

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДЕМЧЕНКО СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 547.789:547.852:615.212:615.015.11:615.217.5:615.225

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ
[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-*d*]ПРИДАЗИН-4(5*H*)-ОНІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті органічної хімії НАН України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, академік НАН України
ЛОЗИНСЬКИЙ Мирон Онуфрійович
Інститут органічної хімії НАН України

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ПЕТЮНІН Геннадій Павлович
Харківська медична академія післядипломної освіти, завідувач кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації

доктор фармацевтичних наук, професор
ЛЕСИК Роман Богданович
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, декан фармацевтичного факультету

Захист відбудеться “14” березня 2013 р. о 12-00 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 “ 12 ” лютого 2013 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

ГЕОРГІЯНЦ В.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальним та перспективним завданням фармацевтичної та органічної хімії є розробка методів синтезу та вивчення біологічної активності нових похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, що мають привабливу перспективу використання їх в якості лікарських субстанцій. Основою для пошуку біологічно активних сполук серед похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону стало те, що ця гетероциклічна система містить структурні фрагменти тіазолу та піридазину, а також фталазин – структурний аналог [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону, які входять до складу багатьох лікарських засобів з різноманітною фізіологічною дією. Слід зазначити, що вивчення похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів до сьогодні майже не проводилось.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано в рамках бюджетних тем відділу №6 Інституту органічної хімії НАН України “Реакції рециклізації і циклізації в рядах 2-фенацилзаміщених аза- і тіагетероциклів та похідних 1-алкокси-3-діалкіл-амінопропанолів-2” (№ держреєстрації 0105U000156) та ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» “Синтез та фармакологічні властивості азоло- і азиновмісних гетероциклічних сполук” (№ держреєстрації 0111U002468).

Мета і задачі дослідження. Метою даної роботи був синтез нових сполук на основі заміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів та пошук серед них ефективних і малотоксичних речовин з антиоксидантною, протівірусною, антибластомною, анальгезуючою і протизапальною, спазмолітичною та $[Ca^{2+}]_i$ -десенситизуючою активностями як потенційних лікарських засобів.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

- опрацювати методи синтезу та одержати ряд 2-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів;
- модифікувати синтез 2-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, розробити одnoreакторний синтез [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів.
- одержати серію систематичних рядів алкілованих по 5-му положенню [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів;
- здійснити синтез модифікованих по 4-му положенню [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазинів;
- за допомогою сучасних фізико-хімічних методів (ЯМР 1H -спектроскопії, хроматомас-спектрометрії) підтвердити хімічну будову синтезованих сполук;
- провести фармакологічні дослідження одержаних сполук та визначити перспективні сполуки для поглибленого дослідження.

Об'єкт дослідження – синтез та властивості похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону.

Предмет досліджень – методи синтезу, хімічні, фізико-хімічні властивості 2-метил та 2-амінозаміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів та продуктів їх алкілування по 5-му положенню; заміщених по 4-му положенню [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазинів; біологічна активність синтезованих сполук, встановлення закономірності «будова – біологічна дія» синтезованих сполук.

Методи досліджень – методи синтезу сполук, що містять ядро [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону; фізико-хімічні методи дослідження: спектроскопія ЯМР ^1H , хроматомас-спектрометрія; елементний аналіз; фармакологічний скринінг; статистичні методи обробки даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено та модифіковано синтез нових [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. Вперше запропоновано одnoreакторний синтез цих сполук, що дало змогу підвищити виходи кінцевих продуктів. Модифіковано [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они різноманітними замісниками по 2-му та 7-му положенням гетероциклічної системи. Вивчено хімічні властивості нових похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. У результаті проведених досліджень синтезовано 212 нових хімічних сполук, структуру яких підтверджено сучасними фізико-хімічними методами дослідження – ЯМР ^1H -спектроскопії та хроматомас-спектрометрії та даними елементного аналізу. Проведено вивчення біологічної активності синтезованих сполук, а саме антиоксидантної, противірусної, антибластомної, анальгезуючої та протизапальної, спазмолітичної, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -десенситизуючої дії. Показано, що сполуки цього ряду активні по відношенню до FGFR1-кінази. Одержані дані про гостру токсичність синтезованих сполук. Встановлено закономірності зв'язку «будова – біологічна дія» в ряду досліджених сполук.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та удосконалено синтетичні методи одержання [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, що дозволяє суттєво розширити можливості цілеспрямованого пошуку БАР серед зазначених класів сполук. Вперше отримано та описано 2-аміно- та 2-діалкіламінопохідні [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. Синтезовано ряди нових алкілованих по 5 положенню похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів.

За результатами фармакологічного скринінгу синтезованих сполук знайдено найбільш перспективні біологічно активні речовини. Встановлені закономірності «будова – біологічна дія» можуть бути використані для подальшого цілеспрямованого пошуку БАР. Рекомендації щодо цілеспрямованого пошуку протиракових препаратів та нові препаративні методики синтезу впроваджено в науково-дослідну роботу ДНУ «Державний центр іноваційних біотехнологій» та кафедри органічної хімії та фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. В наукових працях, опублікованих у співавторстві з [Лозинським М. О.], Соловйовим А. І., Мохортом М. А., Смольським О. С., Бобковою Л. С. особисто автором виконано:

- аналіз літературних джерел з синтезу та біологічної дії похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону;
- планування синтетичної частини роботи;
- розробка методик та модифікація синтезу похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону;
- розробка та удосконалення методів одержання заміщених по 4-му положенню похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазину;
- синтез алкілованих по 5-му положенню похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-

4(5*H*)-ону;

– обробка, інтерпретація результатів синтетичних, фізико-хімічних, біологічних досліджень та комп'ютерних розрахунків; аналіз даних і оформлення результатів.

Автор висловлює подяку академіку НАН України, д.х.н., Лозинському М. О. за керування напрямком досліджень та обговорення отриманих даних біологічної активності, к.х.н., гол. наук. співробітнику ІФТ НАМН України Бобковій Л. С. за співпрацю та обговорення отриманих результатів, Соловійову А.І., Смольському О. С, Пупишевій О. В., Ядловському О. Є., Мохорту М. А. та Ярмолюку С. М. за проведення біологічних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено на XXI Українській конференції з органічної хімії (Чернігів, 2007); на Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів” (Львів, 2008); на Міжнародній конференції “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles-2009”, CNCH-2009 (Харків, 2009); на VII Національному з'їзді фармацевтів України, Фармація України. Погляд у майбутнє. (Харків, 2010); На XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010); на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, присвяченій пам'яті доктора фарм. та хім. наук, професора М.О. Валяшко “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2011); на Міжнародній науково-практичній конференції “Сучасні екологічні проблеми українського полісся і суміжних територій (до 25-річчя аварії на ЧАЕС)” (Ніжин, 2011); на шостій Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2012); на четвертій Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Химические Каразинские чтения – 2012» (Харків, 2012).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 6 статтях та 9 тезах доповідей на конференціях, отримано 4 патенти України на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, списку джерел літератури та додатків. Загальний обсяг дисертації складає 206 сторінок (обсяг основного тексту 139 сторінок). Робота ілюстрована 80 схемами, 20 рисунками і 52 таблицями. Перелік використаних джерел літератури містить 194 найменувань, 162 з яких іноземних авторів.

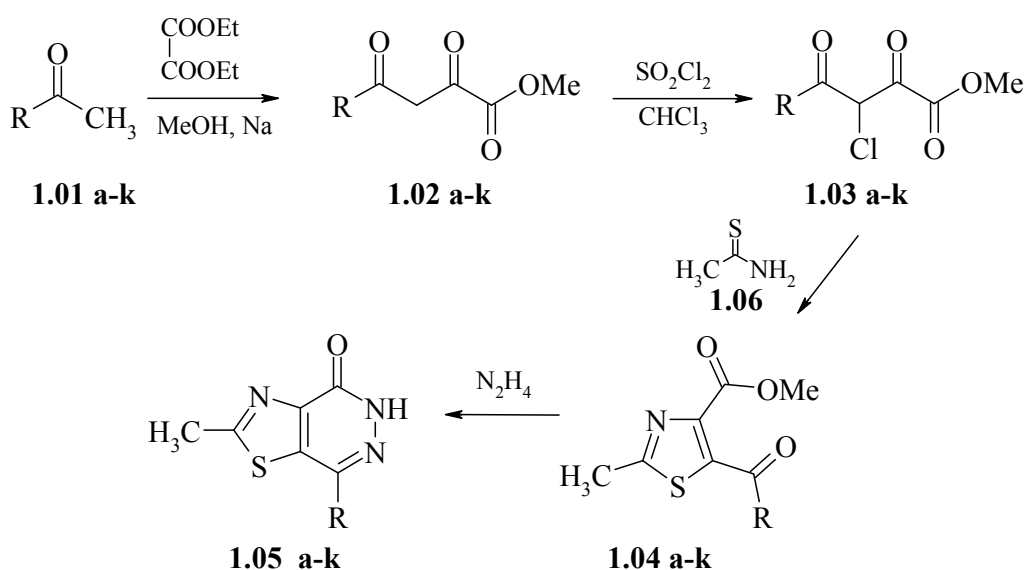
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Синтез та біологічна активність похідних тiazоло[4,5-*d*]піридазинів (огляд літератури). Проаналізовано та викладено літературні дані стосовно відомих методів синтезу тiazоло[4,5-*d*]піридазинів, тiazоло[4,5-*d*]піридазин-7(6*H*)-онів, 5,6-дигідротiazоло[4,5-*d*]піридазин-4,7-діонів, тiazоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів та їх похідних. Проаналізовано актуальність пошуку нових речовин з противірусною, протипухлинною, аналгетичною та протизапальною, спазмолітичною активностями. Аналіз літературних джерел показав, що похідні [1,3]тiazоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-

онів мало досліджені. Таким чином, ці похідні були обрані для цілеспрямованого синтезу та пошуку ефективних біологічно активних речовин.

Синтез та властивості заміщених 2R-7-арил(гетерил)-[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів. 2-Метил-7-арил(гетерил)-[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-они **1.05 a-k** були синтезовані за схемою 1. Метил 2,4-діоксобутирати **1.02 a-k** були отримані за реакцію відповідних ацетофенонів **1.01 a-k** з діетилоксалатом в присутності метилату натрію в середовищі метанолу. Нагрівання одержаних сполук **1.02 a-k** з сульфурилхлоридом в хлороформі приводить до метил 2,4-діоксо-3-хлорбутиратів **1.03 a-k**. Без виділення та очистки сполуки **1.03 a-k** вводились в реакцію з тіоацетамідом з утворенням відповідних 2-метилзаміщених тіазолів **1.04 a-k**. Конденсація проводилась в середовищі етилового спирту. Далі циклізацією наведених сполук **1.04 a-k** з гідразингідратом було отримано ряд 2-метил-7-заміщених-[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів (схема 1).

Схема 1



де R = **a** Ph, **b** 4FC₆H₄, **c** 4ClC₆H₄, **d** 4MeOC₆H₄, **e** 3,4(MeO)₂C₆H₄, **f** 3MeOC₆H₄, **g** 4MeC₆H₄, **h** 4EtC₆H₄, **i** 2,4Me₂C₆H₄, **j** α-фурил, **k** α-тієніл

Слід зазначити, що в реакції ацетофенонів **1.01 a-k** з діетилоксалатом одразу ж відбувається переестерифікація і на виході одержуються саме метилові естери заміщених 2,4-діоксобутиратів **1.02 a-k**. Цікавими виявились закономірності при зйомці спектрів ЯМР ¹H сполук **1.02 a-k**. Так, в хлороформі ці сполуки повністю існують в енольній формі, а в диметилсульфоксиді з'являється до 7% кетонної форми (рис. 1 та 2).

Ці сполуки є яскравим прикладом існування кето-енольної таутомерії. Поява кетонної форми в розчинах диметилсульфоксиду пояснюється тим, що диметилсульфоксид – це біполярний апротонний розчинник. В ньому електронна густина локалізована на атомах кисню, тому молекули диметилсульфоксиду виявляються активними акцепторами протонів і є конкуретними при утворенні внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, якими стабілізується енольна форма.

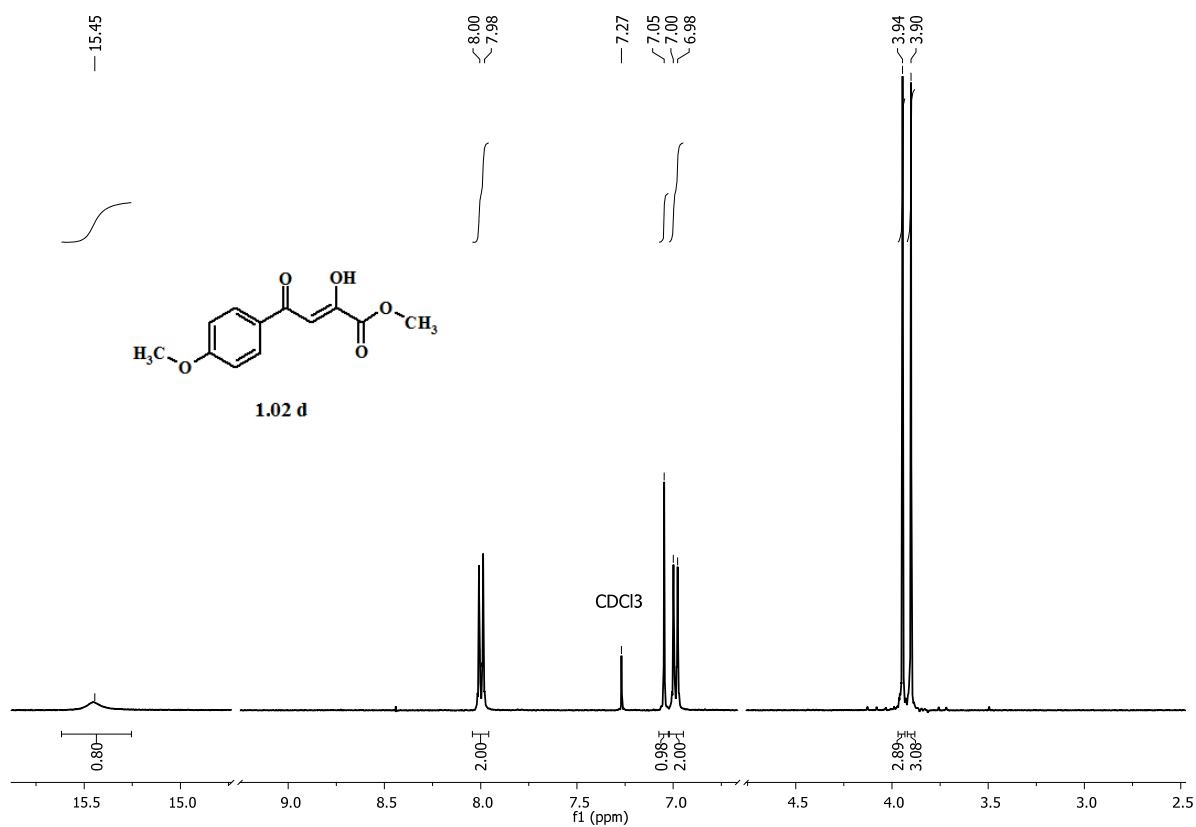


Рис. 1 Спектр ЯМР ¹H естеру **1.02 d** в CDCl₃.

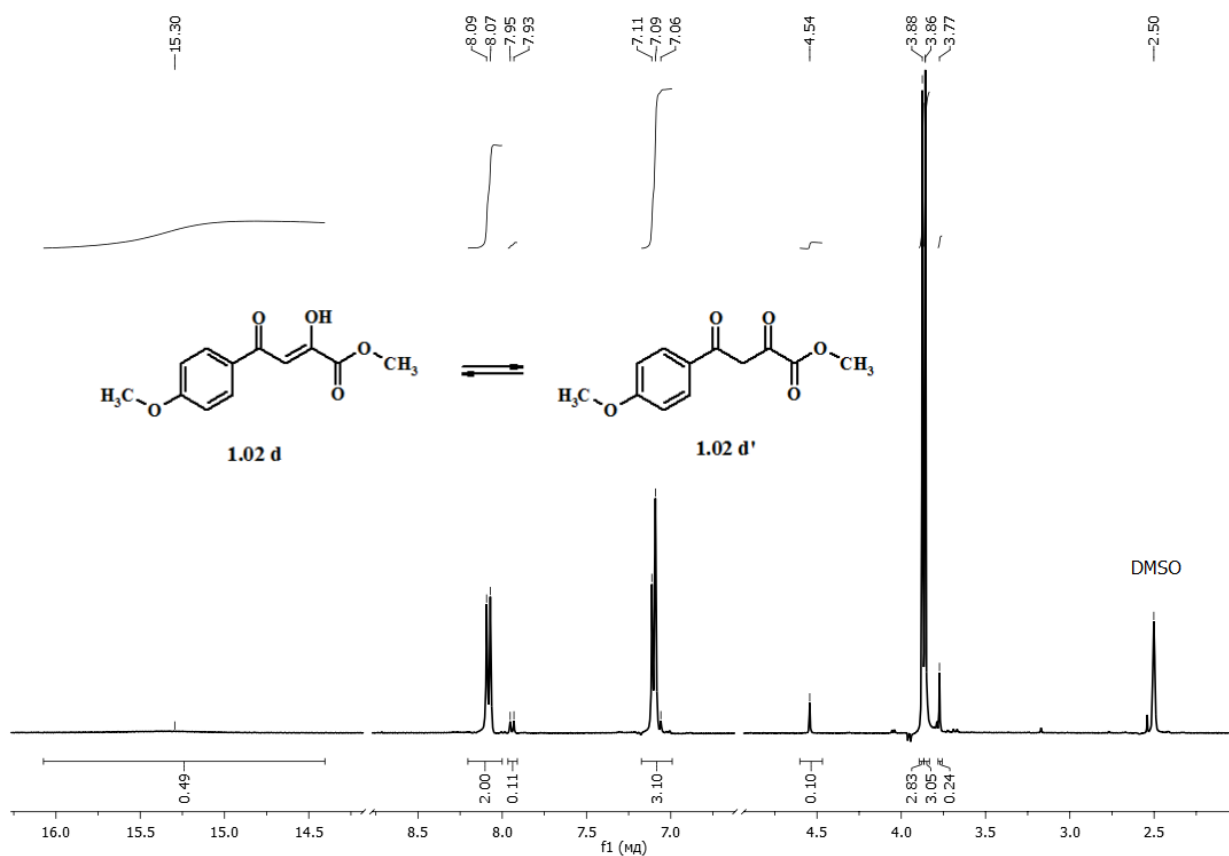


Рис. 2 Спектр ЯМР ¹H естеру **1.02 d** в ДМСО-D₆.

Доказом перебігу реакції гетероциклізації з утворенням [1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів **1.05 a-k** є зникнення сигналів протонів метоксильної

групи в спектрах ЯМР ^1H метилових естерів 5-бензоїл(гетероїл)-2-метилтіазол-4-карбонових кислот **1.04 a-k** та поява сигналу протону амідного NH в слабкому полі спектру (рис 3 та 4 відповідно).

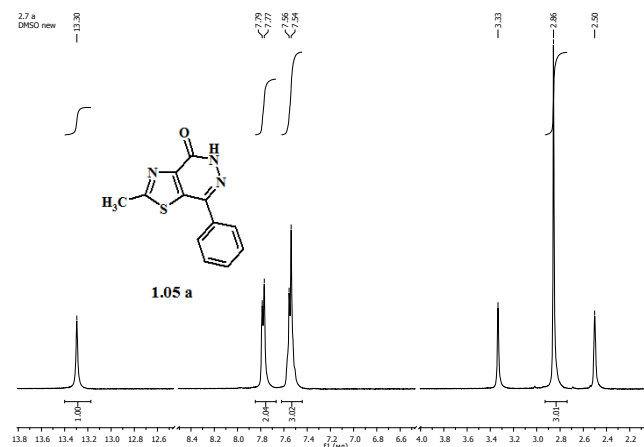
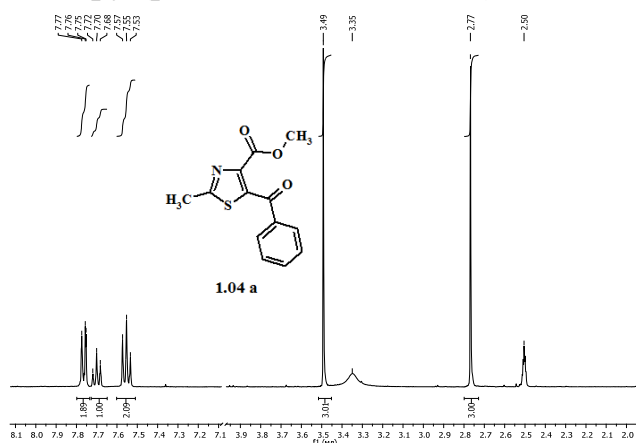
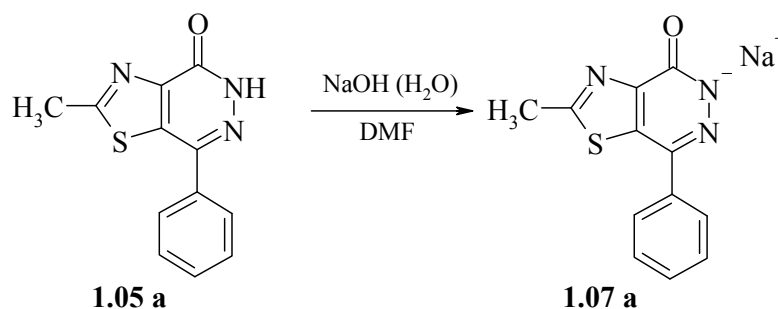


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H естеру **1.04 a**.

Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H піридазину **1.05 a**.

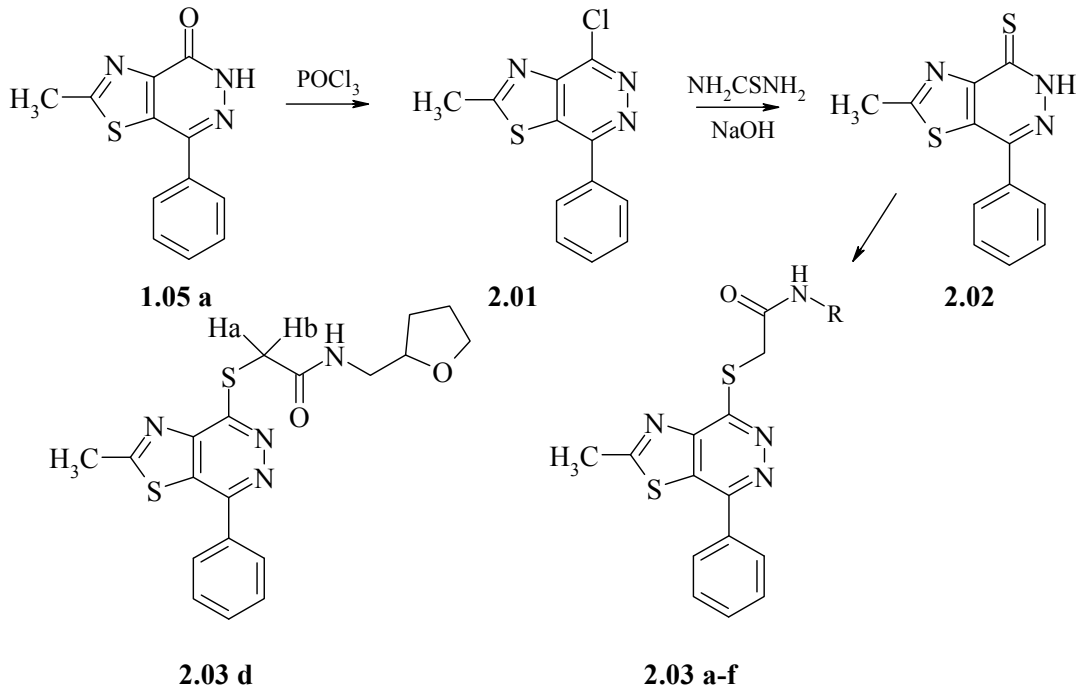
Цікаво, що ці сигнали спостерігаються зазвичай в районі 13,0-13,5 м.ч. це свідчить про те, що амідний протон [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онового циклу є досить кислим. Виявилось, що його кислотності вистачає для проведення реакцій алкілування в присутності луку та карбонатів калію або натрію. Також [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они здатні утворювати стабільні солі **1.07 a** при реакції з лугами (схема 2).

Схема 2



Перетворення похідних 2R-7-арил(гетерил)-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. 2-Метил-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он **1.05 a** було введено в реакцію з хлорокисом фосфору в умовах 3-х годинного кип'ятіння з метою одержання 4-хлоро-2-метил-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазину **2.01**. Вихід даної реакції склав 70%. Далі 4-хлоропохідне **2.01** кип'ятили з еквівалентною кількістю тіосечовини в етанолі. В результаті цього було одержано ізотіоуронієву сіль, яку без виділення нагрівали з розчином луку для одержання 2-метил-7-фенілтіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-тіол **2.02** (схема 3).

Для реалізації поставленої мети дослідження та з метою вивчення властивостей похідних 2-метил-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-тіону **2.02** було проведено його алкілування різними алкілюючими реагентами в середовищі диметилформаміду та карбонату калію в якості основи. Знайдено, що оптимальною температурою реакції є 40-50 $^{\circ}\text{C}$ (схема 3).



де R: **a**)-H, **b**)-CH₃, **c**)-CH(CH₃)₂, **d**)-CH₂C₄H₇O, **e**)-тіазоліл-2, **f**)-(5-метилізоксазоліл)-2

На рис. 5 наведено спектр ЯМР ¹H сполуки **2.03 d**. Як видно, він випадає із загальної картин, тому, що сигнал метиленової групи зареєстрований у вигляді дублету дублетів. Протони цієї метиленової групи нееквівалентні та проявляються у вигляді характеристичних сигналів АВ-системи (J= 16 Гц) при 4.15-4.24 м.ч.

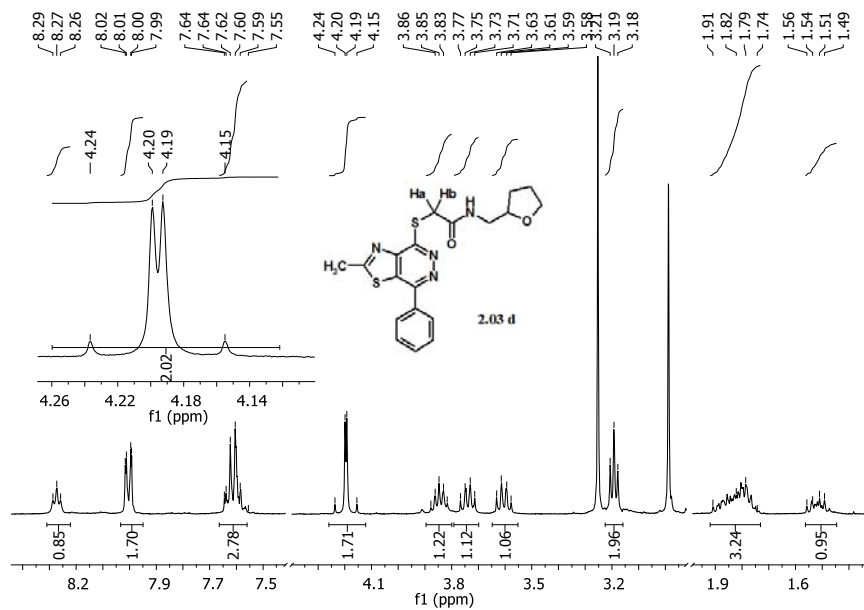
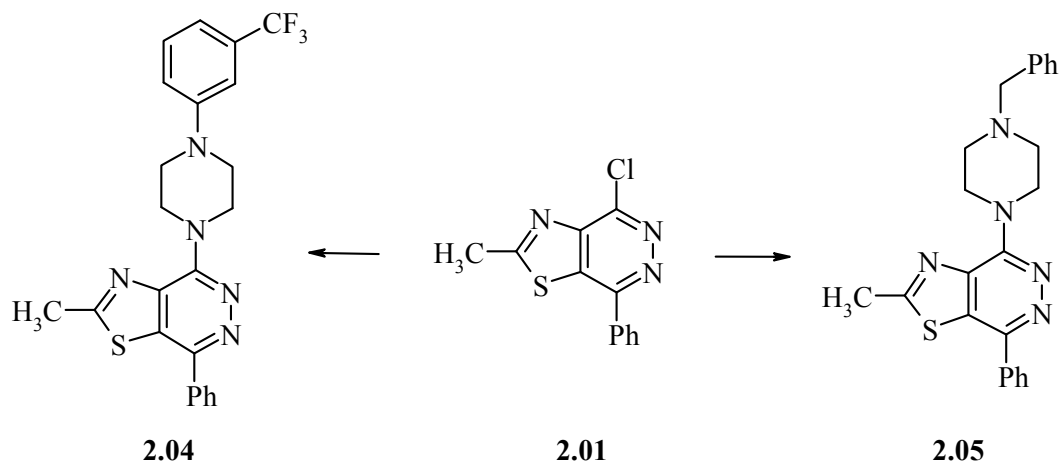


Рис 5. Спектр ЯМР ¹H 2-(2-метил-7-фенілтіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-ілсульфаніл)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ацетаміду **2.03 d** в ДМСО-*D*₆.

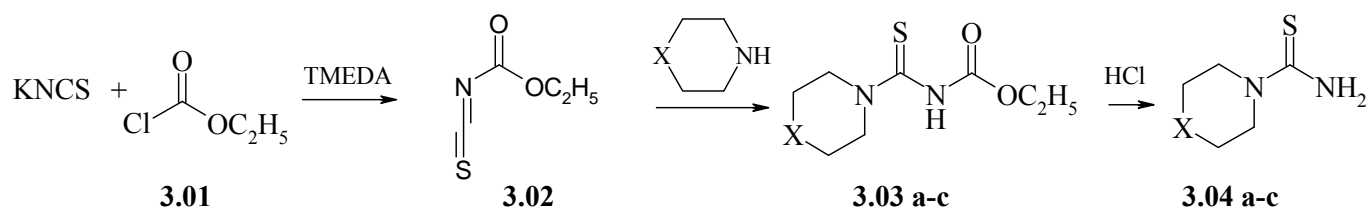
При взаємодії 4-хлоро-2-метил-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазину **2.01** з вторинними амінами внаслідок нуклеофільного заміщення атому хлору утворюються 4-діалкіламінопохідні [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазину **2.04** та **2.05** (схема 4).



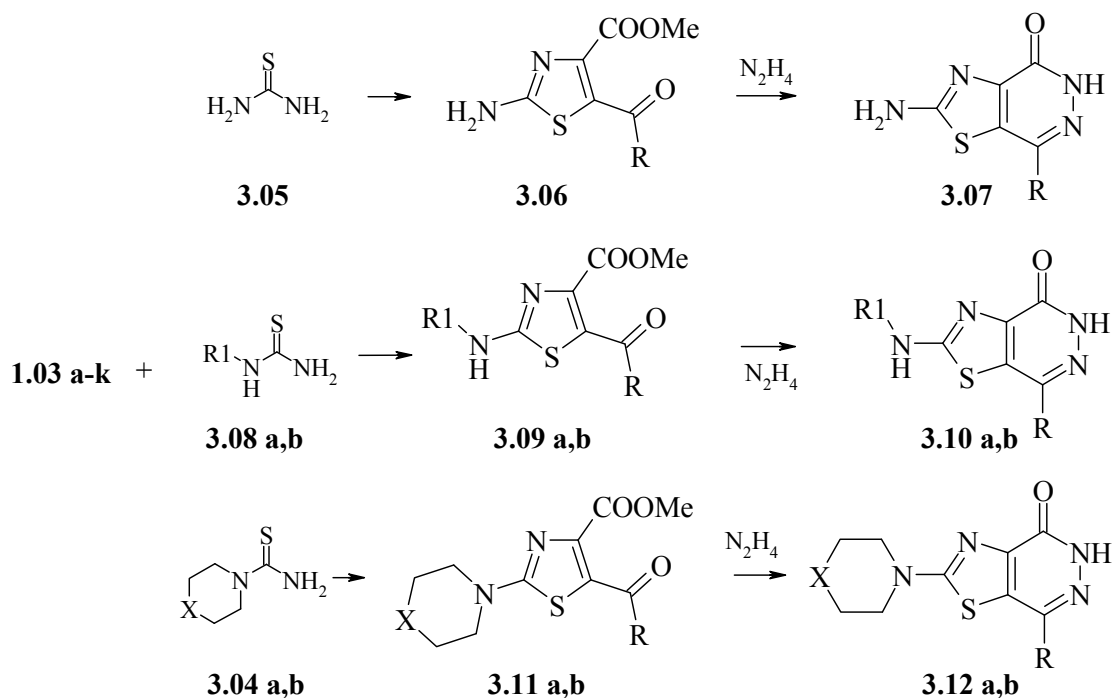
Слід зазначити, що реакція перебігає лише за доволі жорстких умов при сплавленні вихідних реагентів. Амін вводять в реакцію у п'ятикратному надлишку. При проведенні реакції за умов кип'ятіння 4-хлоропохідного **2.01** в толуені або ксилолі з надлишком аміну продукту заміщення виділено не було.

Гетероциклічна система [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону недостатньо вивчена. Також практично не вивчені модифіковані [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они. Особливу цікавість викликають 2-амінозаміщені похідні цієї гетероциклічної системи. Для їх вивчення в реакцію гетероциклізації 3-хлоро-2,4-діоксобутоатів **1.03 a-k** з утворенням проміжних тіазолів **3.06; 3.09 a,b; 3.11 a,b** було введено різні заміщені тіосечовини (схеми 6 та 8). При цьому було використано тіосечовину **3.05**, *N*-метилтіосечовину **3.08 a**, *N*-фенілтіосечовину **3.08 b**, тіосечовини на основі морфоліну **3.04 a**, піперідину **3.04 b**, та піролідину **3.04 c**. Подальшим кип'ятінням проміжних тіазолів у спиртовому розчині з надлишком гідразингідрату були одержані відповідні 2-амінозаміщені [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они **3.07; 3.10 a,b** та **3.12 a,b**.

Несиметричні тіосечовини **3.04 a-c** на основі вторинних амінів синтезувалися за схемою 5 взаємодією сухого роданіду калію з етилхлороформіатом **3.01** з подальшою обробкою ізотіоціанату **3.02** циклічними амінами. Завдяки застосуванню сухого етилацетату та тетраметилетилендіаміну в якості каталізатора вдалося досягти високих виходів кінцевих тіосечовин **3.04 a-c**.

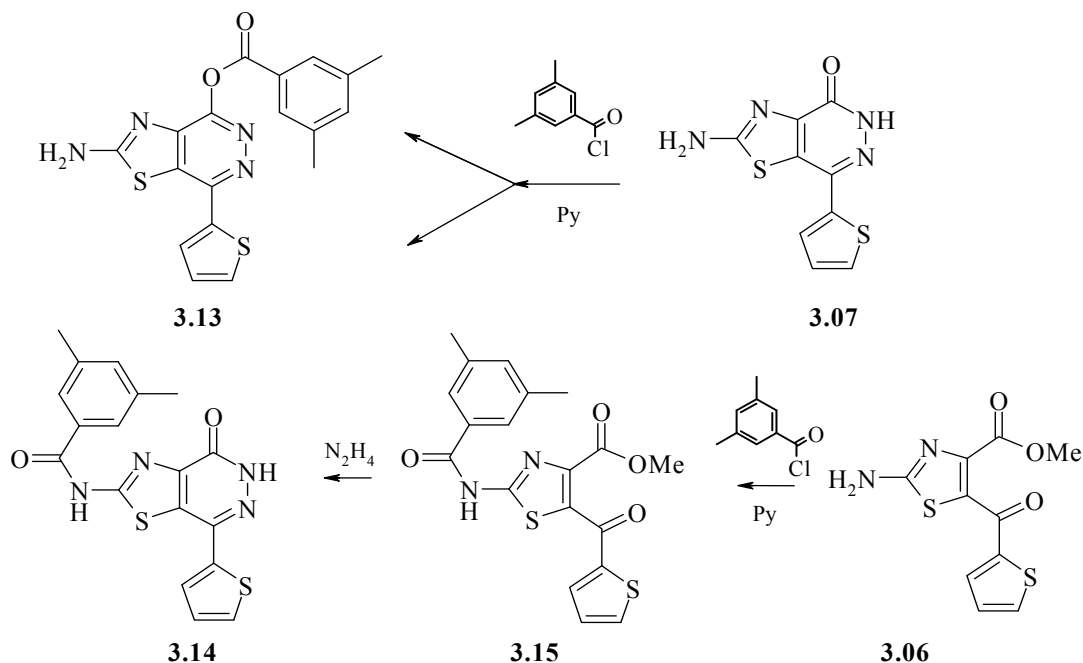


де X а) = O, б) = CH₂, в) = зв'язок



де **3.06 - 3.12** R= **a** Ph, **b** 4FC₆H₄, **c** 4ClC₆H₄, **d** 4MeOC₆H₄, **e** 3,4(MeO)₂C₆H₄, **f** 3MeOC₆H₄, **g** 4MeC₆H₄, **h** 4EtC₆H₄, **i** 2,4Me₂C₆H₄, **j** α-фурил, **k** α-тієніл; **3.08-3.10 a**) R¹=CH₃, **b**) R¹=Ph; **3.11-3.12 X a**)=O, **b**)=CH₂

Нами показано, що ацилювання 2-амінозаміщених [1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів **3.07** хлорангідридами карбонових кислот (схема 7) відбувається як по атому кисню в четвертому положенні гетероциклічної системи, так і по аміногрупі з одержанням суміші продуктів **3.13** та **3.14** відповідно.

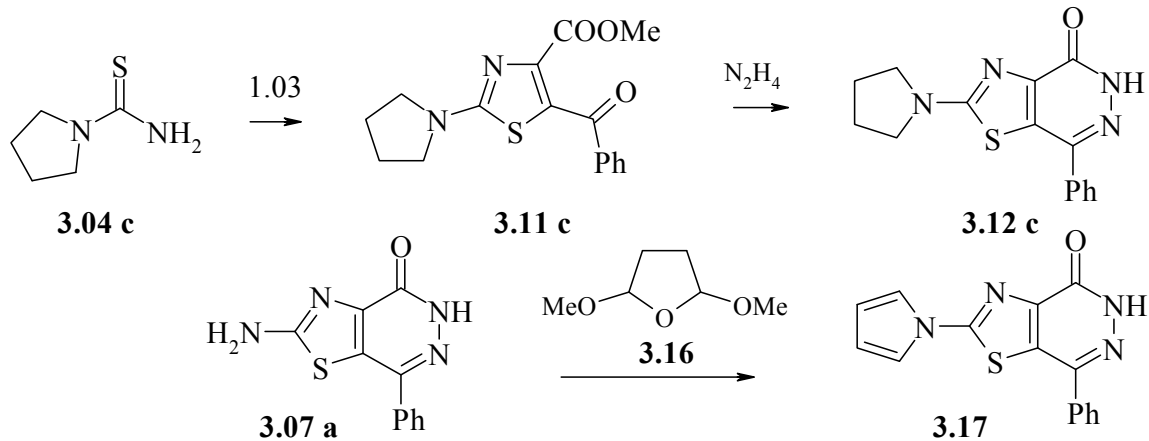


Для отримання індивідуального 2-ациламінопохідного **3.14** було використано зустрічний синтез, виходячи з 2-амінотіазолу **3.06**. Ацилювання проводилося при нагріванні еквімолярних кількостей метилового естеру 2-аміно-5-(тіофен-2-карбо-

ніл)тіазол-4-карбонової кислоти **3.06** та хлорангідриду 3,5-диметилбензойної кислоти в середовищі сухого піридину. Подальша циклізація з гідразингідратом проводилася за стандартними умовами.

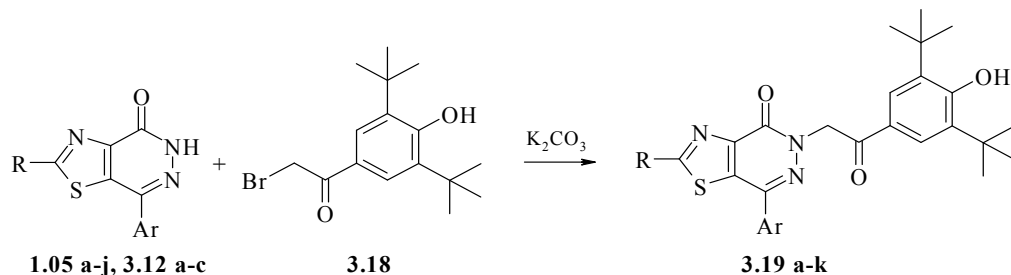
З метою вивчення взаємозв'язку “структура-активність”, ми синтезували (схема 8) 7-феніл-2-піролідин-1-іл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он **3.12 c** та його ароматичний аналог **3.17**. Останній був одержаний при кип'ятінні 2-аміно-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону **3.07 a** в оцтовій кислоті з еквімолярною кількістю диметокситетрагідрофурану **3.16** з виходом 77%. Як показали результати дослідження протипухлинної дії 7-феніл-2-пірол-1-іл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону **3.17** (вивченої в Національному інституті раку США (NCI, Бетезда, Мериленд), він виявився найбільш активним проти лейкемії з показниками цитотоксичності у концентрації 10^{-5} М на таких лініях ракових клітин: CCRF-CEM (59.67%), HL-60(TB) (23.94%), K-562 (37.15%), MOLT-4 (58.62%), RPMI-8226 (26.58%), SR (67.63%). Тоді як для його гідрованого аналогу **3.12 c** ці показники становили 105.90 – 106.15% відповідно.

Схема 8



У зв'язку з тим, що фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенолу має властивість захоплювати вільнорадикальні молекули різного походження з утворенням стабільного фенокисильного радикалу, тим самим обриваючи ланцюг окиснювальних перетворень, нами був синтезований ряд похідних **3.19 a-k** (схема 9) та вивчені їх антирадикальні властивості. Показано, що в цьому ряду є сполуки, які значно перевищують за активністю препарат порівняння – іонол. Наприклад, 5-[2-(3,5-ді-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-7-(4-метоксифеніл)-2-метил-[1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он на 61.0% інгібує окиснення аскорбату, тоді як показники іонолу в цих же умовах – лише 32.0%.

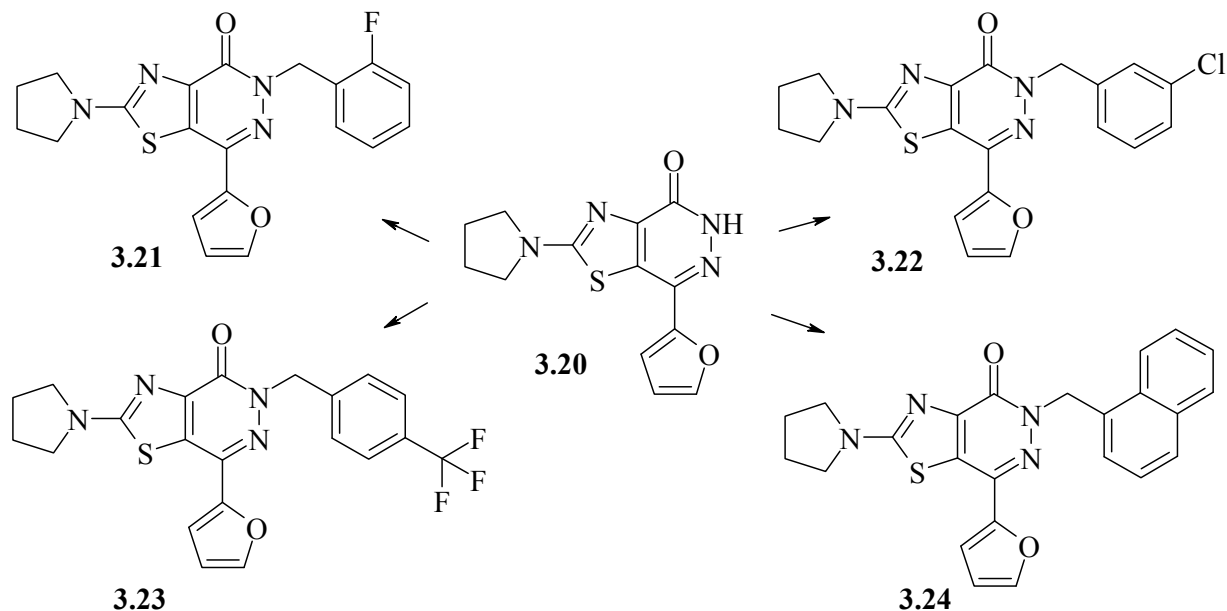
Схема 9



де R = CH₃, N-морфоліно, N-піперидино, N-піролідино

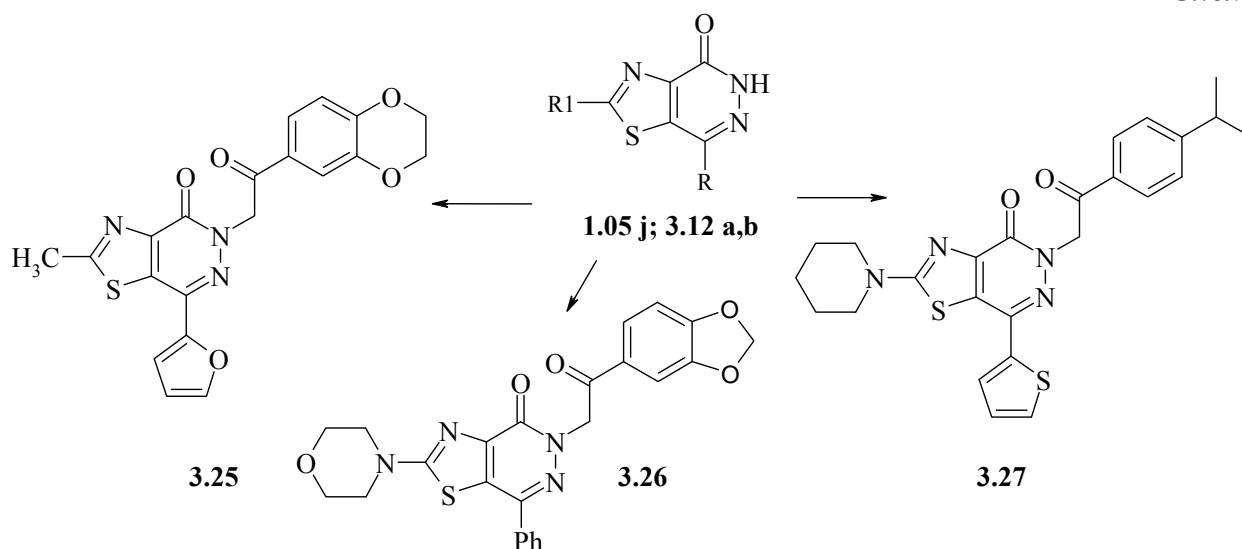
Продовжуючи пошук нових біологічно активних сполук з метою вивчення взаємозв'язку "структура-активність", ми синтезували ряди сполук – алкілованих по 5-му положенню [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. В ролі алкілюючих реагентів використовувались різноманітні заміщені бензилхлориди та бензилброміди (схема 10), та одержані в тому числі похідні **3.21** - **3.24**.

Схема 10



На основі 14-ти заміщених фенацилбромідів були одержані десятки різноманітних похідних за 5-м положенням гетероциклічної системи. На схемі 11 наведено синтез типових представників алкілованих по 5-му положенню заміщеними фенацилбромідами [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів **3.26** - **3.28**.

Схема 11

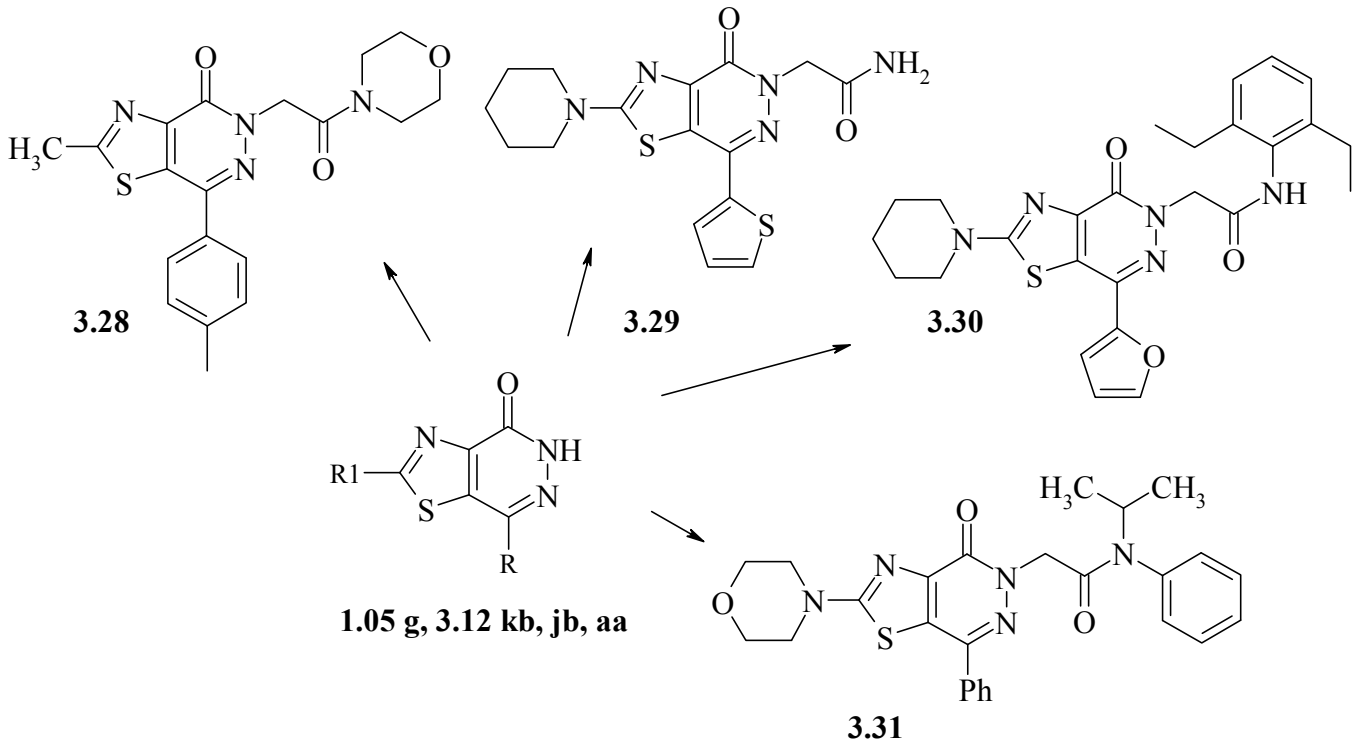


де **1.05 j** R=фурил-2, R1=CH₃; **3.12 a** R=Ph, R1=морфолін-4-іл; **3.12 b** R=тієніл-2, R1=піперидин-1-іл

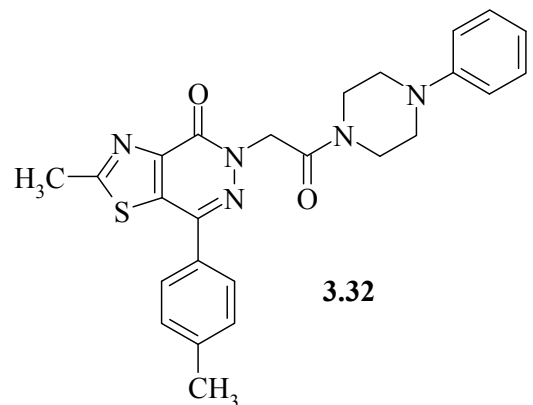
Виходячи з колекції 56 заміщених α-хлорацетамідів (причому, 2-хлор-N-(3,4-дигідро-2*H*-бензо[*b*][1,4]діоксепін-7-іл)ацетамід нами був одержаний вперше) та 2,7-

дізаміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів було синтезовано ряди сполук з фрагментами ацетамідів за п'ятим положенням системи. Таким чином вдалося досягти великої різноманітності. Також вдалося модифікувати деякі речовини з метою підвищення розчинності. На схемі 12 наведено синтез типових представників акілованих по 5-му положенню хлорацетамідами 2,7-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів **3.28** - **3.31**

Схема 12

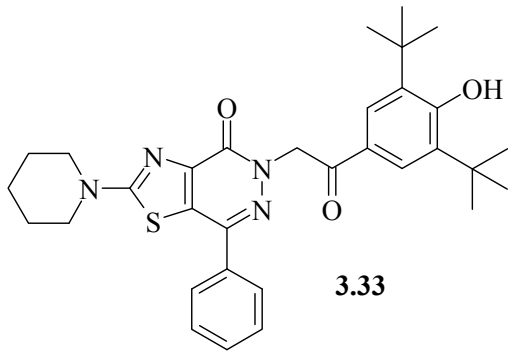


Дослідження біологічної активності похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. Дослідження $[Ca^{2+}]_i$ -десенситизуючої активності 40-ка сполук ряду тіазоло[4,5-*d*]піридазину було проведено у відділі експериментальної терапії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом д.м.н., проф. Соловйова А.І. Знайдено, що 2-метил-5-[2-оксо-2-(4-фенілпіперазин-1-іл)-етил]-7-(пара-толіл)-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (**3.32**) послаблює гладенькі м'язи судин на $(87,4 \pm 5)\%$ при незмінній концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Враховуючи також, що його ЛД₅₀ більше, ніж 2000 мг/кг, він може бути запропонований для створення на його основі лікарського засобу для лікування артеріальної гіпертензії з принципово новим механізмом дії.



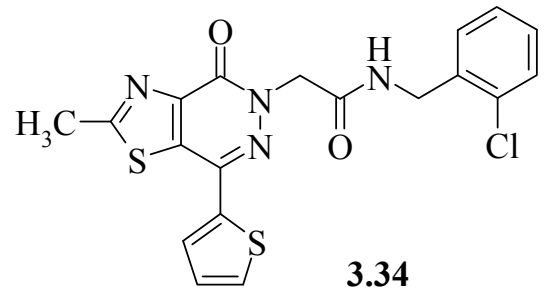
Антирадикальну та антиоксидантну активність 17-ти синтезованих сполук оцінювали в лабораторії біохімії Чернігівського Національного педагогічного університету імені Т. Г. Шевченка під керівництвом к.б.н., доцента Смольського О. С. за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro*. Метод заснований на здатності

натрій нітропрусиду до автоокислення під дією світла з утворенням NO. Знайдено сполуку-лідер 5-[2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідрокси-феніл)-2-оксоетил]-2-(піперидин-1-іл)-7-феніл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (3.33), антирадикальні властивості якої удвічі перевищують іонол (64.3% для 3.33 та 32.0% для іонолу), і вона може бути запропонована для створення нових антирадикальних препаратів, які б попереджували розвиток різних патологій, зокрема гіпертонічної хвороби.

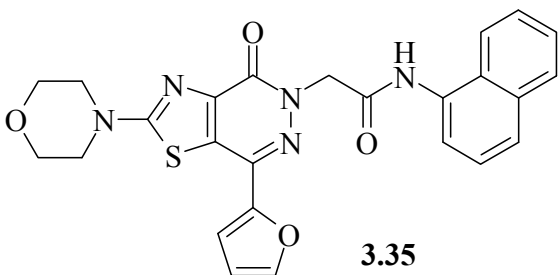


сполуку-лідер 5-[2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідрокси-феніл)-2-оксоетил]-2-(піперидин-1-іл)-7-феніл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (3.33), антирадикальні властивості якої удвічі перевищують іонол (64.3% для 3.33 та 32.0% для іонолу), і вона може бути запропонована для створення нових антирадикальних препаратів, які б попереджували розвиток різних патологій,

Противірусна активність 38-ми об'єктів дослідження вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Південного наукового центру США (Southern Research Institute, Birmingham, Alabama) *in vitro* на 5 штаммах патогенних вірусів грипу А та В, та атипової пневмонії. При дослідженні визначалися індекси інгібування вірусного цитопатичного ефекту (EC₅₀) та цитотоксична дія діючих речовин на клітини (IC₅₀). Антивірусна активність кожної протестованої сполуки виражалася індексом селективності (SI) – IC₅₀ розділене на EC₅₀. Стандартною процедурою визначення наведених індексів було застосування методу, який полягає в зміні поглинання нейтрального червоного барвника (NR) живими, зруйнованими та інфікованими клітинами. Оскільки N-(2-хлоробензил)-2-(2-метил-4-оксо-7-тіофен-2-іл)-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5-іл)-ацетамід (3.34) проявив активність проти всіх досліджених штамів вірусів (H1N1, H3N2, H5N1, грипу В та атипової пневмонії), то саме він може стати основою для створення противірусних препаратів широкого спектра дії. Показано, що заміна в п'ятому положенні гетероциклічної системи *орто*-хлоробензилацетамідного фрагменту молекули на 4-метоксифеніл- або 3,4-диметоксифенілацетанілідні фрагменти приводить до селективної противірусної дії на штам вірусу грипу А (H1N1) при індексах селективності SI > 8.



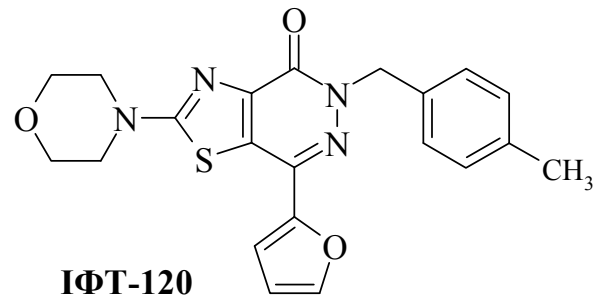
Для 50-ти сполук вивчена протипухлинна активність в Національному інституті раку (NCI, Бетезда, Мериленд, США) у рамках міжнародної програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) на 60 лініях ракових клітин (лейкемії, легенів, товстого кишечника, ЦНС, меланоми, яєчників, нирок, простати, молочної залози) при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л. Знайдено сполуку-лідер – 2-[7-фуран-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-4-оксо-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-іл]-N-нафталін-1-іл)-ацетамід (3.35). Дана сполука проявляє найвищу активність щодо лінії клітин NCI-H322M (рак легенів). Значення мітотичної активності сягає -83,99 %. Також високий ступінь



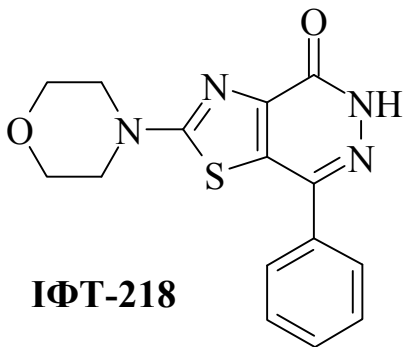
зменшення кількості пухлинних клітин спостерігався в експериментах з такими лініями клітин раку, як OVCAR-3 (рак яєчників) та HOP-92 (рак легенів), і складав відповідно -75,70 % та -67,16 %. Слід відмітити, що дана сполука пригнічує ріст, або знищує 40 з 55 досліджених ліній клітин раку.

У відділі біомедичної хімії Інституту молекулярної біології та генетики НАН України під керівництвом д.х.н. професора Ярмолюка С. М., була вивчена активність вище наведеної сполуки. Оскільки ця сполука інгібує FGFR1-кіназу при $IC_{50} = 6 \mu M$, то це може бути ще одним вагомим аргументом для вивчення можливостей створення на її основі високоефективного протипухлинного засобу.

Вивчення спазмолітичної активності досліджуваних сполук проводили під керівництвом проф. Мохорта М.А. у відділі фармакології серцево-судинних захворювань ДУ “Інституту фармакології та токсикології НАМН України” на сегментах грудної аорти та смужках сечового міхура щурів. Знайдено, що за умов констрикції ізольованих кілець аорти α -адреноміметиком фенілефринном (10^{-6} моль/л) сполука 2-морфоліно-5-(4-метилбензил)-7-(α -фууроїл)-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-он (**ІФТ-120**) перевищувала дротаверин за рівнем максимального розслаблення до 108,54% при середньо ефективній концентрації 1,07 ммоль/л. Вона є ефективним вазодилататором, що дає можливість рекомендувати її для подальших досліджень спазмолітичної активності.



Дослідження анальгетичної та протизапальної активності похідних тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-онів проводилися у відділі фармакології протизапальних та анальгезуючих засобів ДУ “Інститут фармакології та токсикології НАМН України” під керівництвом чл.-кор. НАМНУ, д.м.н. Бухтіарової Т. А.



Вивчення протизапальної дії 17-ти сполук на моделі карагенінового набряку показало, що вони мають слабку протизапальну активність, поступаючись за ефективністю диклофенаку натрію, але проявили достатньо високу анальгетичну активність на моделях термічної ноцицептивної стимуляції та оцтовокислих «корчах». Сполукою-лідером виявився 2-морфолін-4-іл-7-феніл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-он (**ІФТ-218**), яка є малотоксичною при пероральному введенні (LD_{50} 1100 мг/кг). При порівняльному дослідженні

анальгетичної активності з кеторолаком, у дозах 25мг/кг, показано, що при внутрішньошлунковому введенні **ІФТ-218** не поступається за ефективністю останньому. На моделі гарячої пластини (супраспінальний рівень анальгезії), антиноцицептивний ефект **ІФТ-218** складав +110,6%, у кеторолака 100,3%; на моделі оцтовокисли «корчі» (вісцеральний біль) – 55,2% та – 55,5%, відповідно.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та експериментальне рішення наукової задачі з розробки та оптимізації методів синтезу нових високоефективних та малотоксичних сполук з антиоксидантною, противірусною, антибластомною, анальгезуючою і протизапальною, спазмолітичною та $[Ca^{2+}]_i$ -десенситизуючою активностями на основі заміщених [1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів.

1. Вперше синтезовано ряди нових 2-*R*-7-заміщених-[1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, серед яких 212 нових сполук. Вивчено їх хімічні властивості. В реакціях утворення тіазольного циклу використано різноманітні несиметричні тіосечовини та тіоаміди.

2. Модифіковано синтез [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. Розроблено методику однореакторного синтезу [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, що дозволило досягти високих загальних виходів кінцевих продуктів – більше 70 %.

3. Синтезовано 173 алкілованих по 5-му положенню [1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів з використанням таких алкілюючих реагентів, як бензилгалогеніди, фенацилброміди, хлорацетаміди та хлорацетаніліди.

4. Здійснено синтез модифікованих по 4-му положенню [1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазинів. Одержано 4-діалкіламінопохідні [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазинів реакцією нуклеофільного заміщення атома хлору в 4-хлоро-7-феніл-[1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазині. Синтезовано ряд похідних алкілованих по атому сірки в 4-му положенні гетероциклічної системи.

5. Структури синтезованих сполук доведено з використанням сучасних методів ідентифікації, а саме спектроскопії ЯМР 1H , хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

6. Вивчено антирадикальну активність ряду 2-*R*-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. Знайдено сполуку-лідера 5-[2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-2-(піперидин-1-іл)-7-феніл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он, антирадикальні властивості якої удвічі перевищують іонол.

7. Вивчено противірусну активність 38-ми синтезованих сполук. Встановлено, що *N*-(2-хлорбензил)-2-(2-метил-4-оксо-7-тіофен-2-іл-[1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-5-іл)-ацетамід виявляє високу дію проти всіх досліджених штамів вірусів (H1N1, H3N2, H5N1, грипу В та атипової пневмонії). Показано, що введення в п'яте положення гетероциклічної системи 4-метоксифеніл- та 3,4-диметоксифенілацетанілідних фрагментів мають селективну противірусну дію на штам вірусу грипу А (H1N1) при індексах селективності $SI > 8$.

8. Вивчено антибластомну активність 50 із синтезованих сполук. Вперше встановлено, що 2-[7-фуран-2-іл)-2-(морфолін-4-іл)-4-оксо-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5-іл]-*N*-нафталін-1-іл-ацетамід проявляє мітотичну активність –83,99 % щодо лінії клітин NCI-H322M (рак легенів). Оскільки ця сполука інгібує FGFR1-кіназу при $IC_{50} = 6$ μM , то це може бути вагомим аргументом для створення на її основі високоефективного протипухлинного засобу.

9. Досліджені сполуки виявляють високу анальгетичну активність на моделях термічної ноцицептивної стимуляції та оцтовокислих «корчах» у порівнянні з кеторолаком. На моделі гарячої пластини, антиноцицептивний ефект **ІФТ-218** складає +110,6%, проти +100,3% кеторолака, а на моделі оцтовокислі «корчі» – 55,2% та – 55,5%, відповідно. Протизапальна дія досліджених речовин виявилась незначною.

10. Вивчено спазмолітичну активність алкілованих по 5-му положенню 7-(2-фурил)-2-морфолін-1-іл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. Виявлено, що за умов констрикції ізольованих кілець аорти α -адреноміметиком фенілефринном (10^{-6} моль/л) сполука 2-морфоліно-5-(4-метилбензил)-7-(α -фууроіл)-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (**ІФТ-120**) перевищувала дротаверин за рівнем максимального розслаблення до 108,54% при середньо ефективній концентрації 1,07 ммоль/л. З'ясовано, що введення в 5-те положення циклу ацетамідного залишку із метоксильними фрагментами підвищує спазмолітичну активність.

11. Досліджено $[Ca^{2+}]_i$ -десенситизуючу активність 40-ка синтезованих сполук. З'ясовано, що 2-метил-5-[2-оксо-2-(4-фенілпіперазин-1-іл)-етил]-7-(паратоліл)-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он розслаблює гладенькі м'язи судин на $(87,4 \pm 5)\%$ при незмінній концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Цю сполуку можна запропонувати як основу для створення лікарського засобу в лікуванні артеріальної гіпертензії з принципово новим механізмом дії ($LD_{50} > 2000$ мг/кг).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Демченко С. А. Новий підхід до синтезу 4'-іалкіламіно-3-гідроксифлавонів / С. А. Демченко, В. Г. Пивоваренко // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2006. – Т. 1. – С. 11-16. *Особистий внесок – літературний пошук, отримання сполук, встановлення будови синтезованих сполук, аналіз спектральних властивостей синтезованих сполук.*

2. Демченко С. А. Синтез та антиоксидантна активність 2-метил-7-арил-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів / С. А. Демченко, О. С. Смольський, М. О. Лозинський // *Фармацевтичний журнал*. – 2009. – №3. – С. 59-64. *Особистий внесок – літературний пошук, синтез 7-заміщених 2-метил[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук.*

3. Демченко С. А. Синтез та протівірусна активність похідних 2-метил-7-тієніл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів / С. А. Демченко, М. О. Лозинський // *Фармацевтичний журнал*. – 2010. – № 6. – С. 20-25. *Особистий внесок – літературний пошук, отримання кінцевих сполук, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, аналіз протівірусної активності, опрацювання кінцевого варіанту статті.*

4. Демченко С. А. Синтез та протипухлинна активність 2,5,7-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів / С. А. Демченко, Л. С. Бобкова // *Фармацевтичний журнал*. – 2012. – №1. – С. 34-41. *Особистий внесок – літературний пошук, отримання сполук, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, аналіз протипухлинної активності.*

5. Синтез та анальгетична активність похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів / С. А. Демченко, О. Є. Ядловський, Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 49-54. *Особистий внесок – літературний пошук, отримання сполук, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, аналіз анальгетичної активності.*

6. Демченко С. А. Оцінка антиоксидантної та антирадикальної активності нових похідних 5-[2-(3,5-дитретбутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-7-*R*-2-метил-[1,3]-тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону в дослідях *in vitro* / С. А. Демченко, О. С. Смольський, Л. С. Бобкова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 6. – С. 47-51. *Особистий внесок – отримання сполук, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук, аналіз спектральних властивостей синтезованих сполук, встановлення закономірностей «структура – біологічна активність».*

7. Патент на корисну модель 61292U України, МПК⁷ А 61 К 31/40, С 07 D 455/00. Похідні 7-(а-фуроіл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)ону, що проявляють спазмолітичну активність / С. А. Демченко, О. В. Пупишева, Л. С. Бобкова [та ін.]; Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» – № u201100955; заявл. 28.01.2011; опубл. 11.07.2011. – 5 с. *Особистий внесок – літературний пошук, синтез та аналіз спектральних даних отриманих сполук.*

8. Патент на корисну модель 66481U України, МПК⁷ С 07 D 417/00, А 61 К 31/425, А 61 К, 31/429. 2,5,7-Заміщені похідні [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они, що мають протипухлинну активність / С. А. Демченко, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко; Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» – № u201106079; заявл. 16.05.2011; опубл. 10.01.2012. – 5 с. *Особистий внесок – літературний пошук, аналіз даних по протипухлинній активності синтезованих сполук, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук.*

9. Патент на корисну модель 70455U України, МПК⁷ С 07 D 421/00, А 61 К 31/517. Сполука 2-метил-7-(пара-толіл)-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он, що проявляє [Ca²⁺]_i-десенситизуючу активність / С. А. Демченко, Л. С. Бобкова, С. М. Зеленський [та ін.]; Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» – № u201114508; заявл. 07.12.2011; опубл. 11.06.2012. – 5 с. *Особистий внесок – літературний пошук, синтез 2-метил-7-(пара-толіл)-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону та аналіз спектральних даних, встановлення будови синтезованої сполуки.*

10. Патент на корисну модель 75510U України, МПК⁷ С 07 D 417/00. 5-[2-(3,5-дитретбутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-7-*R*-2-метил-[1,3]-тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону, що проявляють антирадикальні властивості / С. А. Демченко, О. С. Смольський, В. В. Суховеєв, О. Й. Гриневич; Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» – № u201203790; заявл. 28.03.2012; опубл. 10.12.2012. – 5 с. *Особистий внесок – літературний пошук, аналіз даних по антирадикальній активності синтезованих сполук, аналіз спектральних даних та встановлення будови синтезованих сполук.*

11. Демченко С. А. Синтез и свойства производных [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазина / С. А. Демченко, В. И. Горбатенко, В. Н. Фетюхин // XXI Українська конференція з органічної хімії, 1-5 жовт. 2007 р. : матеріали конф. – Чернігів, 2007. – С. 143.

12. Демченко С. А. Синтез і властивості 2-морфолініл-7-(α -фууроїл)-4,5-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-онів / С. А. Демченко, М. О. Лозинський // Національна науково-технічна конференція з міжнародною участю “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів”, 15-18 жовтня 2008 р. : матеріали конф. – Львів, 2008. – С. 56.

13. Demchenko S. A. Synthesis and chemical properties of 7-(furan-2-yl)-2-methylthiazolo[4,5-*d*]pyridazin-4(5*H*)-ones / S. A. Demchenko, M. O. Lozynsky // International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles-2009”, CNCH-2009, October 5-9th, 2009 : conf. materials. – Kharkiv, 2009. – V. 2. – P. 190.

14. Демченко С. А. Синтез и противовоспалительная активность производных 4,5-дигидротіазоло[4,5-*d*]піридазинонов-4 / С. А. Демченко, М. О. Лозинський // Фармація України. Погляд у майбутнє: VII Нац. з'їзд фармацевтів України, 15-17 вересня 2010 р. : матеріали конф. – Харків, 2010. – Т. 1. – С. 42.

15. Демченко С. А. Синтез та властивості похідних 7-(α -фууроїл)-4,5-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-онів / С. А. Демченко, М. О. Лозинський // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : матеріали конф. – Ужгород, 2010. – С. 173.

16. Демченко С. А. Синтез та протівірусна активність 2-*N*-заміщених 7-арил-4,5-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-онів // С. А. Демченко, Л. С. Бобкова, М. О. Лозинський // Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених, присвячена пам'яті доктора фарм. та хім. наук, професора М.О. Валяшко “Актуальні питання створення нових лікарських засобів”, 21-22 квітня 2011 р. : матеріали конф. – Харків, 2011. – С. 12.

17. Демченко С. А. Синтез пірольмісних гетероциклів та вивчення фармакологічної активності / С. А. Демченко, З. О. Гаголкіна, В. В. Суховеев // Міжнародна науково-практична конференція “Сучасні екологічні проблеми українського полісся і суміжних територій (до 25-річчя аварії на ЧАЕС)”, 26-29 травня 2011 р. : матеріали конф. – Ніжин, 2011. – С. 130.

18. Демченко С. А. One-Pot синтез [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів / С. А. Демченко, М. О. Лозинський / Шоста Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», 12-15 березня 2012 р. : матеріали конф. – Донецьк, 2012, – С. 84.

19. Демченко С. А. Синтез и протівірусна активність 2-*N*-заміщених 7-арил-4,5-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-онів / С. А. Демченко, Л. С. Бобкова, М. О. Лозинський // Четвертая Всеукраинская научная конференция студентов и аспирантов «Химические Каразинские чтения – 2012», 23-26 апреля 2012 г. : матеріали конф. – Харьков, 2012. – С. 135.

АНОТАЦІЯ

Демченко С. А. Синтез та властивості [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Міністерство охорони здоров'я України, Харків, 2013.

Роботу присвячено синтезу мало вивчених похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, а також вивченню реакційної здатності та біологічних властивостей сполук даного класу.

Вперше синтезовано ряд нових 2,7-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*] піридазин-4(5*H*)-онів. Вивчено хімічні властивості синтезованих сполук. Модифіковано синтез [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів. Розроблено методику однореакторного синтезу [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів, що дозволило досягти високих загальних виходів кінцевих продуктів – більше 70 %. Синтезовано ряд алкілованих по 5-му положенню [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів з використанням таких алкілюючих реагентів, як бензилгалогеніди, хлорацетаміди хлорацетаніліди тощо.

Вивчено антирадикальну активність, противірусну, антибластомну, FGFR1-кіназу, анальгезуючу та протизапальну, спазмолітичну, $[Ca^{2+}]_i$ -десенситизуючу активність нових [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів.

Ключові слова: синтез, [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они, біологічна активність, антирадикальна, противірусна, антибластомна, анальгезуюча, спазмолітична, $[Ca^{2+}]_i$ -десенситизуюча, FGFR1-кіназна активності.

АННОТАЦИЯ

Демченко С.А. Синтез и свойства [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов. – На правах рукописи.

Диссертация на получение ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Министерство здравоохранения Украины, Харьков, 2013.

Работа посвящена синтезу мало изученных производных [1,3]тиазоло[4,5-*d*] пиридазин-4(5*H*)-онов, а также изучению реакционной способности и биологических свойств соединений данного класса.

Впервые синтезирован ряд новых 2-метил-7-замещенных-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]-пиридазин-4(5*H*)-онов. Изучены химические свойства синтезированных соединений. Получен 4-хлорзамещенный 2-метил-7-фенил-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-он. Последний введен в реакцию нуклеофильного замещения с вторичными аминами. Так же атом хлора в 4-м положении гетероциклической системы заменен на атом серы реакцией с тиомочевинной.

Модифицирован синтез [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов. Разработана методика однореакторного синтеза [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов, что позволило увеличить выход конечных продуктов до 70 %.

Синтезированы несколько рядов новых 2-аминомодифицированных [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов. Изучены реакции протекающие по аминогруппе во втором положении гетероциклической системы: реакции ацилирования и конденсации с диметокситетрагидрофураном. В реакциях образования тиазольного цикла использованы различные несимметричные тиомочевины и тиоамиды.

Синтезирован ряд алкилированных по 5-му положению [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов с использованием таких алкилирующих реагентов, как бензилгалогениды, хлорацетамиды хлорацетанилиды.

Изучена антирадикальная активность 17-ти соединений 2-метил-7-*R*-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов и модифицированных аналогом ионола 2-метил-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов. Определено соединение-лидер 5-[2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-оксоэтил]-2-(пиперидин-1-ил)-7-фенил-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-он, антирадикальные свойства которого превышают такие у ионола (64.3 % и 32.0 % для ионола соответственно).

Изучена противовирусная активность 2-метил-7-тиенил-5-замещенных [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов. Установлено, что *N*-(2-хлорбензил)-2-(2-метил-4-оксо-7-тиофен-2-ил-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-5-ил)-ацетамид проявляет высокое действие по отношению ко всем исследованным штаммов вирусов (H1N1, H3N2, H5N1, гриппа В и атипичной пневмонии). Показано, что введение в пятое положение гетероциклической системы 4-метоксифенил- и 3,4-диметоксифенилацетанилидных фрагментов имеет селективное противовирусное действие на штамм вируса гриппа А (H1N1) при при индексах селективности SI > 8.

Изучена антибластная активность 50-ти синтезированных соединений.

Впервые установлено, что 2-[7-фуран-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)-4-оксо-4*H*-тиазоло-[4,5-*d*]пиридазин-5-ил]-*N*-нафталин-1-ил-ацетамид проявляет митотическую активность – 83,99 % по отношению к линии клеток NCI-H322M (рак легких). Это соединение ингибирует FGFR1-киназу при IC₅₀ = 6 μM и может быть рекомендовано для создания на его основе высокоэффективного противоопухолевого препарата.

Исследованы анальгезирующая и противовоспалительная активности в рядах 2-диалкиламинозамещенных [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов и алкилированных по 5-му положению 2-диалкиламинозамещенных [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов. На модели горячей пластины антиноцицептивный эффект **ИФТ-218** составляет +110,6%, против +100,3% кеторолака, а на модели уксуснокислые «корчи» – 55,2 % и – 55,5 % соответственно. Противовоспалительное действие исследованных соединений оказалось незначительным.

Изучена спазмолитическая активность алкилированных по 5-му положению 7-(2-фурил)-2-морфолин-1-ил-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов. Соединение 2-морфолино-5-(4-метилбензил)-7-(α-фууроил)-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-он (**ИФТ-120**) превышает дротаверин по уровню максимального расслабления до 108,54% при среднеэффективной концентрации 1,07 ммоль/л. Установлено, что введение в 5-е положение цикла ацетамидного остатка с метильными фрагментами повышает спазмолитическую активность.

При исследовании [Ca²⁺]_i-десенситизирующей активности 40-ка новых [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов установлено, что 2-метил-5-[2-оксо-2-(4-

фенилпиперазин-1-ил)-этил]-7-(пара-толил)-[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-он расслабляет гладкие мышцы сосудов на $(87,4 \pm 5)\%$ при неизменной концентрации внутриклеточного кальция. Это соединение предложено в качестве основы для создания лекарственного препарата в лечении артериальной гипертензии с принципиально новым механизмом действия ($LD_{50} > 2000$ мг/кг).

Ключевые слова: синтез, [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-оны, биологическая активность, антирадикальная, противовирусная, антибластомная, анальгезирующая, спазмолитическая, $[Ca^{2+}]_i$ -десенситизирующая, FGFR1-киназная активности.