи хлорацетаміди **3.8**, ми синтезували похідні 2-тіазоліліміно-4-тіазолідону **3.22a-h**. Для цього дослідили взаємодію сполук **3.8** з тіоціанатом калію. Даний процес починається як нуклеофільне заміщення хлору тіоціанатною групою, що супроводжується спонтанною циклізацією з утворенням інтермедіатів **3.21**. Вони в умовах проведення реакції зазнавали перегруповання Дімрота, яке полягає у міграції тіазолільного замісника від циклічного атома азоту до екзоциклічного (схема 6).



Ми розробили також метод синтезу нових тіоксоацетамідів тіазольного ряду. Встановлено, що хлорацетаміди **3.8** реагують із сіркою та морфоліном з утворенням морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **3.23a-j**. Для успішного проведення синтезу слід використовувати попередньо отриманий розчин сірки у морфоліні. Для цього вказані реагенти витримували при перемішуванні протягом 5 хв. Цей час необхідний для того, щоб у реакційній суміші утворилася достатня кількість полісульфідів.

З метою синтезу тіазоліламідів 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2- та 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбонових кислот ми вивчили взаємодію морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **3.23** з етилендіаміном та 1,3-пропілендіаміном. Встановлено, що для успішного перебігу реакції потрібне незначне нагрівання при температурі 50–70°C протягом 40–50 хв. У результаті реакції було виділено 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2- і 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксаміди з виходами 79–95%.

У спектрах ЯМР ^1H цільових амідів 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбонової кислоти **3.24a-e** сигнали метиленових груп 4,5-дигідро-1*H*-імідазолу проявляються у вигляді синглету при 3,81–3,84 м.ч. Протони CH_2 групи у положенні 5 тетрагідропіримідинового циклу **3.25a-j** резонують у вигляді синглету при 1,82–1,83 м. ч., а протони CH_2 груп у положеннях 4 і 6 – у вигляді синглету при 3,35 м.ч. Еквівалентність CH_2 груп у 4 і 6 положенні 1,4,5,6-тетрагідропіримідинового та CH_2 груп 4,5-дигідро-1*H*-імідазольного циклів зумовлена швидким таутомерним перетворенням (схема 7). З цієї причини сигналів NH протонів у циклах не спостерігали.



Для сполук **3.24** була досліджена протипухлинна активність. Встановлено, що виразної дії вони не проявляють. Найактивнішою виявилась сполука **3.24b** (Ar = 2-ClC₆H₄, mean GP = 90.86%), проте слід відзначити її відносну активність щодо ліній клітин лейкемії GP = 54.37–69.14%.

Дослідження протизапальної реакції речовин **3.24**, **3.25** дозволило ідентифікувати ряд високоактивних сполук, серед яких найкращу дію проявили сполуки **3.24b-d** (рис. 4), які за своєю дією переважали препарати порівняння диклофенак натрію та кеторолак.

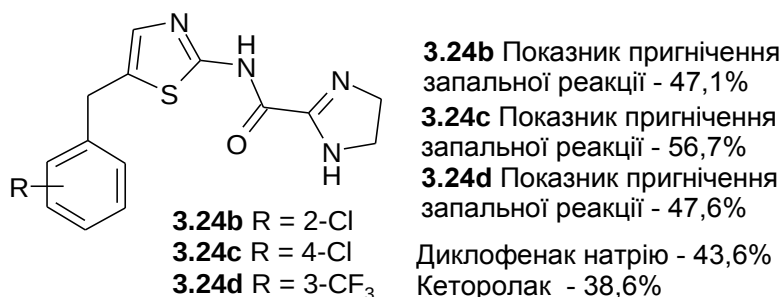


Рис. 4. Протизапальна активність сполук **3.24b-d**.

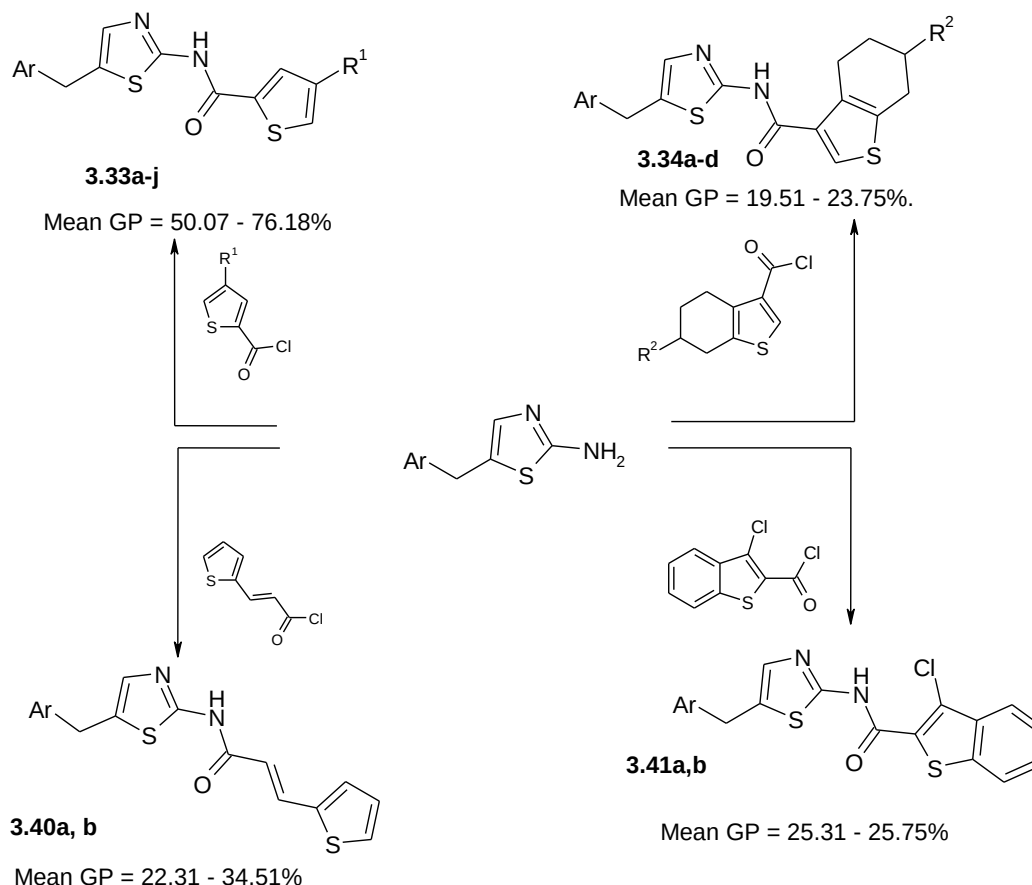
Синтез та біологічна активність (5-R-бензилтіазол-2-іл) амідів тіофенкарбонових кислот

Для подальшого пошуку нових високоактивних речовин ми застосували стратегію біоізостерних заміन, зокрема заміну бензенового фрагменту на тіофеновий. З цією метою були отримані аміді тіофен-2-карбонової кислоти **3.33** та 3-тіофен-2-ілакрилової кислоти **3.40**, які є біоізостерними зі сполуками **3.2** і **3.5**, відповідно. Крім того, синтезовано аміді 4,5,6,7-тетрагідро-бензо[*b*]тіофен-3-карбонової **3.34** та 3-хлоробензо[*b*]тіофен-2-карбонової **3.41** кислот (схема 8).

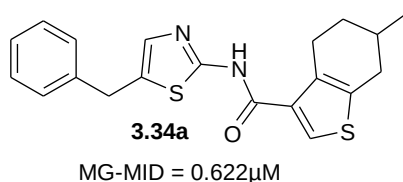
Для всіх синтезованих похідних тіофенкарбонових кислот досліджена протипухлинна активність. За її результатами можна констатувати, що аміді тіофен-2-карбонової кислоти **3.33a-e** проявляють середній рівень активності (mean GP = 50.07 – 76.18%). Введення бром у положення 4 тіофенкарбонової кислоти суттєво вплинуло на активність тільки у випадку сполуки **3.33g** (Ar = *i*-C₃H₇C₆H₄, mean GP = 26.75%). Вона приблизно у 2 і більше разів була активніша решти тестованих сполук **3.33**. Також слід констатувати значну втрату активності при заміні арильного радикала на 1-нафтильний (сполука **3.33j** (Ar = 1-C₁₀H₇, mean GP = 93.64%). Найбільш чутливою до амідів **3.33** виявилась лінія MDA-MB-435 меланоми. Багато сполук діяли на неї

цитотоксично. Для сполук **3.34a-c** середнє значення значення GP становило 19.51–23.75%. Тільки у випадку дизаміщеного похідного **3.34d** (Ar = 2-Cl-5-CF₃C₆H₃) спостерігали суттєву втрату активності (mean GP = 61.54%). Високу активність спостерігали і для сполук **3.40a,b** та **3.41a,b** (mean GP = 22.31 – 34.51%).

Схема 8



При дослідженнях на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій (10^{-4} – 10^{-8} M) амідів тіофенкарбонових кислот проявили різнопланову активність (MG-MID = 0.622–17.76 μ M). Найкращі результати спостерігали для сполуки **3.34a** (рис. 5).

Рис. 5. Протипухлинна активність сполуки **3.34a**.

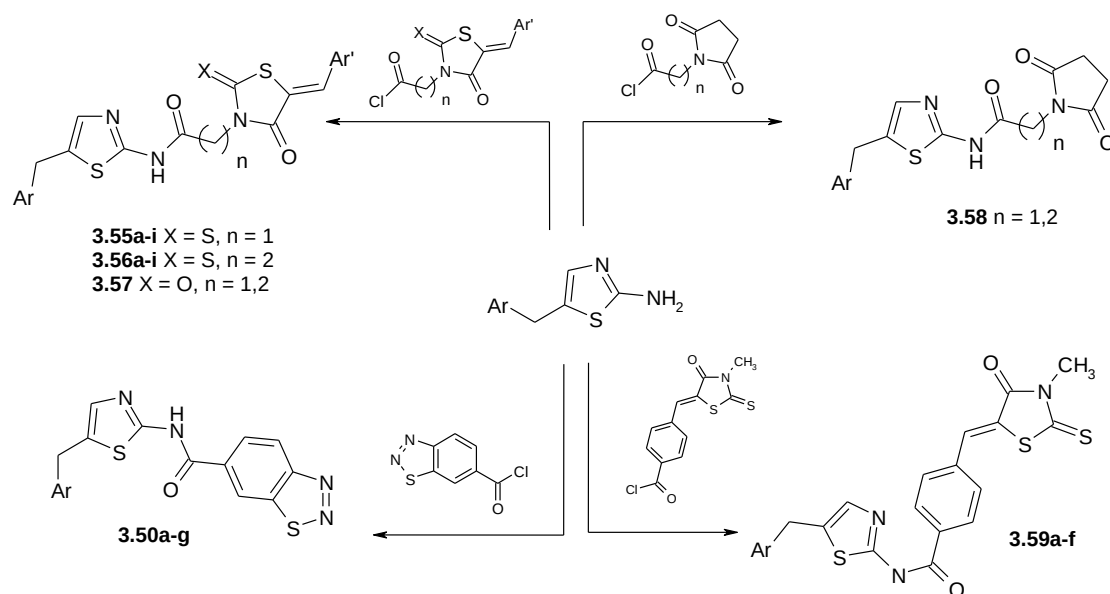
Синтез та біологічна активність (5-R-бензилтіазол-2-іл) амідів кислот 4-тіазолідонового, 2,4-піролідіндіонового та 1,2,3-бензотіадіазольного рядів

За відпрацьованою схемою ми здійснили синтез амідів 4-тіазолідонового **3.55-3.57**, **3.59**, 2,4-піролідондіонового **3.58** та 1,2,3-бензотіадіазольного **3.50** ряду (схема 9). Для всіх отриманих сполук було досліджено протипухлинну, а

для **3.55**, **3.56** – також протимікробну і протизапальну дію.

Встановлено, що сполуки **3.55–3.59** виразного протипухлинного ефекту не проявляють. Натомість амід **3.59**, які є ізомерними до **3.55**, володіють значною активністю. Для них значення mean GP = 41.43–67.34% (за винятком **3.59c** Ar = 3-ClC₆H₄ mean GP = 31.22). У випадку лінії меланоми MDA-MB-435 для більшості із цих сполук спостерігали цитотоксичну дію (GP = -18.45 – -36.27%).

Схема 9



Виявлено, що сполуки **3.55–3.56** проявляють високу протизапальну активність. У результаті досліджень нам вдалося ідентифікувати сполуку-хіт, яка за своєю активністю переважала препарати порівняння диклофенак натрію та кеторолак (рис. 6).

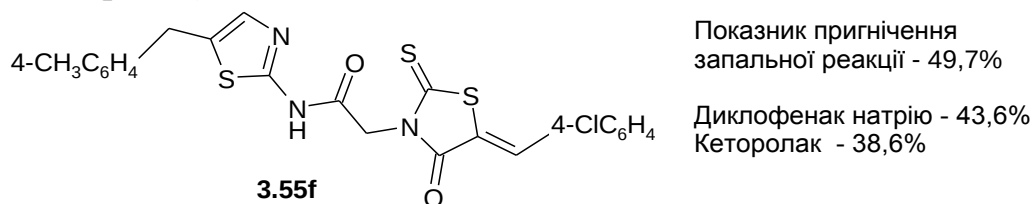


Рис. 6. Протизапальна активність сполуки **3.55f**.

Додатково для перевірки інгібіторної активності ЦОГ-1 та ЦОГ-2 (протизапальні мішені) проведено молекулярний докінг. Його результати показали, що енергії утворення комплексу ліганд – ЦОГ-2, для амід **3.55f** співмірні з відомими інгібіторами (кетопрофен, кеторолак, мефенамінова кислота, луміракоксіб) і є вищими, ніж для мелоксікаму та ібупрофену. Також було встановлено, що сполука **3.55f** не володіє необхідними параметрами для успішного зв'язування з активним сайтом мішені-ЦОГ-1. На рис. 7 зображено амід **3.55f** в активному сайті зв'язування циклооксигенази-2, візуалізація здійснена за допомогою програми VIDA.

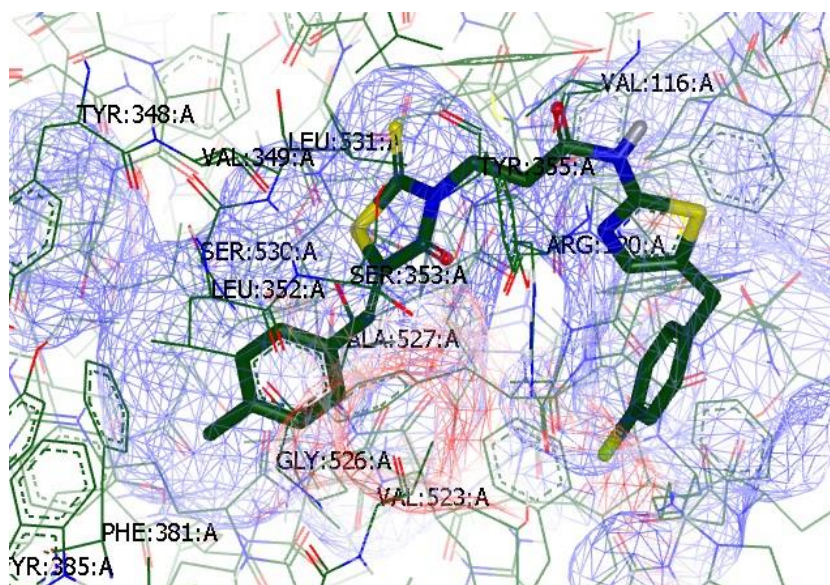


Рис. 7. Сполука **3.55f** в активному сайті циклооксигенази-2

Аналіз залежностей "структура – активність" протипухлинної дії (5-R-бензилтіазол-2-іл)-карбоксамідів

На підставі досліджень протипухлинної активності можна констатувати, що протипухлинний ефект залежить від ліпофільності амідного фрагменту у молекулі. Сполуки, які містять ліпофільне аренове ядро чи довгий алкільний радикал, володіють, як правило, високою активністю. Натомість, якщо вони містять гідрофільний фрагмент, спостерігається часткова (сполуки **3.18d**, **3.19f-h**) або у більшості випадків повна (сполуки **3.17**, **3.23**, **3.25**, **3.26**) втрата активності (рис. 8).

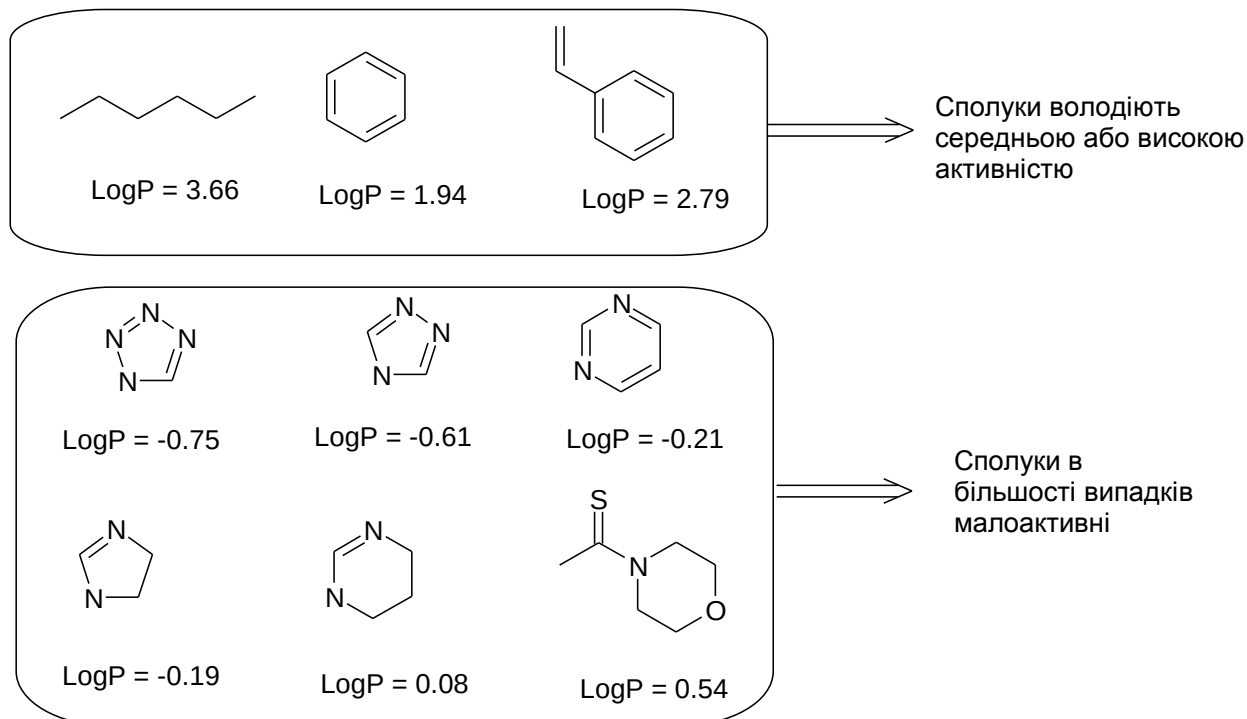


Рис. 8. Вплив ліпофільності на активність (5-R-бензилтіазол-2-іл)-карбоксамідів.

Важливе значення має також взаємне розміщення амінотіазольного і ліпофільного чи гідрофільного фрагментів. Так у випадку амідів **3.55** гідрофільне роданінове ядро знаходиться біля амідної групи і вони неактивні. Натомість у випадку ізомерних амідів **3.59** біля амідної групи знаходиться ліпофільне бензенове ядро, а роданінове значно віддалене, і такі сполуки проявляють протипухлинну активність (рис. 9).

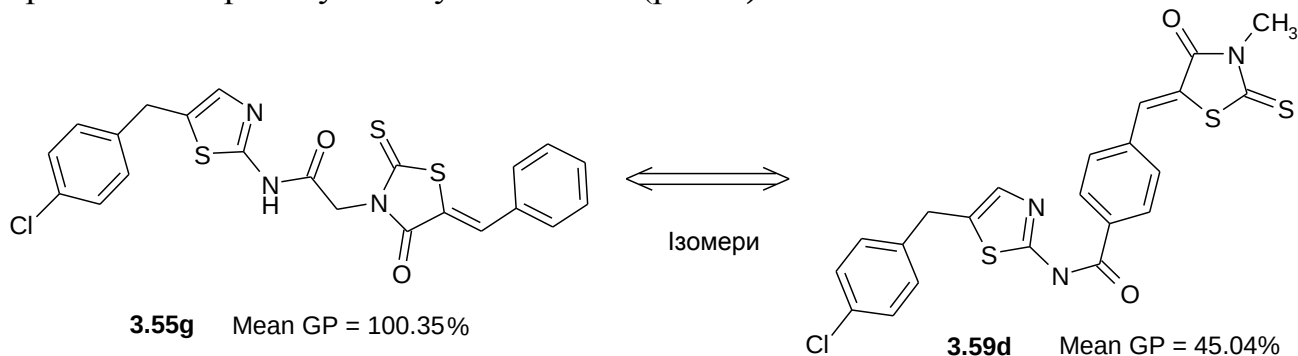


Рис. 9. Протипухлинна активність сполук **3.55g** та **3.59d**.

Аналогічні залежності спостерігаємо і для амідів бензодіоксанових кислот. Якщо амідна група безпосередньо зв'язана з гідрофільним діоксановим ядром, то активність таких сполук невисока. У той же час ізомерні аміди бензодіоксан-6-карбонової кислоти, в яких амідний фрагмент зв'язаний з ареновим ядром, – високоактивні сполуки (рис. 10).

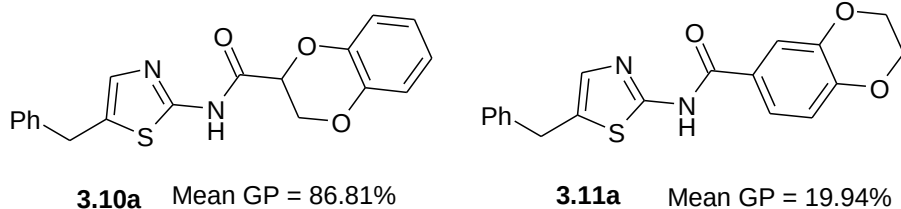


Рис. 10. Протипухлинна активність сполук **3.10a** та **3.11a**.

Важливе значення для вияву протипухлинного ефекту має наявність в кислотній частині амідного фрагменту алкоксигруп. Аміди бензодіоксан-6- та 3,4-диметоксибензойної кислот виявились значно активнішими за амід бензойної кислоти (рис. 11).

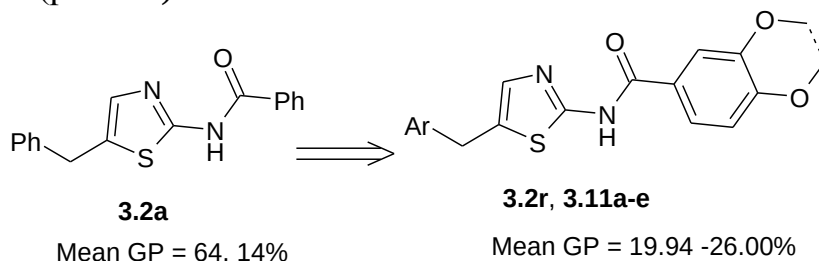


Рис. 11. Протипухлинна активність сполук **3.2a** та **3.2r, 3.11a-e**.

Замісник у бензильному фрагменті у більшості випадків однозначного впливу на протипухлинну активність не має. Зокрема, у випадку сполук **3.11**

високу активність спостерігали як для донорних замісників, так і для акцепторних (рис. 12).

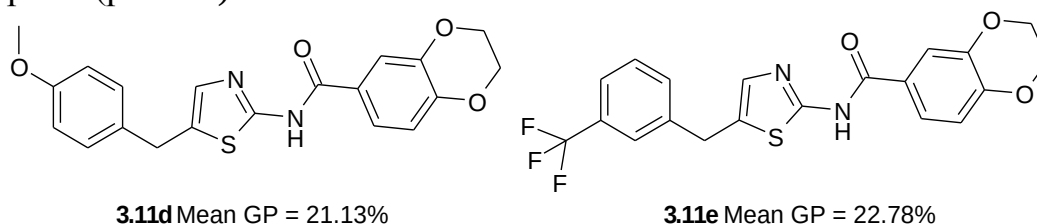


Рис. 12. Протипухлинна активність сполук **3.11d** та **3.11e**.

Натомість для сполук **3.9** значно активнішими є сполуки з акцепторними замісниками (рис. 13).

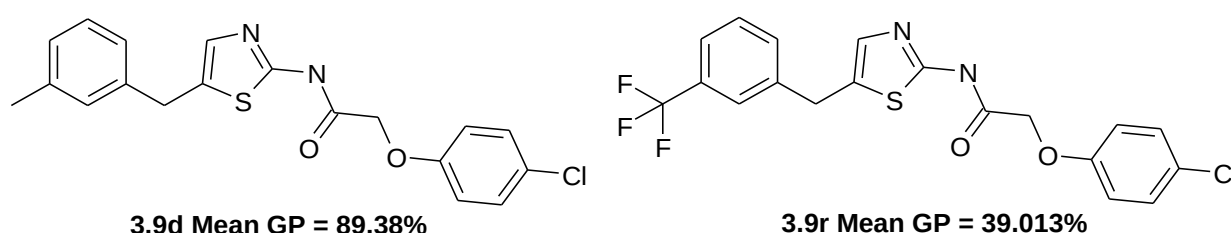
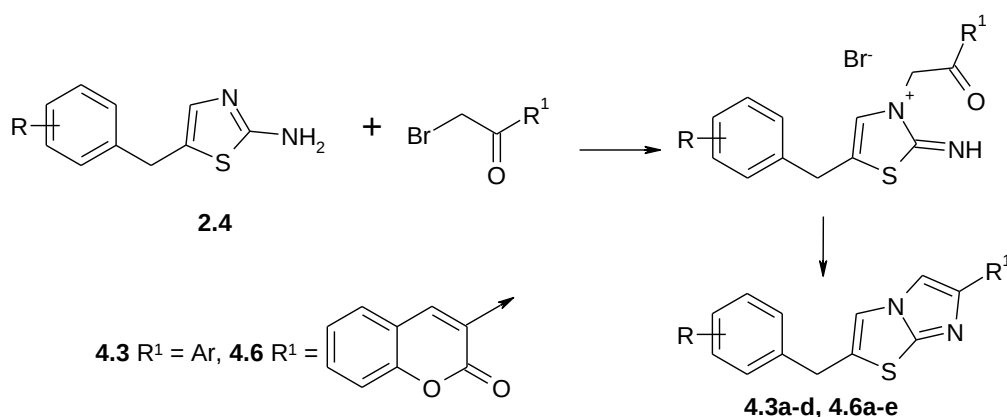


Рис. 13. Протипухлинна активність сполук **3.9d** та **3.9r**.

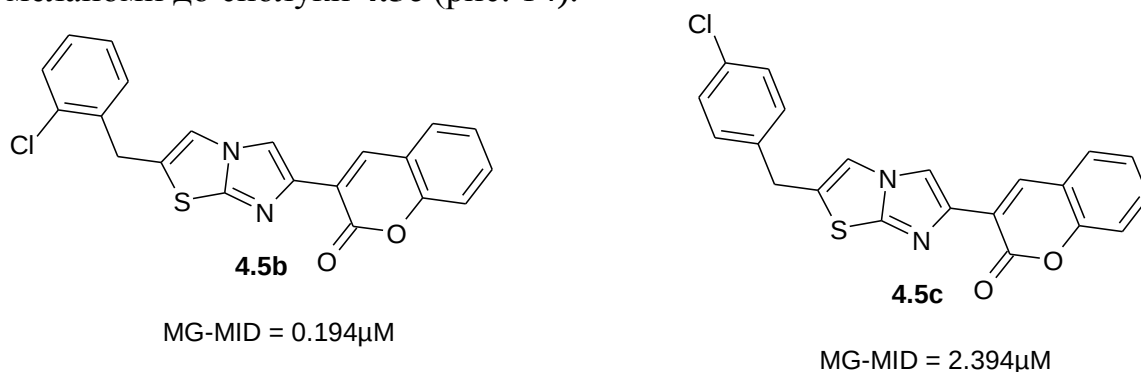
Можна також констатувати, що введення у бензильний фрагмент двох атомів хлору приводить до повної втрати активності практично до всього спектру ліній клітин злоякісних пухлин. У той же час, 2-Cl- і 3-Cl-заміщені сполуки проявляли активність.

Синтез та протипухлинна активність 2-R-бензилімідазо[2,1-b]тіазолів

Ми здійснили дизайн комбінаторної бібліотеки 2-R-бензилімідазо[2,1-b]тіазолу. Для цього дослідили взаємодію 2-амінотіазолів з бромацетофенонами та 3-бромацетилкумаринами. Встановлено, що реакція відбувається при кип'ятінні у середовищі етилового спирту. На першій стадії утворюються продукти алкілювання по циклічному атомі азоту. Їх в індивідуальному вигляді не виділяли. Подальше нагрівання реакційної суміші приводить до внутрішньомолекулярного приєднання екзоциклічної іміногрупи до карбонільної з відщепленням води та формуванням імідазо[2,1-b]тіазольного циклу (схема 10).



Проведені дослідження протипухлинної активності показали, що імідазо[2,1-*b*]тіазоли, **4.3a-d**, які містять арильний фрагмент у положенні 6, виразної дії не проявляють (mean GP = 75.72–102.49%). Найчутливішою виявилась лінія меланоми UACC-62 до сполук **4.2c** (GP = 11.64%) та **4.2d** (GP = 1.58%). Натомість, заміна арильного замісника на кумариновий приводить до значного зростання активності похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу. Для сполук **4.6a-d** (Ar = 2-FC₆H₄(**a**), 2-ClC₆H₄(**b**), 4-ClC₆H₄(**c**), 3-CF₃C₆H₄(**d**)) середне значення GP = 7.50–11.65 %. У випадку **4.6e** (Ar = 2,4-Cl₂C₆H₄) активність була значно нижчою (mean GP = 46.47%). Однією із найчутливіших виявилась лінія MDA-MB-435 меланоми. Для усіх сполук спостерігався цитотоксичний ефект зі значеннями GP = -15.17 – -69.77%. Також слід відзначити значну активність сполук **4.5b, c** щодо лінії OVCAR-3 (GP = -55.68% і -69.77% відповідно) і OVCAR-4 (GP = -50.90 % і -30.49% відповідно) раку яєчників. Сполуки **4.6a-d** проявили високу активність і при дослідженні їх активності у градієнті концентрацій (10⁻⁴–10⁻⁸M). Значення MG-MID становило 0.194 – 3.371μM. Найактивнішою виявилась сполука **4.5b** (MG-MID = 0.194μM). Також слід відзначити високу чутливість ряду ліній епітеліального раку кишечника та меланоми до сполуки **4.5c** (рис. 14).

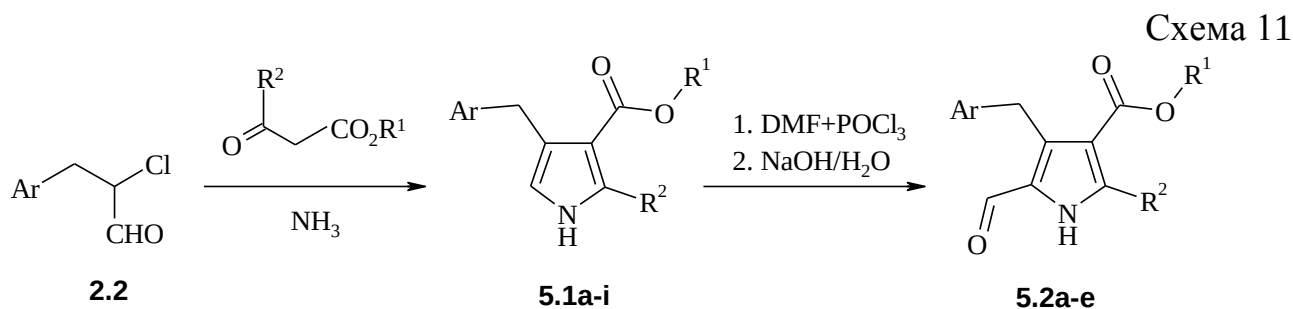


HCT-15 (Епітеліальний рак кишечника) GI₅₀ < 0.010 μM
 LOX IMVI (Меланома) GI₅₀ < 0.010 μM
 M14 (Меланома) GI₅₀ <= 0.010 μM
 MDA-MB-435 (Меланома) GI₅₀ <= 0.010 μM

Рис. 14. Протипухлинна активність сполук **4.5b** та **4.5c**.

Синтез та біологічна активність естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти

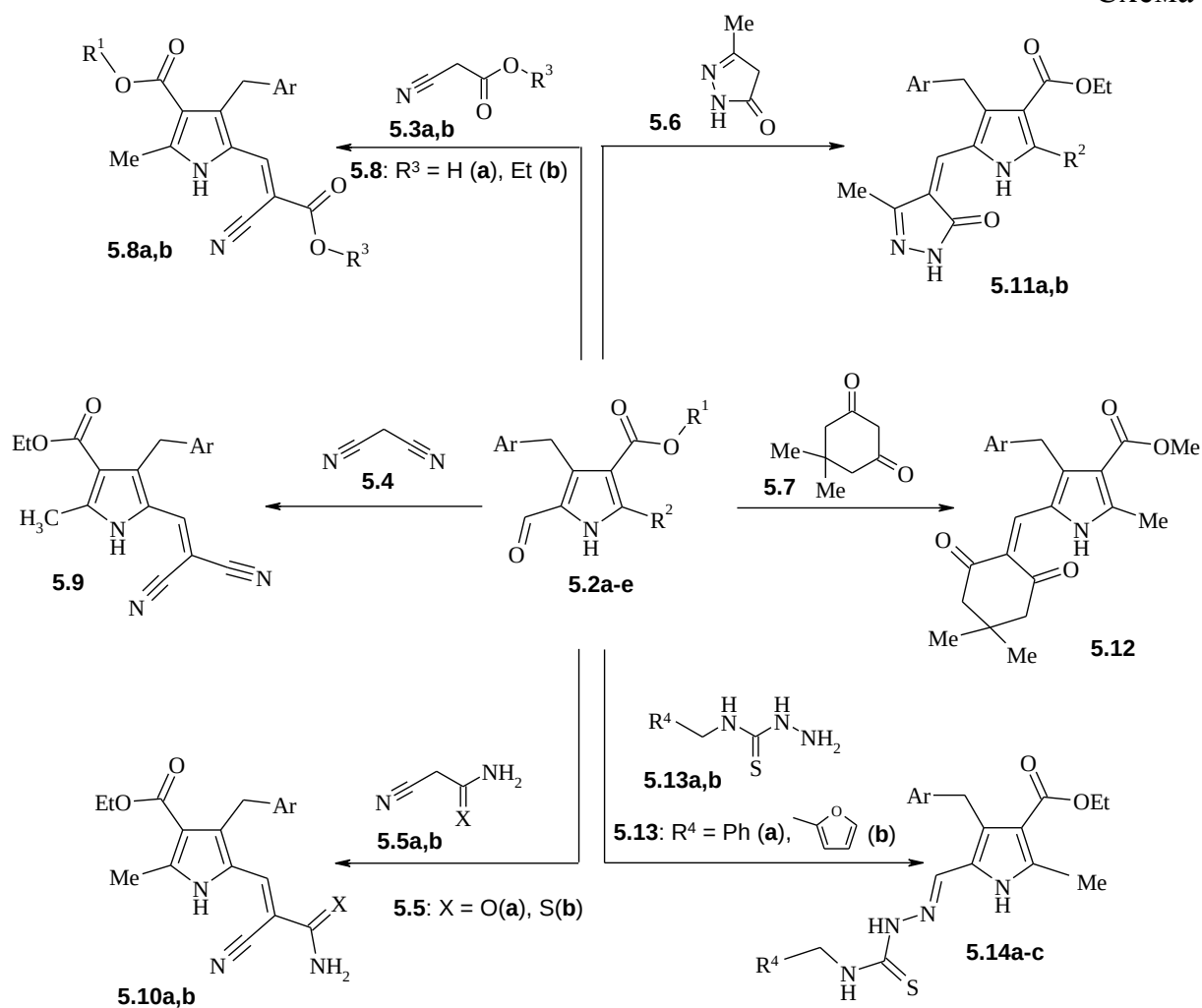
Взаємодією 3-арил-2-хлорпропаналів **2.2** з 1,3-дикарбонільними сполуками – метилацетоацетатом, ацетооцтовим та бензоїлоцтовим естерами – у спирті і за наявності водного аміаку в умовах реакції Ганча, отримано серію піролів **5.1a–i**. Застосовуючи метод формілювання Вільсмаєра-Хаака, вони були перетворені з високими виходами у піролкарбальдегіди **5.2a–e** (схема 11).



Альдегіди **5.2a–e** легко вступають у реакції конденсації, зокрема зі сполуками з активними метиленовими групами, що показано на прикладі взаємодії з ціанооцтовою кислотою **5.3a** та її похідними – етилціаноацетатом **5.3b**, малондинітрилом **5.4**, ціанацетамідом **5.5a** та тіоціанацетамідом **5.5b**. Альдегіди **5.2a–e** також реагують з деякими гетероциклічними сполуками, що містять у своїй структурі метиленовий фрагмент, зокрема з 5-метил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-оном **5.6**, утворюючи відповідні похідні **5.11a, b** (схема 12). Цікаві результати одержано при вивченні конденсації альдегідів **5.2a–e** з димедоном **5.7** (5,5-диметил-1,3-циклогександіоном) у крижаній оцтовій кислоті. З реакційного середовища виділили сполуку **5.12**, що утворилася внаслідок конденсації альдегіду **5.2c** лише з однією молекулою димедону. Також з високими виходами були синтезовані тіосемікарбазони **5.14a–c**. Реакцію здійснювали кип'ятінням у спирті вихідних альдегідів з тіосемікарбазидами **5.13a, b** за наявності каталітичних кількостей піперидину (схема 12).

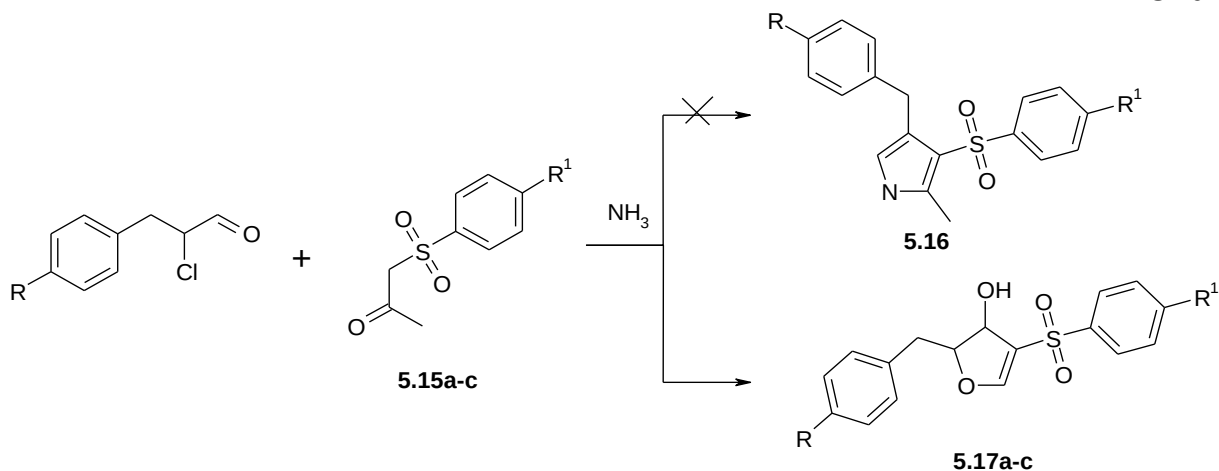
Для синтезованих сполук досліджено протипухлинну та протимікробну активності. Встановлено, що отримані похідні піролу вираженої протипухлинної активності не проявили (mean GP = 75.35–91.25%). Антимікробна ж активність залежала від їхньої будови і була різною. Мінімальна бактеріостатична концентрація становила 3.91–500 μM, а бактеріоцидна 7,81 – 500 μM. Найактивнішою виявилась сполука **5.9** щодо *S. aureus* 209 зі значеннями МБсК = 3.91 μM і МБцК = 7,81 μM.

Схема 12



Розвиваючи наші дослідження, у реакції з 3-арил-2-хлорпропанальми введено також сульфоацетони **5.15a-c**. Однак, як було встановлено, реакція не приводить до утворення піролу **5.16**, а основним продуктом є дигідрофуран **5.17a-c**, продукт перерваної реакції Фейст-Бенарі (схема 13).

Схема 13



Подібні, 2,3-дигідрофуран-3-оли досить часто виділяють в умовах реакції Фейст-Бенарі, однак, в умовах реакції Ганча, про утворення цих продуктів не повідомлялось. Будову сполук **5.17a-c** підтверджено ^1H ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурним аналізом сполуки **5.17a** (рис. 15).

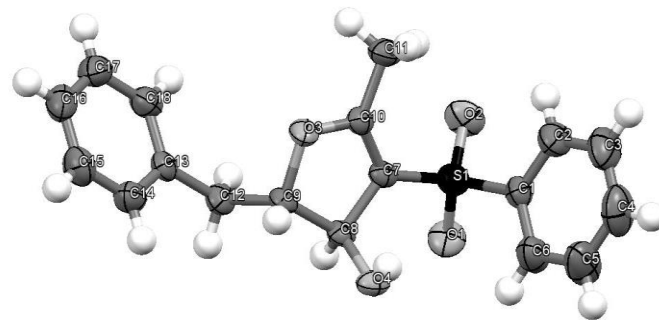


Рис. 15. PCA сполуки **5.17a**

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методологію та здійснено рідкофазовий синтез комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу та піролу з бензильними замісниками у молекулах. Вперше отримано 227 нових (5-*R*-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів, 8 2-*R*-бензил-6-арил/(3-кумарил)імідазо[2,1-*b*]тіазолів та 20 естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти. Встановлено їхню будову та вивчено фізико-хімічні і спектральні характеристики.
2. Здійснено аналіз лікоподібності синтезованих сполук із застосуванням правил Ліпінського і Вебера. Проведені розрахунки дозволяють констатувати, що для всіх сполук прогнозується висока біодоступність і вони є перспективними для біологічних випробувань.
3. Для всіх синтезованих сполук проведено дослідження біологічної активності. Вивчались протимікробна, протипухлинна та протизапальна дія. Вперше ідентифіковано: 15 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній клітин злоякісних пухлин, 5 сполук-хітів з високою антимікробною активністю, 2 сполуки-хіти з високою протизапальною активністю.
4. Знайдено сполуки, які проявляють протипухлинну дію щодо окремих ліній клітин злоякісних пухлин у концентраціях < 10 нМ.
5. Здійснено аналіз кореляції "структура – протипухлинна дія" для (5-*R*-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів. Показано, що для вияву активності необхідною умовою є наявність ліпофільного фрагменту у кислотній частині амідів. Сполуки з гідрофільним фрагментом активності не проявляли. Запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних протипухлинних агентів.
6. Знайдено новий варіант перерваної реакції Фейст-Бенара. Показано, що взаємодія арилсульфоацетонів з 3-арил-2-хлорпропаналіями приводить до утворення 4-арилсульфоніл-2-*R*-бензил-2,3-дигідрофуран-3-олів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives / N.S. Finiuk, V.P. Hreniuh, Yu.V. Ostapiuk, V.S. Matiychuk, D.A. Frolov, M.D. Obushak, R.S. Stoika, A. M. Babsky // Biopolymers and Cell. – 2017. – Vol. 33. –

- № 2. – Р. 135–146. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних.*
2. Синтез та протипухлинна активність 6-(H/Me)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідів / Ю.В. Остап'юк, Д.А. Фролов, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2017. – № 2 (42). – С.19-25. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, узагальнення результатів біологічної активності.*
 3. Синтез та антимікробні властивості 5-(4-R-бензил)-2-тіазоліламідів 5-ариліденроданін-3-алканкарбонових кислот / Д.А. Фролов, В.Я. Горішній О.О. Бліндер, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2017. – №3 (43). – С.17-24. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
 4. Synthesis and antitumor activities of new N-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-(heteryl-5-ylsulfanyl) acetamides / Y.V. Ostapiuk, D.A.Frolov, R.Y. Vasylyschyn, V.S. Matiychuk. // Biopolymers and Cell. – 2018. – Vol. 1. – Р. 59-71. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка статті до друку.*
 5. Синтез та первинна оцінка протизапальної активності 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів / В.Я. Горішній, Д.А. Фролов, І.О. Нектегаєв, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 2. – С. 5-10. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка статті до друку.*
 6. Selective Formation of Products of Interrupted Feist-Benary Reaction under the Conditions of Hantzsch Pyrrole Synthesis / V.S. Matiichuk, D.A. Frolov, N.T. Pokhodylo, V.V. Pavlyuk, M.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 54, No. 5. – Р. 799–801. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних.*
 7. Синтез та протипухлинна активність N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2- та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів / Ю.В. Остап'юк, Д.А. Фролов, В.Е. Скробала, А.М. Бабський, В.С. Матійчук // Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун. Сер.: хімія. – 2016. – № 23. – С. 21-25. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, узагальнення результатів біологічної активності.*
 8. Синтез та протипухлинна активність похідних 4- бензилпіролу / Р. Мартяк, Д. Фролов, В. Матійчук, М. Обушак // Вісник Львівського університету. Серія хімічна. – 2018. – Випуск 59. Ч. 2. – С. 276-285. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
 9. 5-Аміно-2-арил-2Н-[1,2,3]триазол-4-карбонові кислоти на основі арендіазонієвих солей / Д.А. Фролов, В.В. Горішній, В.С. Матійчук // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. М 351 (Полтава, 19-23 вересня 2016 р.) – Полтава: Полтавський національний

- педагогічний університет ім. В.Г. Короленка, 2016. – С. 267. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*
10. Синтез та протипухлинна активність N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2- та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів / Д.А. Фролов, В.С. Матійчук // Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2017): збірник тез доповідей Десятої Української наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю, 27–29 березня 2017 р., м. Вінниця. Донецький національний університет імені Василя Стуса – Вінниця, ТОВ "Нілан-ЛТД", 2017. – С. 142. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*
 11. Протипухлинна активність N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2- та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів / В.С. Матійчук, Д.А. Фролов, Ю.В. Остап'юк // Збірник наукових праць, XVI Наукова конференція "Львівські хімічні читання - 2017", 28-31 травня 2017р., м. Львів. – С. О24. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*
 12. Протипухлинна активність амідів бензо[1,2,3]тіадіазол-6-карбонової кислоти / Д.А. Фролов, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». М 341 (Яремче, 12-16 вересня 2017 р.) – Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет, 2017. – С. 134. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*
 13. Синтез та протизапальна активність N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів / В.Я. Горішній, Д.А. Фролов, І.О. Нектегаєв, В.С. Матійчук // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2018. – С. 3. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*

АНОТАЦІЯ

Фролов Д.А. 3-Арил-2-хлорпропаналі у синтезі біологічно активних гетероциклічних сполук. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2020.

Дисертація присвячена синтезу біологічно активних речовин з використанням 3-арил-2-хлорпропаналів як вихідних реагентів. Розширено коло діазонієвих солей у реакції арилювання акролеїну за Меєрвейном. На основі отриманих 3-арил-2-хлорпропаналів розроблено методологію

рідкофазового синтезу комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу та піролу з бензильним радикалом у молекулах. Вперше показано, що взаємодія 3-арил-2-хлорпропаналів з арилсульфоацетофенонами приводить до селективного утворення продуктів перерваної реакції Фейст-Бенара, 2,3-дигідрофуран-3-олів, що конкурує з утворенням піролів в умовах їх синтезу за Ганчем. Здійснено аналіз лікоподібності отриманих сполук. Показано, що всі вони перспективні у дизайні нових лікарських сполук. Проведено дослідження біологічної активності синтезованих сполук. Вперше ідентифіковано 15 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній злоякісних пухлин, 5 сполук з антимікробною та 2 – із протизапальною активністю. Знайдено сполуки, які проявляють протипухлинну дію щодо окремих ліній злоякісних пухлин в концентраціях < 10 нМ. На основі аналізу кореляції "структура – дія" та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних протипухлинних та протимікробних агентів.

Ключові слова: органічний синтез, 2-амінотіазол, 4-тіазолідинон, імідазо[2,1-*b*]тіазол, пірол, ацилювання, аміноліз, реакція Фейст-Бенарі, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження.

АННОТАЦИЯ

Фролов Д.А. 3-Арил-2-хлорпропанали в синтезе биологически активных гетероциклических соединений. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Министерство здравоохранения Украины, Львов, 2020.

Диссертация посвящена синтезу биологически активных веществ с использованием 3-арил-2-хлорпропаналей в качестве исходных реагентов. Расширен круг диазониевых солей в реакции арилирования акролеина за Мейрвейном. На основе полученных 3-арил-2-хлорпропаналей разработана методология жидкофазового синтеза комбинаторных библиотек производных 1,3-тиазола, имидазо[2,1-*b*]тиазола и пиррола с бензильным заместителем в молекулах. Впервые показано, что взаимодействие 3-арил-2-хлорпропаналей с арилсульфоацетофенонами приводит к селективному образованию продуктов прерванной реакции Фейст-Бенари, 2,3-дигидрофуран-3-олов, конкурирующей с образованием пирролов в условиях их синтеза по Ганчу. Осуществлен анализ лекоподобия полученных соединений. Показано, что все они перспективные в дизайне новых лекарственных соединений. Проведено исследование биологической активности синтезированных соединений. Впервые идентифицированы 15 соединений хитов с высокой противоопухолевой активностью в отношении широкого спектра линий злокачественных опухолей, 5 соединений из антимикробной и 2 – с противовоспалительной активностью. Найдены соединения, которые проявляют противоопухолевое действие в отношении отдельных линий злокачественных опухолей в

концентраціях < 10 нМ. На основе анализа корреляции "структура – действие" и докинговых исследований предложены рекомендации к рациональному дизайну потенциальных противоопухолевых и противомикробных агентов.

Ключевые слова: органический синтез, 2-аминотиазол, 4-тиазолидинон, имидазо[2,1-*b*]тиазол, пиррол, ацилирование, аминолиз, реакция Фейст-Бенари, спектральные характеристики, фармакологические исследования.

SUMMARY

Frolov D. A. 3-Aryl-2-chloropropanals in the synthesis of biologically active heterocyclic compounds. – Manuscript.

The dissertation for candidate's degree in pharmaceutical sciences in the speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation is devoted to the synthesis of biologically active substances using 3-aryl-2-chloropropanals as starting reagents. The number of diazonium salts in the acrolein Meerwein arylation was expended. The prepared 3-aryl-2-chloropropanals were used in the synthesis of 2-amino-5-*R*-benzylthiazoles. They were investigated in the reaction with acyl chlorides and bromoacetophenones or 3-bromoacetyl coumarin. The combinatorial libraries of *N*-(5-*R*-benzyl-thiazol-2-yl)-carboxamides, 2-*R*-benzyl-6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 3-(2-Benzyl-imidazo[2,1-*b*]thiazol-6-yl)-chromen-2-ones were prepared. The reaction of 3-aryl-2-chloropropanals with acetoacetic and benzoylacetic esters in the presence of ammonia was investigated. The series of 3-ethoxycarbonyl-2-methyl/phenyl-4-(4-*R*-benzyl)-1H-pyrroles were prepared. The reaction of 3-aryl-2-chloropropanals with 1-arylsulfonylpropan-2-ones in condition of Hantzsch pyrrole synthesis was investigated. The process resulted in the formation in high yields of the interrupted Feist-Benary reaction 2-(*R*-benzyl)-4-arylsulfonyl-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-ols. The structures of all synthesized compounds were confirmed by using of ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, mass spectrometry X-ray diffraction analysis and elemental analysis.

The bioavailability of the synthesized compounds was determined by Lipinski and Veber rules. The calculations showed that all the synthesized compounds meet the criteria of Lipinski's and Veber's rules and to be promising in the design of new drug compounds. Synthesized compounds were selected by National Cancer Institute (NCI, Bethesda USA) Developmental Therapeutic Program (DTP) and evaluated for anticancer activity at the concentration of 10⁻⁵ M toward a panel of approximately sixty cancer cell lines. The human tumor cell lines were derived from nine different cancer types: leukemia, lung, colon, prostate and breast cancers. The antimicrobial study was performed by CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), funded by the Wellcome Trust (UK) and The University of Queensland Australia. Evaluation of all synthesized compounds for their antimicrobial activity against five pathogenic bacteria, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ATCC

43300) as Gram-positive bacteria, *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 700603), *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606) and *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) as Gram-negative bacteria and antifungal activity against two pathogenic fungal strains *Candida albicans* (ATCC 90028) and *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii* (H99; ATCC 208821). The effect of the synthesized substances on the course of the exudative phase of the inflammatory process was studied on the basis of the carrageenan model of the paw edema of non-linear heterosexual white rats. Additionally, molecular docking was performed to test the inhibitory activity of COX-1 and COX-2 (anti-inflammatory targets). His results showed that the energy of formation of the ligand-COX-2 complex for amide 2-[5-(4-chloro-benzylidene)-4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-3-yl]-N-[5-(4-methylbenzyl)thiazol-2-yl]-acetamide is on a par with known inhibitors (ketoprofen, ketorolac, mefenamic acid, lumiracoxib) and higher than meloxicam, ibuprofen. It was also found that C chloro-benzylidene)-4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-3-yl]-N-[5-(4-methylbenzyl)thiazol-2-yl]-acetamide does not have the necessary parameters to successfully bind to the active site of the target-COX-1.

The relationship between the antitumor effect and the lipophilicity of the amide moiety was established. Compounds containing a lipophilic arene nucleus or a long alkyl radical tend to be highly active. Instead, if they have a hydrophilic moiety, partial or in most cases complete loss of activity is observed

For the first time, 15 hit compounds were identified with high antitumor activity against a wide range of malignant tumor lines, 5 with antimicrobial and 2 with anti-inflammatory activity. Compounds have been found to exhibit antitumor activity against individual malignant tumor lines at concentrations <10 nm. Based on the analysis of the structure-action correlation and docking studies, recommendations for the rational design of potential anticancer and antimicrobial agents have been proposed.

Keywords: organic synthesis, 2-aminothiazole 4-thiazolidinones, imidazo [2,1-b] thiazole, pyrrole, acylation, aminolysis, Feist-Benary reaction, spectral characteristics, pharmacological studies.