

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 3-ПРИДОКСИЗАМІЩЕНИХ-3,4-ДИГІДРО-2H-[1,3]ТІАЗИНО[3,2-a]- БЕНЗІМІДАЗОЛІВ

Сливка Н.Ю.¹, Салієва Л.М.¹, Літвінчук М.Б.², Голота С.М.¹, Вовк М.В.²

¹Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк

²Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

Сьогодні пошук речовин, які є достатньо активними, щоб у майбутньому стати новими лікарськими засобами – є одним з найперспективніших напрямків органічної, біоорганічної, медичної та фармацевтичної хімії. З 80-х років ХХ століття підвищений інтерес науковців зосередився на способах синтезу та активності похідних тіазино[3,2-а]бензімідазолів. Оскільки, такі сполуки проявляють широкий спектр біологічної активності, а саме антимікробну, протигрибкову, протипухлинну дії.

За результатами аналізу літературних даних, які стосувалися похідних тіазино[3,2-а]бензімідазолу було сформовано матрицю активності, що узагальнювала дані щодо фармакологічної активності при різноманітних комбінаціях замісників в положеннях 3 та 4 тіазинового циклу. На основі цього обрано базову структуру 3-гідрокси-3,4-дигідро-2H-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол **1**, що став ключовим інтермедіатом для подальших хімічних модифікацій.

Для синтезу 3-піридоксизаміщених-3,4-дигідро-2H-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазолів використали ряд галогенопіридинів, що містили електроноакцепторні замісники або ж замісники з слабо вираженими донорними властивостями. Реакцією заміщення атома гідрогену в гідроксильній групі на піридинильний замісник отримали оригінальні не описані в науковій хімічній літературі 3-піридоксизаміщені похідні тіазино[3,2-а]бензімідазолу **2-8**.

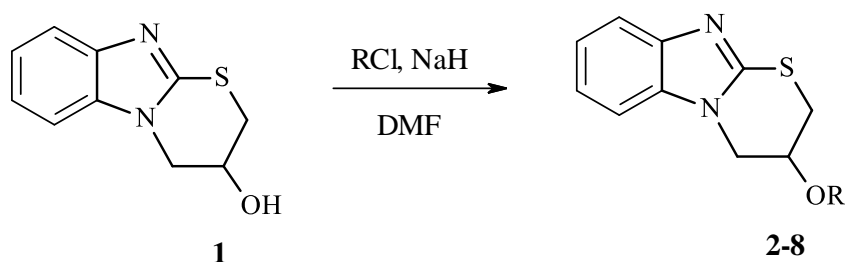


Рис. 1. Схема синтезу 3-піридоксизаміщених похідних тіазино[3,2-а]бензімідазолів

Перебіг реакції контролювали з допомогою ТШХ. Структуру синтезованих сполук досліджено з використанням ¹H ЯМР-, ¹³C- спектроскопії та мас-спектрометрії. Введення нового за своєю будовою та характером піридинильного замісника дозволило отримати цікаві гетероцикли з новими прогнозованими біологічними активностями. Дані попереднього комп'ютерного прогнозу показали їх перспективність як речовин з потенційно різним спектром активності. Так, виявлено сполуки, що мають протипаразитарну або ж антитрипаносомну [1], протигрибкову та антибактеріальну активності [2, 3], крім цього сполуки з піридинильними замісниками відомі як хороші кандидати в протизапальні препарати [4].

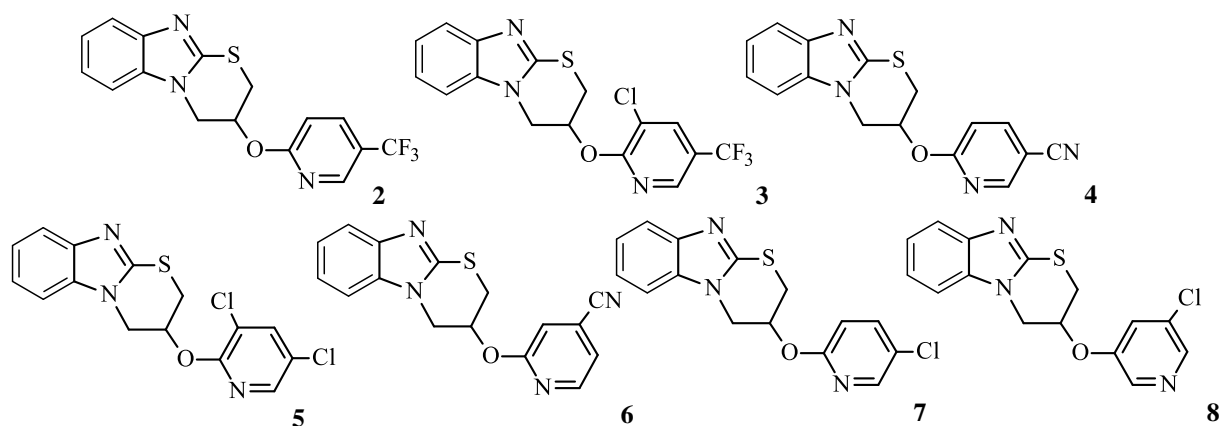


Рис. 2. Структурні формули 3-піридоксизаміщених-3,4-дигідро-2Н-[1,3]тіазіно-[3,2-а]бензімідазолів **2-8**.

Тому було проведено *in silico* скринінг синтезованих сполук з використанням електронного ресурсу SwissADME. Проведено *in vivo* фармакологічний скринінг на предмет прояву протизапальної (антиексудативної) активності на карагеніновій моделі запального набряку лапи білого щура. Дослідження проводились у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького. Ідентифіковано високоактивні сполуки-хіти, проаналізовано залежності “структура - активність” та окреслено напрямки оптимізації структури.

Проводиться фармакологічний скринінг даних сполук на предмет прояву антибактеріальної та протигрибкової активностей.

Література

1. Rosana H.C.N. Freitas, Juliana M.C.Barbosa, Patrícia Bernardino, Vitor Sueth-Santiago, Solange M.S.V.Wardell and all. Synthesis and trypanocidal activity of novel pyridinyl-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2020**, 127, 110162
2. Ticona, L. A., Sánchez, Á. R., Gonzáles, Ó. O., & Doménech, M. O. Antimicrobial compounds isolated from *Tropaeolum tuberosum*. *Natural Product Research*, **2020**, 1–5.
3. Hui Bai, Xuelian Liu, Pengfei Chenzhang, Yumei Xiao, Bin Fu, Zhaohai Qin Design, Synthesis and Fungicidal Activity of New 1,2,4-Triazole Derivatives Containing Oxime Ether and Phenoxy Pyridinyl Moiety. *Molecules*, **2020**, 25, 5852-5865
4. Natalia de Moraes Cordeiroa, Rosana H.C.N. Freitasc, Carlos Alberto Manssour Fragab, Patricia Dias Fernandes. New 2-amino-pyridinyl-N-acylhydrazones: Synthesis and identification of their mechanism of anti-inflammatory action. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2020**, 123, 109739.