

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра фармацевтической химии**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: **«КОНСТРУИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ 7-МЕТИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3-  
d]ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНА»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования группы

Фм18(4,10д)і-06

специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Иман БАБАНАССЕР

**Руководитель:** профессор заведения высшего  
образования кафедры фармацевтической химии,  
докт. фарм. н., профессор Сергей ВЛАСОВ

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования  
кафедры медицинской химии, докт. фарм. н., доцент  
Вадим ЗУБКОВ

**Харьков – 2023 год**

## АННОТАЦИЯ

Запланирован и рационально проведен синтез потенциально биологически активных 2-S-алкил производных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она. Виртуальный скрининг противомикробной активности для полученных соединений показал, что они потенциальные ингибиторы бактериальных TrmD.

Работа состоит из вступления, трёх разделов и общих выводов, списка использованной литературы, который составляет 51 источник. Содержание работы размещено на 42 страницах и проиллюстрировано 6 рисунками, 18 схемами.

*Ключевые слова:* тиофен, пиримдин, сера, алкилирование, антимикробные средства.

## ANNOTATION

The synthesis of potentially biologically active 2-S-alkyl derivatives of 7-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one was planned and rationally carried out. Virtual screening of antimicrobial activity for the obtained compounds showed that they are potential inhibitors of bacterial TrmD.

The work consists of an introduction, three chapters, general conclusions and a list of references, which consists of 51 sources. The content of the work is placed on 42 pages and contains 6 figures, 18 schemes.

*Key words:* coumarin, nitriles, thiophene, antimicrobials.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ ТИЕНО[2,3- <i>d</i> ]ПИРИМИДИН-4(3 <i>H</i> )-ОНА ИХ МОДИФИКАЦИИ И ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.....	7
1.1. Методы получения тиено[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-2-тионов.....	7
1.2. Биологическая активность тиено[2,3- <i>d</i> ]пиримидинов.....	11
Выводы к разделу I .....	24
РАЗДЕЛ II. РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2-( <i>S</i> -АЛКИЛ)-7-МЕТИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3- <i>d</i> ]ПИРИМИДИН-4(3 <i>H</i> )-ОНОВ.....	25
2.1. Планирование схемы и синтез 2- <i>S</i> -алкил 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-4(3 <i>H</i> )-онов.....	25
2.2. Экспериментальная часть .....	30
Выводы к разделу II.....	35
РАЗДЕЛ III. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-( <i>S</i> -АЛКИЛ)-7-МЕТИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3- <i>d</i> ]ПИРИМИДИН-4(3 <i>H</i> )-ОНОВ.....	36
3.1. Обоснование выбора белка-мишени.....	36
3.2. Прогнозирование противобактериальной активности.....	38
3.3. Экспериментальная часть.....	40
Выводы к разделу III.....	41
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	42
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	43
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	50

## ВВЕДЕНИЕ

*Актуальність теми.* Современная медицина обладает большим арсеналом средств для антибактериальной терапии. К антибактериальным средствам относят антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины и др.), производные нитрофурана, фторхинолонов, оксазолидонов и др. В комбинации с  $\beta$ -лактамными антибиотиками часто используют ингибиторы  $\beta$ -лактамаз, которые предотвращают разрушение антибиотиков данных классов и таким образом повышают их стабильность и эффективность действия.

Для того чтобы уменьшать действие антибиотиков бактерии используют самые различные средства: формируют пленки, используют специальные белковые насосы для селективной выкачки антибиотика из бактериальной клетки, одним из направлений повышения устойчивости к антибиотикам является изменение структур мишеней. Устойчивость бактерий к антибиотикам влечёт за собой проблемы при терапии инфекционных заболеваний, увеличение стоимости и продолжительности лечения, повышение рисков для здоровья пациента.

Факторами способствующими развитию устойчивости к антибиотикам являются как само эволюционирование микробной клетки так и малый контроль за использованием антибиотиков, применение их для целей животноводства, не качественная очистка сточных вод от антибиотиков, которые могут попадать в канализационную систему как в результате выведения этих веществ из организма пациентов так и при их производстве. Устойчивость бактерий может определяться несоблюдением правил гигиены или удлинением курсов антибиотиков, на фоне их низкой активности, что является ошибочным решением и способствует развитию резистентности.

Актуальным подходом к преодолению устойчивости к антибиотикам является создание новых молекул с новыми, отличными от существующих антибактериальных средств механизмами действия.

Таким образом, синтез новых 2-S-алкилпроизводных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она и исследование их противомикробной активности может стать одним из подходов для создания новых противомикробных средств.

*Цель исследования.* Получение 2-S-алкилпроизводных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она и исследование потенциала их противомикробной активности методами *in silico*.

*Задачи исследования.* Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задания:

- Осуществить анализ актуальных данных литературы по методам получения и биологической активности тиено[2,3-d]пиримидинов для определения перспектив поиска среди них противомикробных средств;
- Разработать эффективные методики синтеза целевых 2-S-алкилпроизводных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она на основе доступных исходных соединений;
- Провести синтез, выделение полупродуктов и целевых 2-S-алкилпроизводных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она, подтвердить их структуру;
- С использованием метода молекулярного докинга исследовать противомикробную активность полученных веществ и сделать заключение о потенциале противомикробной активности для синтезированных соединений.

*Объект исследования.* Объектом исследования являются 3-фенил замещенные 2-S-алкилпроизводных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она.

*Предмет исследования.* Разработка методов синтеза, доказательство строения и прогнозирование противомикробной активности 2-S-алкилпроизводных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она.

*Методы исследования:* методы органического синтеза, физические и физико-химические методы анализа органических веществ (определение

температуры плавления, элементный анализ, спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ , стандартные методы исследования биологической активности *in silico*.

*Практическое значение полученных результатов.* Данные исследований полученные в ходе экспериментов обогатят знания о реакционной способности и потенциале противомикробной активности для 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она.

*Апробация результатов исследования и публикации.* Результаты работы были апробированы на III науково-практичної міжнародної дистанційної конференції . «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (24 березня 2023 р., м. Харків). По результатам работы конференции опубликованы тезисы:

Бабанассер І., Власов С.В. Віртуальне дослідження 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів у якості протимікробних засобів. «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» : матеріали III науково-практичної міжнародної дистанційної конференції. 24 березня 2023 р., м. Харків / – Х. : НФаУ, 2023. –С. 91-92.

*Структура и объем квалификационной работы.* Работа состоит из введения, трёх разделов, общих выводов и списка использованной литературы, состоящего из 51 источника, приложений. Содержание работы размещено на 42 страницах и содержит 6 рисунков, 18 схем.

## РАЗДЕЛ I

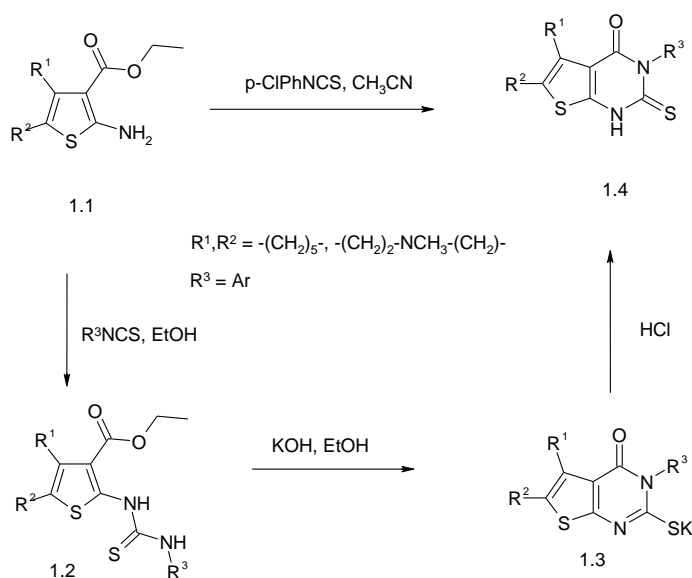
**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ  
ПОЛУЧЕНИЯ ТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНА ИХ  
МОДИФИКАЦИИ И ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТИ  
(Обзор литературы)**

**1.1. Методы получения тиено[2,3-d]пиримидин-2-тионов**

Широко известно, что гетероциклические соединения, содержащие тиофеновое кольцо, имеют большое фармацевтическое значение. Например, такие соединения проявляли противораковое [1,2,3,4] антибактериальное [5] противогрибковое [6] противовоспалительное [7], противоязвенное [8], антидиабетическое [9], противолейшманиальное [10], противомикробное [11,12], противотуберкулезное [13], избирательное ингибирование ЦОГ-2 [14], антипролиферативное [15] действие. Производные тиофена использовались в качестве ингибиторов полимеразы вируса гепатита С [16] новых ВАСЕ1 [17], щелочных фосфатаз [18] и белка веретена кинезина [19].

Производные тиенилтиомочевины **1.2** получали добавлением 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-дизамещенных тиофенов **1.1** [20] к алкил- или арилизотиоцианатам либо при нагревании с обратным холодильником, либо в условиях микроволнового излучения [21,22].

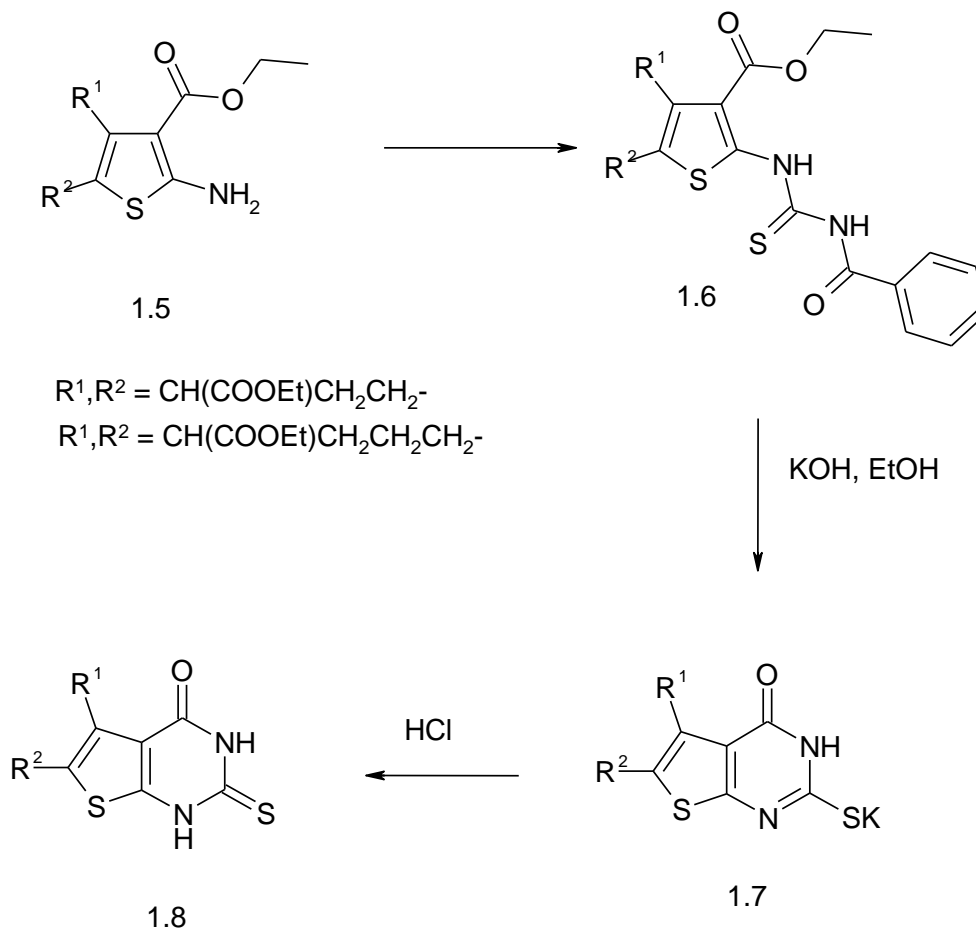
Схема 1.1



Последний метод обеспечивал более высокие выходы целевых продуктов за более короткое время. Соединения **1.2** также были получены конденсацией аминоэфира **1.1** фенилтиомочевьиной под действием микроволнового излучения. Кроме того, циклизация соединения **1.2** с использованием спиртового гидроксида калия дает монокалиевые соли соответствующих 3-замещенных-2-тиоксо-4,5-дизамещенных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов **1.3** (схема 1.1). 2-Тиоксопроизводные **1.4** получали либо из соответствующих калиевых солей 1.3 подкислением, либо из производных аминоэфира **1.1** циклоконденсацией с арилизотиоцианатами [23].

С другой стороны, тиофен-3,4-дикарбоксилаты **1.6** были получены при кипячении соответствующих  $\beta$ -аминоэфиров тиофенов **1.5** с бензоилизотиоцианатом в ацетоне (схема 1.2).

Схема 1.2

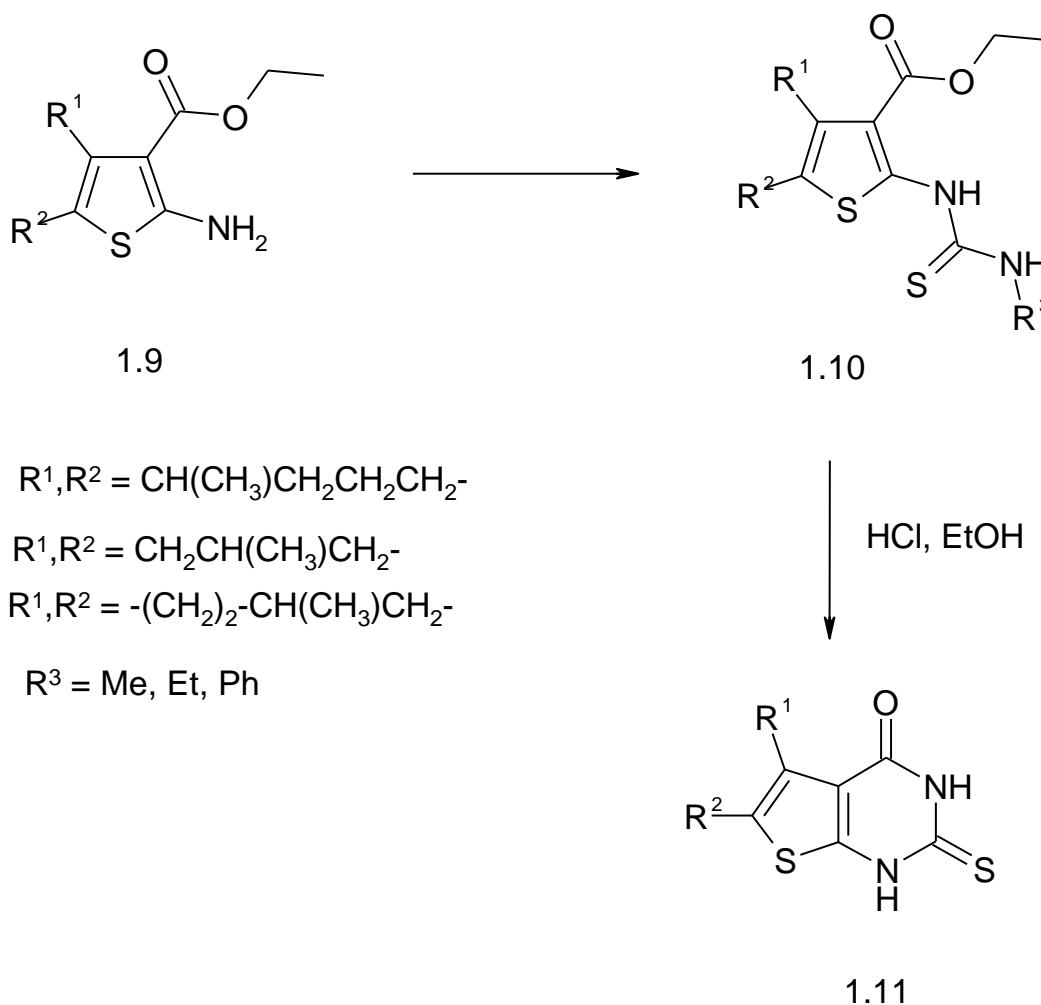




Кипячение соединения **1.6** в этанольном растворе гидроксида калия дает соответствующие монокальевые соли **1.7**, которые при подкислении концентрированной соляной кислотой дают соответствующие тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилаты **1.8** соответственно (схема 1.2) [24].

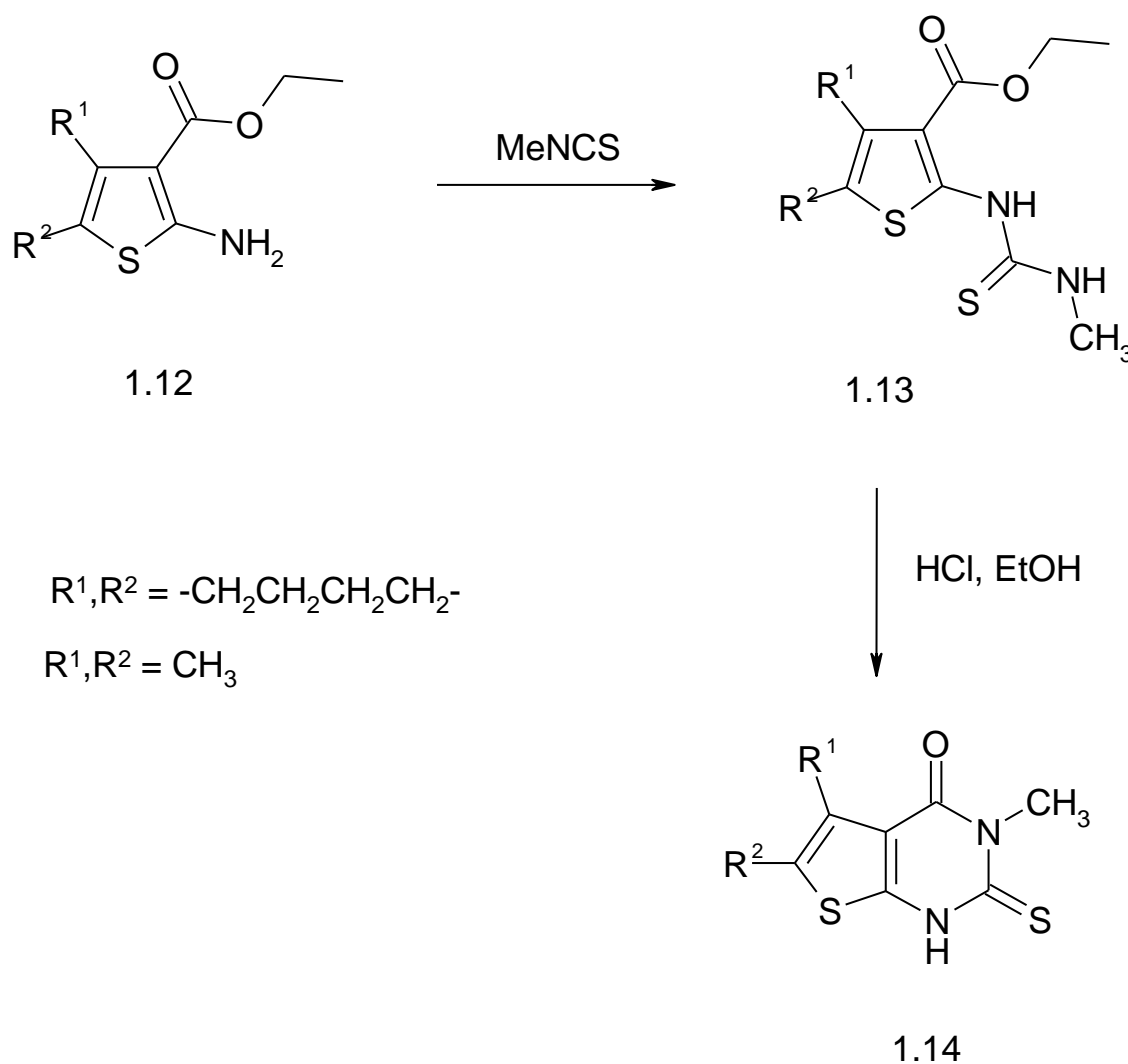
При добавлении соответствующего изотиоцианата к аминоэфирным производным тиофенов **1.9** в условиях кипячения с обратным холодильником были получены тиенилтиомочевины **1.10**, которые при кипячении в этаноле и соляной кислоте давали соответствующие производные тиено[2,3-d]пиримидин-2(1H)-тиона **1.11** (схема 1.3) [25].

Схема 1.3



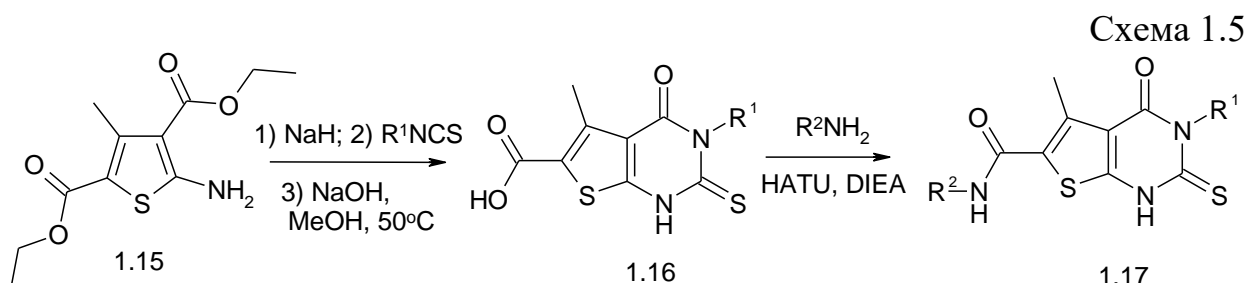
Кроме того, обработка соединений **1.12** метилизотиоцианатом в кипящей ледяной уксусной кислоте приводит к соответствующим производным тиомочевины **1.13**, которые циклизируются до соответствующих тионы **1.14** кипятят с обратным холодильником в этоксиде натрия, затем охлаждают и подкисляют 6 н. HCl (схема 1.4) [26].

Схема 1.4



В патенте [27] описаны соединения - производные 4-оксо-2-тиоксотieno[2,3-d]пиримидина **1.17**, которые являются ингибиторами

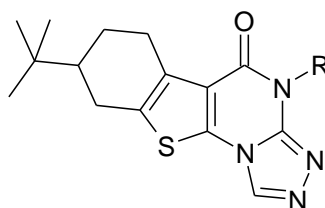
пролилгидроксилазы фактора, индуцируемого гипоксией и могут применяться для повышения уровня эритропоэтина и лечения анемии. (схема 1.15).



Досліджені протимікробна та протигрибкова активність схожих до **1.17** сполук показала їх активність по відношенню до *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* [28].

## 1.2. Биологическая активность тиено[2,3-d]пиримидинов

Недавно авторами работ были опубликованы новые данные о о новой серии низкомолекулярных ингибиторов связывания капсида с высокой эффективностью против репликации hRV-A и -B. [29,30] Совсем недавно мы также сообщили о серии производных N-арилтриазолопиримидинона с активностью против репрезентативных энтеровирусов, включая Cox B1, Cox B3, PV3, hRV B14, hRV A21 и hRV A71. Было установлено, что C-8-трет-бутильная группа в тетрагидробензольном кольце этих соединений **1.18** имеет решающее значение для их активности против энтеровирусов.



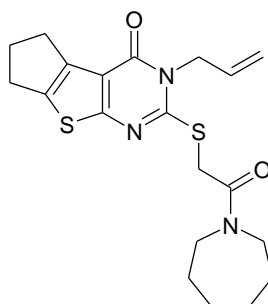
R = Ar, Phenyl, Alky

1.18

Один член этой серии, (R = Ph), показал однозначное число 5,1 и 2,3 мкМ против hRV В14, А21 и А71 соответственно. Производные триазолопиримидинона **1.18** также продемонстрировали мощную противовирусную активность против ВПЧ. Замена арильной группы алкильными группами в положении N-4 приводила к улучшению значений индекса селективности (SI) новых соединений. Исследования времени добавления лекарственного средства и репликона EV71 показали, что соединение имеет способность связывания без капсида.

Убиквитин-специфическая протеаза 7 (USP7) SP7 регулирует активность и/или уровни различных онкогенов и опухолевых супрессоров, а также многочисленных эпигенетических модификаторов и факторов транскрипции, таких как FOXP3, который необходим для дифференцировки Т-лимфоцитов [31]. Также было высказано предположение, что USP7 способствует репликации ДНК [32]. USP7 имеет решающее значение для стабилизации гена-супрессора опухоли p53, где он предпочтительно деубиквитинирует лигазу E3 HDM2/MDM2, негативный регулятор p53, а также его партнера по связыванию HDMX, что приводит к повышенному уровню убиквитинирования и снижению уровней p53 [31,32].

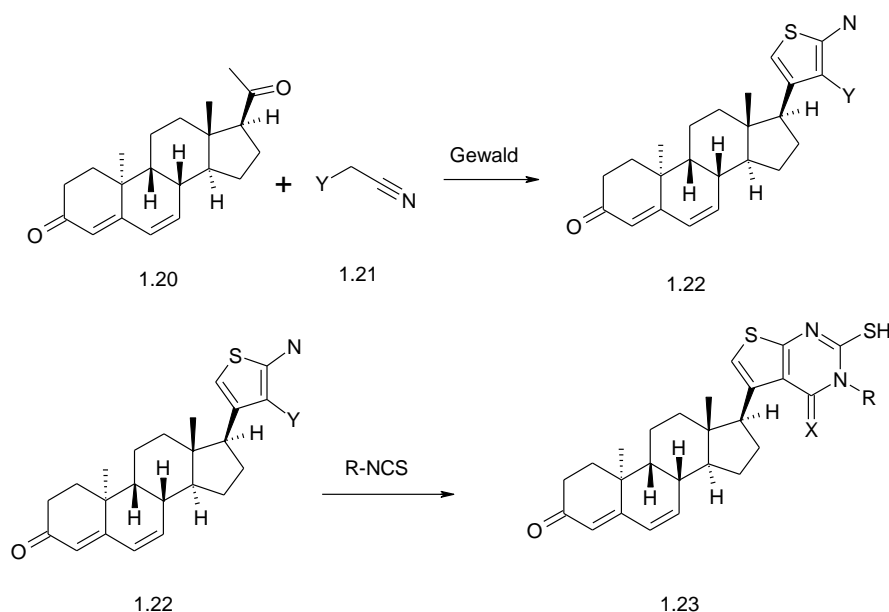
Авторы [33] принимая во внимание, то что USP7 является многообещающей хорошо проверенной мишенью для различных злокачественных новообразований. USP7 имеет решающее значение в регуляции супрессора опухоли p53 наряду с многочисленными эпигенетическими модификаторами и факторами транскрипции.



Соединение с фрагментом тиено[2,3-d]пиримидина **1.19** оказалось среди лидеров связывания с USP7.

Результаты полученные в работе [34] показали, что производное бензоилтиенопиримидина **1.23** ( $X = O$ ,  $R = C(=O)Ph$ ) со стероидным циклом является наиболее эффективным против всех трех различных линий опухолевых клеток (SF-268), (MCF-7) и (NCI-H460) по сравнению с эталоном. стандартный материал (доксорубицин) (схема 1.6).

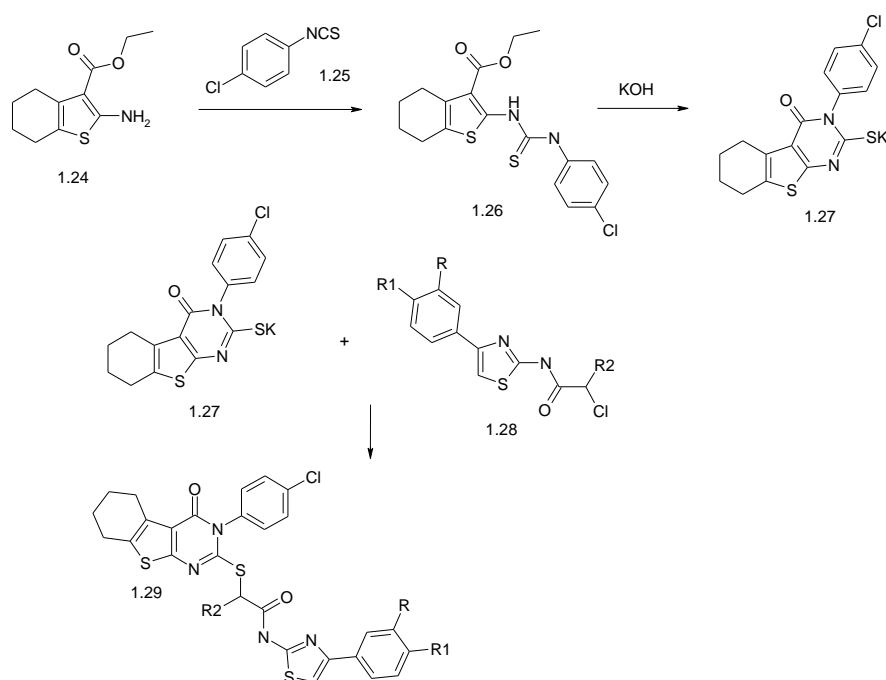
Схема 1.6



Кроме того, производное фенилтиенопиримидина **1.23** ( $X = O$ ,  $R = Ph$ ) показало самый высокий ингибирующий эффект в отношении всех трех линий опухолевых клеток (SF-268), (MCF-7) и (NCI-H460), что соответствует остальным синтезированным соединениям.

Синтезирован ряд новых гибридных соединений гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидина с аминотиазольными фрагментами. Синтезированные соединения оценивали на их цитотоксическую активность в отношении панели опухолевых клеток человека NCI-60. Соединения **1.29.1** ( $R = H$ ;  $R_1 = Cl$ ;  $R_2 = H$ ), **1.29.2** ( $R = Br$ ;  $R_1 = H$ ;  $R_2 = H$ ) и **1.29.3** ( $R = H$ ;  $R_1 = Br$ ;  $R_2 = H$ ) проявляли значительную антипролиферативную активность при дозе  $10^{-5}$  М (схема 1.7).

Схема 1.7



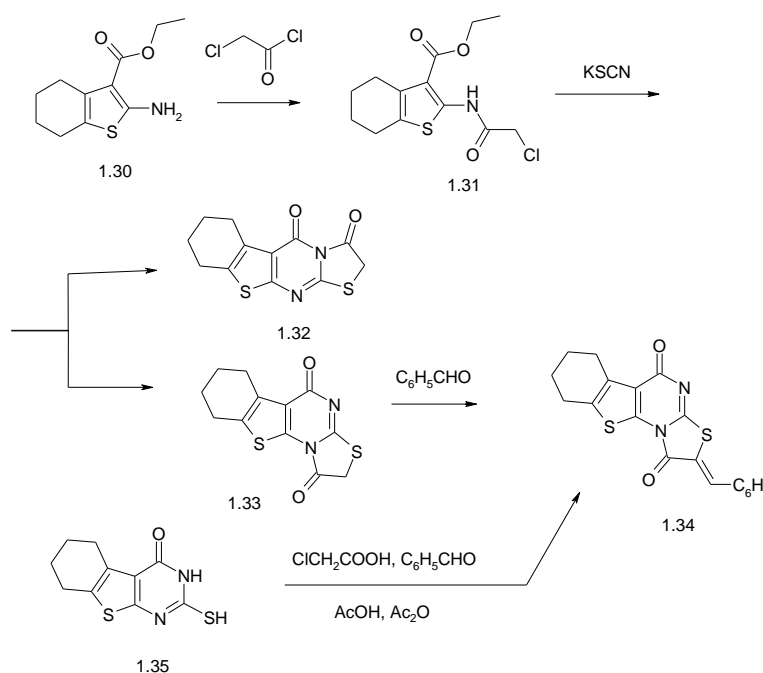
Соединение **1.29.1** ( $R = H$ ;  $R_1 = Cl$ ;  $R_2 = H$ ), проявляло превосходную цитотоксическую активность в отношении линий клеток рака ЦНС, включая SNB-75 и SF-295, а также линии клеток рака почек CAKI-1, по сравнению с сорафенибом в качестве стандартного противоракового лекарственного средства. Кроме того, соединение **1.29.2** ( $R = Br$ ;  $R_1 = H$ ;  $R_2 = H$ ) показало почти сравнимую с сорафенибом противораковую активность в отношении клеточной линии SNB-75 и проявило умеренную активность в отношении клеточных линий SF-295 и CAKI-1 по сравнению с сорафенибом. Соединение **1.29.1** ( $R = H$ ;  $R_1 = Cl$ ;  $R_2 = H$ ) ингибировало рецептор 2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2) с  $IC_{50} 62,48 \pm 3,7$  нМ и снижало как общий VEGFR-2, так и фосфорилированный VEGFR-2 в обработанных клетках SNB-75, что свидетельствует о его способности подавлять клеточную пролиферацию, рост и выживаемость. Проточный цитометрический анализ показал, что **1.29.1** ( $R = H$ ;  $R_1 = Cl$ ;  $R_2 = H$ ) проявляет свою цитотоксическую активность посредством снижения клеточной пролиферации и индукции остановки клеточного цикла в фазе G2/M. Соединение **1.29.1** ( $R = H$ ;  $R_1 = Cl$ ;

R2 = Н ) явно повышало уровень апоптотической каспазы-3. Все синтезированные соединения были также проверены на их антибактериальную и противогрибковую активность в отношении четырех патогенных штаммов как грамположительных, так и грамотрицательных, а также *Candida albicans*. Только соединение **1.29.2** (R= Br; R1 = Н; R2 = Н) проявляло противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* по сравнению с нистатином в качестве стандартного противогрибкового соединения [35].

Реакцией 2-амино-3-карбоэтокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофена **1.30** с хлорацетилхлоридом в диоксане образуется 2-хлорацетиламино-3-карбоэтокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен **1.31**. [36].

Авторы [37,38] (схема 1.8) сосредоточились на реакции 2-хлорацетиламино-3-карбоэтокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофена **1.31** с тиоцианатом калия в ацетонитриле, реакция дала чистый единственный продукт (ТСХ), который был идентифицирован как 1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]-6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-1,5-дион **1.33**, а не другой изомерный продукт 1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]-6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*]тиено[2,3-*d*]пиримидин-3,5-дион **1.32**.

Схема 1.8



Образование **1.33** можно объяснить образованием 2-тиоцианоацетил-3-карбозокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофена, который превращается в промежуточное соединение 2-иминотиазолидин-4-она с последующей его циклизацией в тетрациклическое соединение **1.33**, как показано на (Схема 1). Промежуточные продукты были разделены аналогичными реакциями [37], однако соединение **1.33** ранее не было выделено. Кроме того, расчеты теории функционала плотности (DFT) подтверждают образование изомера **1.33**, а не **1.32**. Схема 1.8 также показала, что 2-меркапто-5,6,7,8-тетрагидробензо[b]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он **1.35** может реагировать с хлоруксусной кислотой и бензальдегидом в смесь уксусной кислоты/уксусного ангидрида с получением одного выделенного продукта, который был идентифицирован как 2-бензилиден-6,7,8,9-тетрагидробензо[b]тиазоло[3,2-a]тиено[3,2-e] пиримидин-1,5-дион **1.34** [38].

Соединения **1.31**, **1.34**, **1.35** не проявляли антибактериальной активности и не проявляли противогрибковой активности.

Поли(АДФ-рибозо)полимеразы представляют собой семейство ферментов, использующих НАД<sup>+</sup> в качестве субстрата. Они имеют тенденцию вызывать деконденсацию хроматина в ответ на повреждение ДНК, чтобы усилить репарацию поврежденного ДНК-связывающего белка [39]. Авторы сфокусировались на дизайне ряда циклогептатиено[2,3-d]пиримидинов, а также стратегия их синтеза. Целевые соединения подвергали скринингу на их ингибирующую активность в отношении PARP-1 [40]. Исследование моделирования показало, что большинство докерных соединений показали те же взаимодействия, что и 3-аминобензамид, где Gly 894, His 862, Tyr 896, Arg 878 и Ser 864 были основными остатками, участвующими в образовании водородной связи. Соединения, показавшие лучшие результаты докинга, были проверены на их ингибирующую активность в отношении PARP-1, что дало многообещающие результаты, и три репрезентативных соединения были

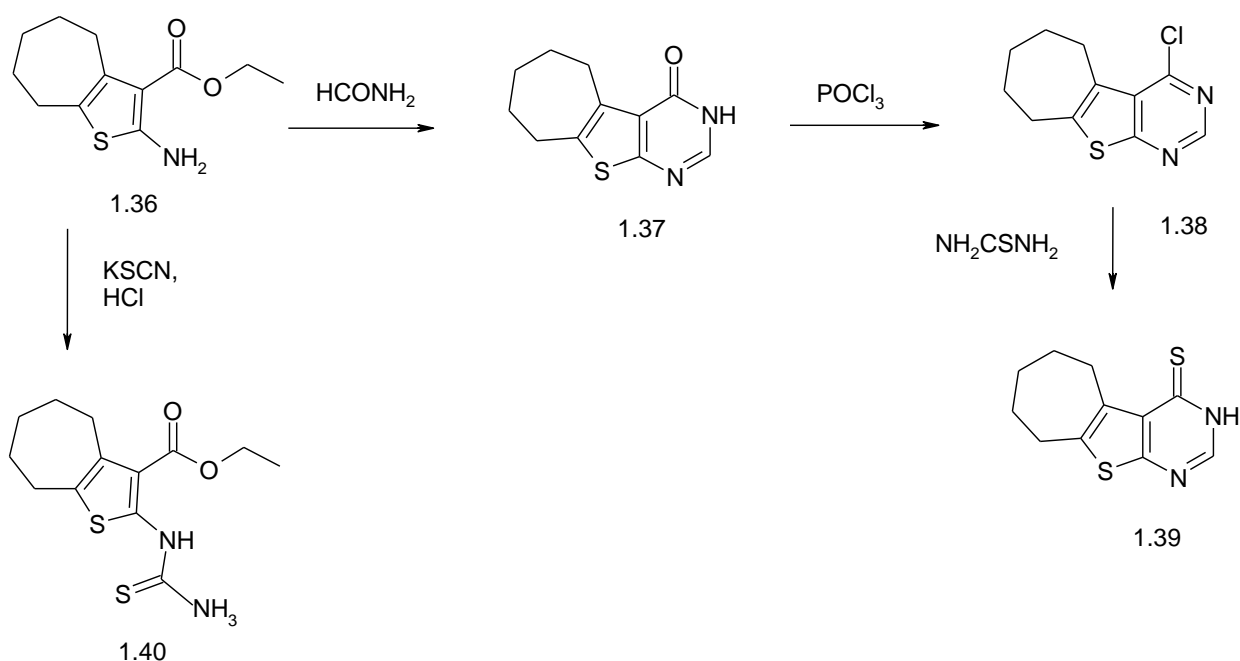


протестированы на их цитотоксическую активность с использованием доксорубина в качестве эталонного стандарта.

Целевые соединения, включающие ядра циклогепта[b]тиофена и пентагидроциклогептатиено[2,3-d]пиримидина, были разработаны, приготовлены и протестированы на их ингибиторную активность в отношении PARP-1 (схема 1.9).

Соединения **1.39** (R: —C=S) и **1.40** (R: —NHC(S)NH<sub>2</sub>) оказались наиболее активными. Наиболее активными соединениями, отражаемыми их значениями IC<sub>50</sub>, являются бициклический 2-тиоуреидоциклогепта[b]тиофен **1.40** (IC<sub>50</sub> 50,392 мкМ), за которым следует производное 4-тиоксотииенопиримидина **1.39** (IC<sub>50</sub> 58,206 мкМ).

Схема 1.9

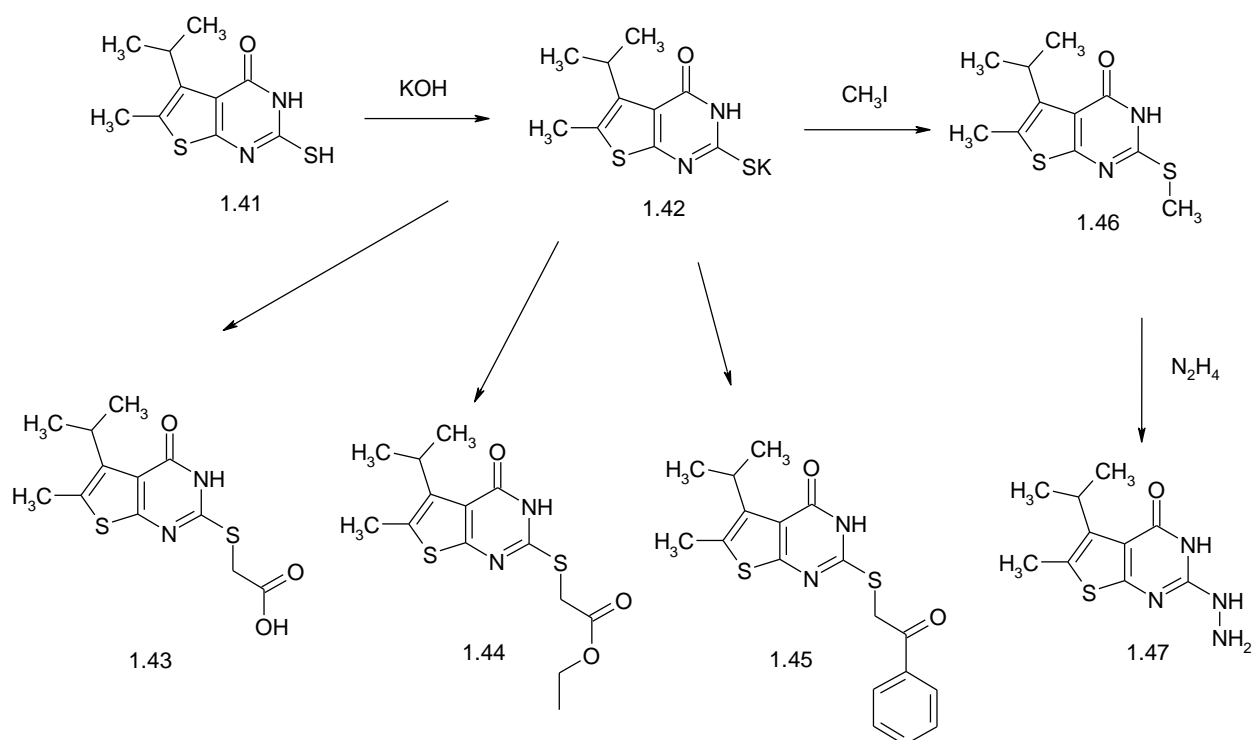


Синтез производных **1.43** - **1.47** осуществляли путем нагревания этанольного раствора гидроксида калия и соединения **1.41** с обратным холодильником с последующим добавлением различных алкилирующих агентов, а именно хлоруксусной кислоты, этилхлорацетата, фенацилбромида

и йодметана. Полученный осадок сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя, что дает соответствующие производные **1.43** -**1.45** [41].

Нагревание с обратным холодильником соединения **1.46** с гидразингидратом (99%) в соотношении (1:3), в присутствии абсолютного этанола и диоксана (1:1). Образовавшийся продукт сушат и перекристаллизовывают из растворителя, что дает соединение **1.47** в его енольной форме, что является неожиданным результатом (схема 1.10).

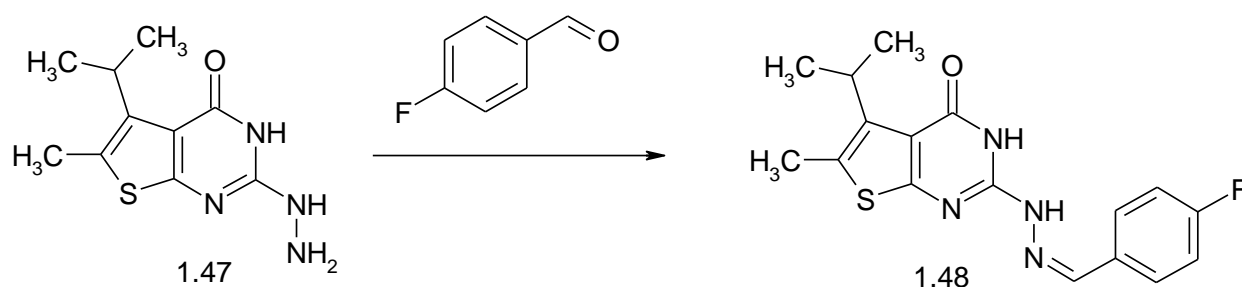
Схема 1.10



Аналоги показали переменную противораковую активность с IC<sub>50</sub> в диапазоне от 6,60 до 121 мкг/мл, при этом соединение **1.44** является наиболее эффективным аналогом в отношении трех линий раковых клеток (MCF-7; 6,57 ± 0,200, A-549; 6,31 ± 0,400, PC-3; 7,39 ± 0,500 мкг/мл) по сравнению с контрольными дозами доксорубицина, 5-фторурацила и рилузола. Выбранные соединения были протестированы в качестве ингибиторов mGluR-1 в клеточной линии MCF-7, и результаты показали, что соединение **1.44**

вызывало значительное снижение высвобождения внеклеточного глутамата ( $IC_{50}$ ;  $4,96 \pm 0,700$  мкМ) по сравнению с другими аналогами и рядом с рилузолем ( $IC_{50}$ ;  $2,80 \pm 0,500$  мкМ) и того же предполагаемого механизма действия. Кроме того, как анализы клеточного цикла, так и анализы апоптоза подтвердили активность соединения **1.44** в отношении раннего апоптоза MCF-7 в фазе G2/M и апоптотически положительного клеточного сдвига до (91,4%) по сравнению с необработанным контролем (19,6%) и положительным контролем Raptinal (51,4%). На уровне экспрессии генов соединение **1.44** индуцировало сверхэкспрессию внешних (FasL, TNF- $\alpha$  и Casp-8), внутренних (Cyt-C, Casp-3, Bax) апоптотических генов с подавлением антиапоптотического Bcl-2. ген с повышенным соотношением Bax/Bcl-2 до 2,6-кратного увеличения. Молекулярный докинг и динамические исследования подтвердили биологическую активность за счет режимов сильного связывания и стабильности **1.44**, где он быстрее достигал точки равновесия и стабильности, чем рилузол в течение 20 нс MD. Эти результаты позволяют предположить, что соединение **1.44** является многообещающим остовом, ингибирующим mGluR, с противораковой активностью, что заслуживает дальнейшей оптимизации и углубленных исследований *in vivo* и клинических исследований.

Схема 1.11

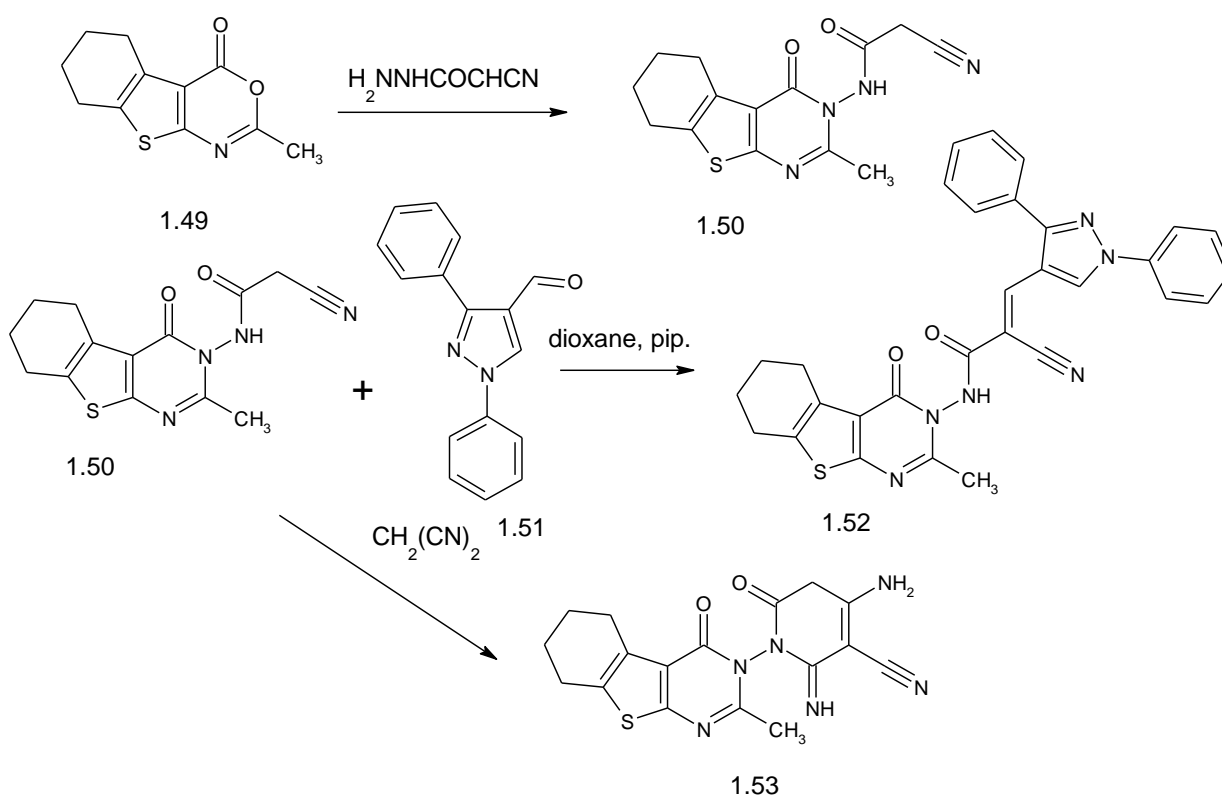


Смесь соединения **1.47**, нескольких капель пиперидина, абсолютного этанола и 4-фторбензальдегида нагревали с обратным холодильником.

Образовавшийся продукт сушили и перекристаллизовывали из этанола с получением соединения **1.48** (схема 1.11).

В публикации [42] исследование противомикробной активности соединений, синтезированных по схеме 1.12, показало, что соединение **1.52** имеет хорошее противомикробное, в то время как некоторые из них (соединения **1.52**, **1.53**) проявили противогрибковую активность против патогенных штаммов. Все тестируемые соединения оказались не активными по отношению к *Aspergillus flavus*.

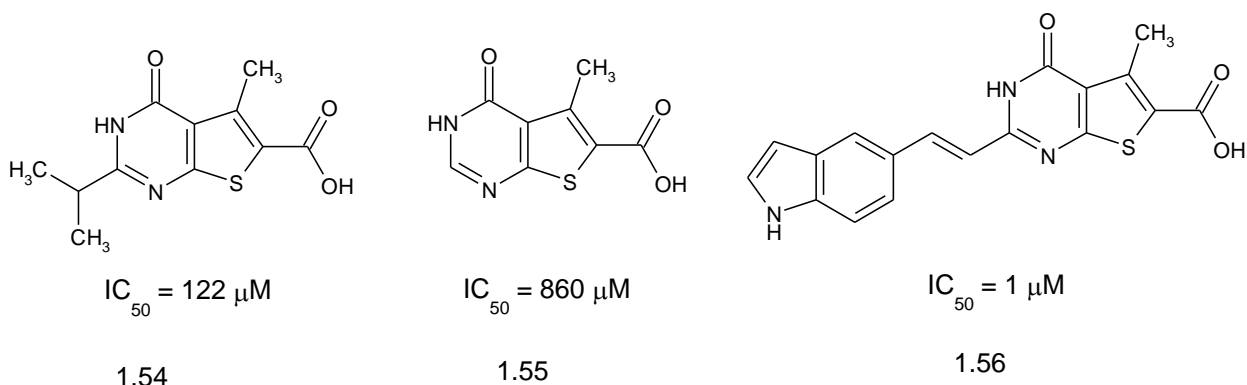
Схема 1.12



Соединение **1.52** было активно по отношению к штаммам *Escherichia coli* (Грамм –) и *Staphylococcus aureus* (Грамм +).

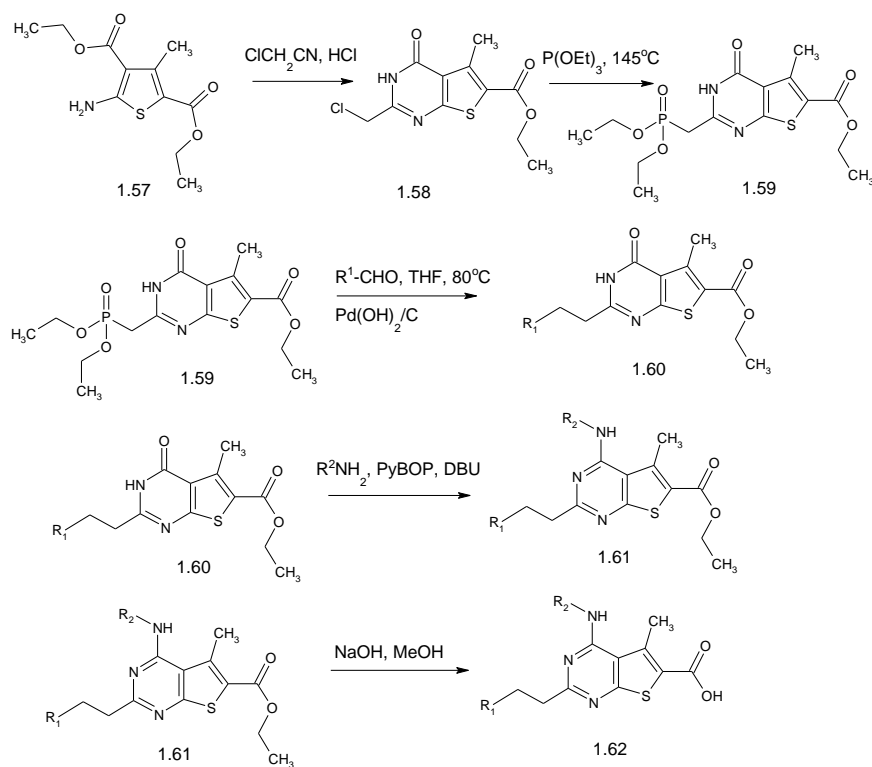
Авторами публикации [43] было проведено масштабное исследование по поиску противомикробных средств, являющихся ингибиторами N-ацетилтрансфераз бактериальных сахаров. Многочисленные исследования, проведенные разработчиками с привлечением методов высокопроизводительного скрининга для уже известных производных и

разработанных авторами, впервые позволили установить концентрации их в качестве ингибиторов. *S. jejuni* PglD.



Основываясь на полученных результатах, авторы [43] разработали методики и оптимизировали методы получения более селективных ингибиторов соответствующего фермента. (схема 1.13).

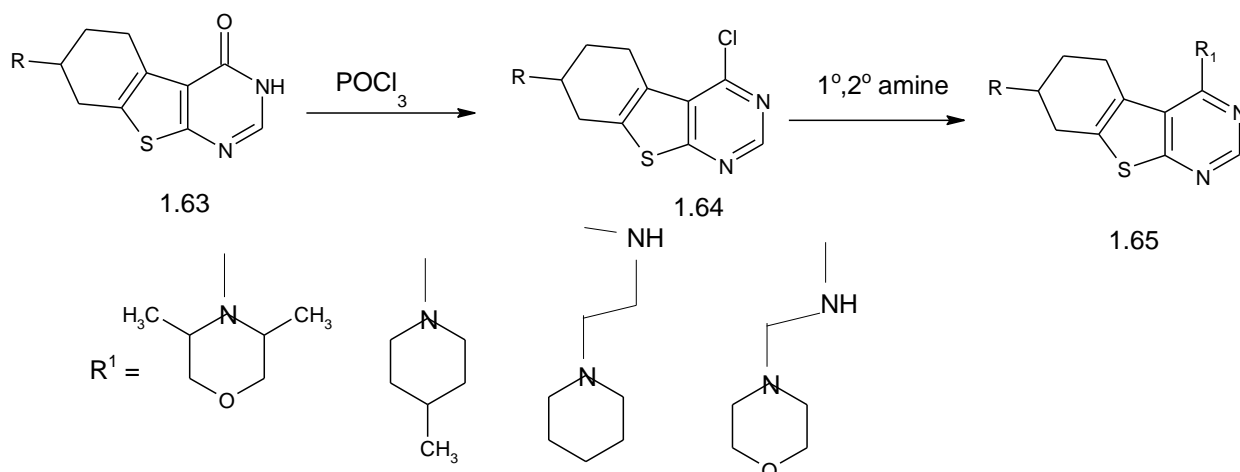
Схема 1.13



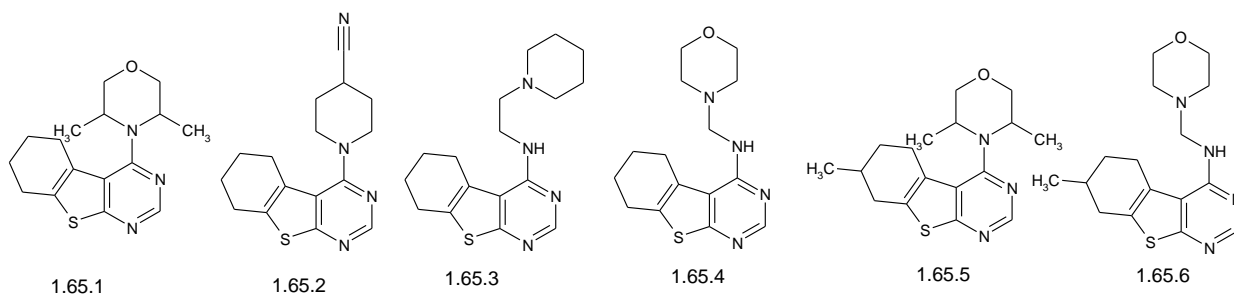
Несомненно, интересной является публикация посвященная синтезу и исследованию противомикробной активности производных тиенопиримидинов с аминогруппой в положении 4 [44] (схема 1.14). В исследованиях использовали грамм положительные *S. aureus* ATCC 25923 и *B.*

*subtilis* ATCC 6633) штаммы бактерии и 2 штамма грамм-отрицательные бактерии (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) были использованы для исследования активности всех новых синтезированных. Противогрибковую активность изучали на грибах *C. albicans* (ATCC 10231) и *C. parapsilosi* (ATCC 90018)

Схема 1.14

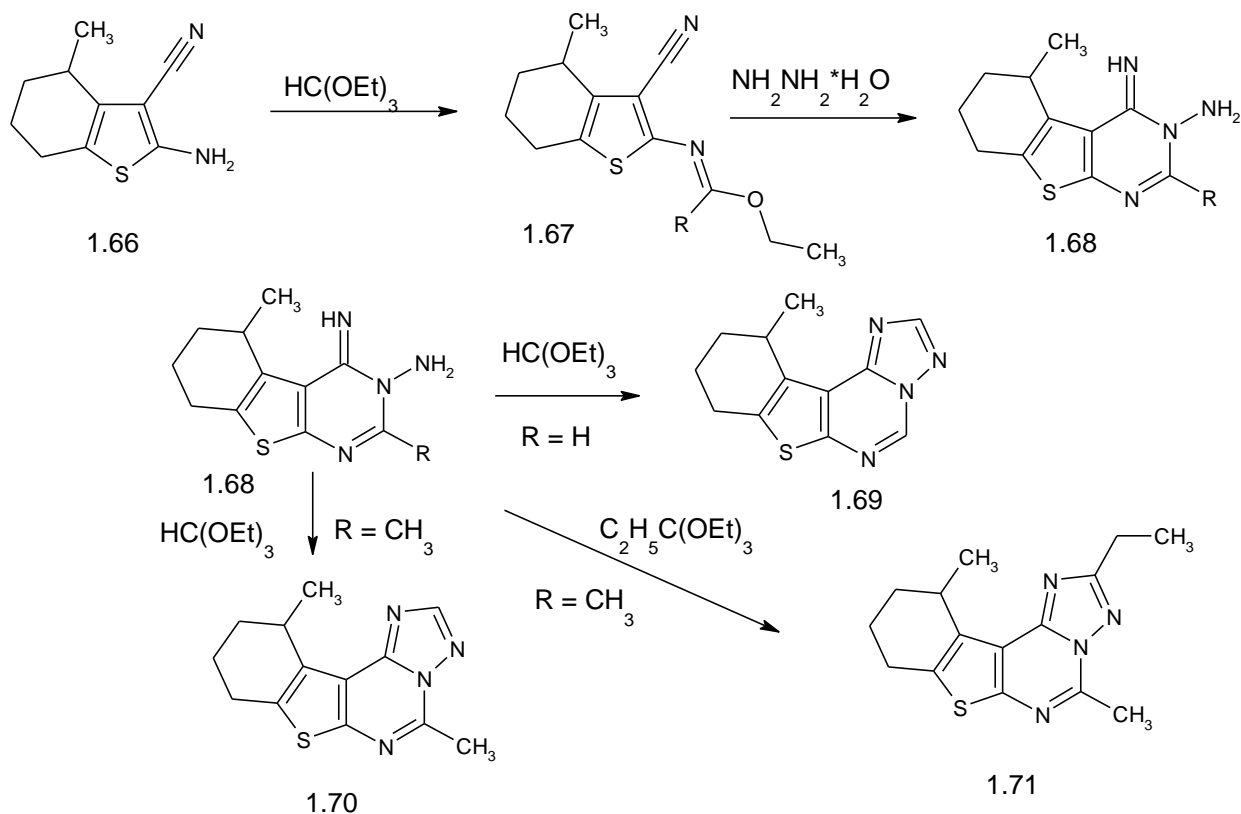


Соединения **1.65.1-1.65.4** проявили высокую по сравнению с противобактериальную активность (препарат сравнения ампициллин), в то время как соединение **1.65.3** выявило противогрибковую активность по отношению к *C. albicans* на уровне препарата сравнения флуконазола. Для соединения **1.65.6** характерна и противомикробная и противогрибковая активность.



Соединений, которые изучались на противомикробную активность описаны в публикации [45], получали на основе реакции промежуточных имидоэфиров **1.67** при циклизации их гидразином с дальнейшей циклизацией производного **1.68** рядом реагентов (схема 1.15).

Схема 1.15



Представленные соединения, продукты циклизаций, проявляли хорошую антибактериальную активность против бактерий *S. aureus* ATCC 29213 (грамположительные) и *E.coli* ATCC 25922 (грамотрицательные). MIC для этих соединений наблюдался в диапазоне 5 – 50 мкМ. Когда R является протоном (**1.69**, MIC 30 мкМ), соединение обнаружило умеренную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. В то время как R является метильной группой, активность увеличивалась вдвое (**1.70**, MIC 15 мкМ). Включение этильной группы дополнительно усилило активность в три раза (**1.71**, MIC 5 мкМ).

Усиленную активность **1.71** авторы объясняют высокой липофильностью молекулы за счет относительно длинной алкильной цепи. Установлено, что

соединение **1.71** наиболее активно при концентрациях MIC 5 и 8 мкМ по отношению к бактериям *S. aureus* ATCC 29213 и *E. coli* ATCC 25922. Однако в целом названные соединения проявляли хорошую активность против *S. aureus* ATCC 29213 по сравнению со штаммом *E. coli* ATCC 25922. Все эти производные были менее активными по сравнению со стандартным ципрофлоксацином.

## **Выводы к разделу I**

1. Проанализированы современные подходы к получению тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов, в особенности замещенных производных с атомом серы в положении 2;

2. Систематизированы современные данные о противомикробной активности тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов и показана перспективность исследования данного вида активности;

3. Анализ данных литературы указал что выбор 2-*S*-алкил производных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она для изучения противомикробной активности имеет новизну и перспективность.



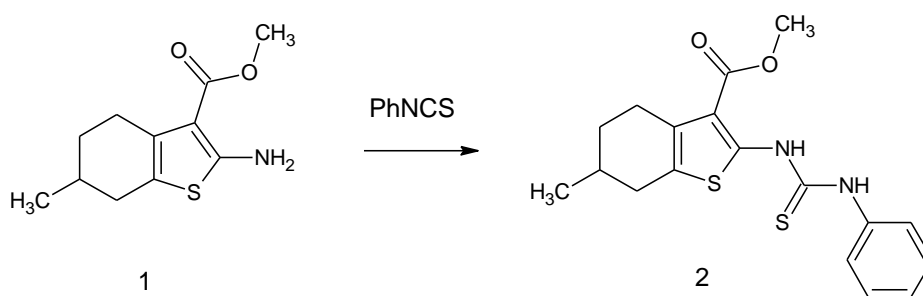
## РАЗДЕЛ II

**РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ПОЛУЧЕНИЯ  
2-(S-АЛКИЛ)-7-МЕТИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3-  
d]ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНОВ**

**2.1. Планирование схемы и синтез 2-S-алкил 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онон**

С целью получения рядов 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онон с 2-S-алкильными заместителем различной природы, а именно этильными, этил ацетатным, 2-оксо-2-фенилэтильным, бензильным и ацетамидным. Как показал анализ литературы перспективным для формирования промежуточной 2-тиоксо-2,3-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-онон системы перспективным является взаимодействие легко доступного синтетически по реакции Гевальда метил-2-амино-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилата **1** с изотиоцианатами, которые обладают высокой ацилирующей активностью и способны взаимодействовать с аминогруппой 2-аминотиофена с образованием тиомочевин **2**.

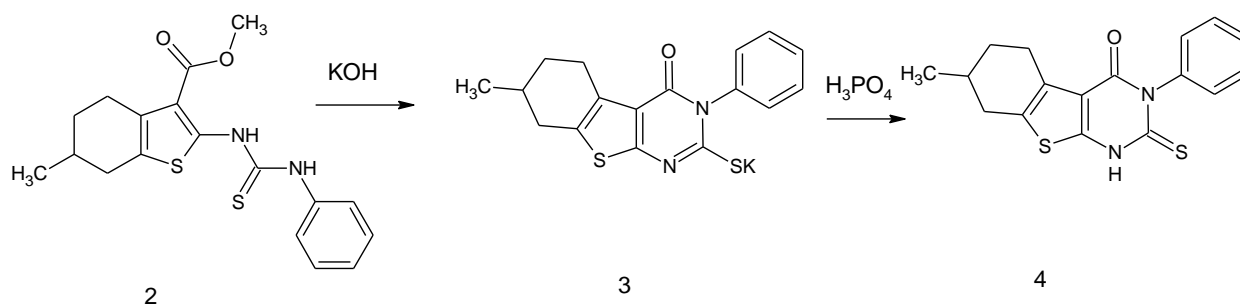
Схема 2.1



В случае синтеза проведенного нами реакция легко проходит с использованием эквимолекулярных количеств реагентов в среде 2-пропанола при кипячении с образованием в течение 2-3 часов соответствующего метил 6-метил-2-[(фенилкарбамотиоил)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилата в виде кристаллического осадка.

Дальнейшую циклизацию мочевины **2** проводили с использованием гидроксида калия в среде метанола. Образование продукта циклизации сопровождалось растворением осадка тиомочевины и дальнейшим образованием прозрачного раствора из которого выделяли целевой тион **4** путем подкисления ортофосфорной кислотой.

Схема 2.2



Структура полученного соединения **4** была установлена на основе данных  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрального исследования.

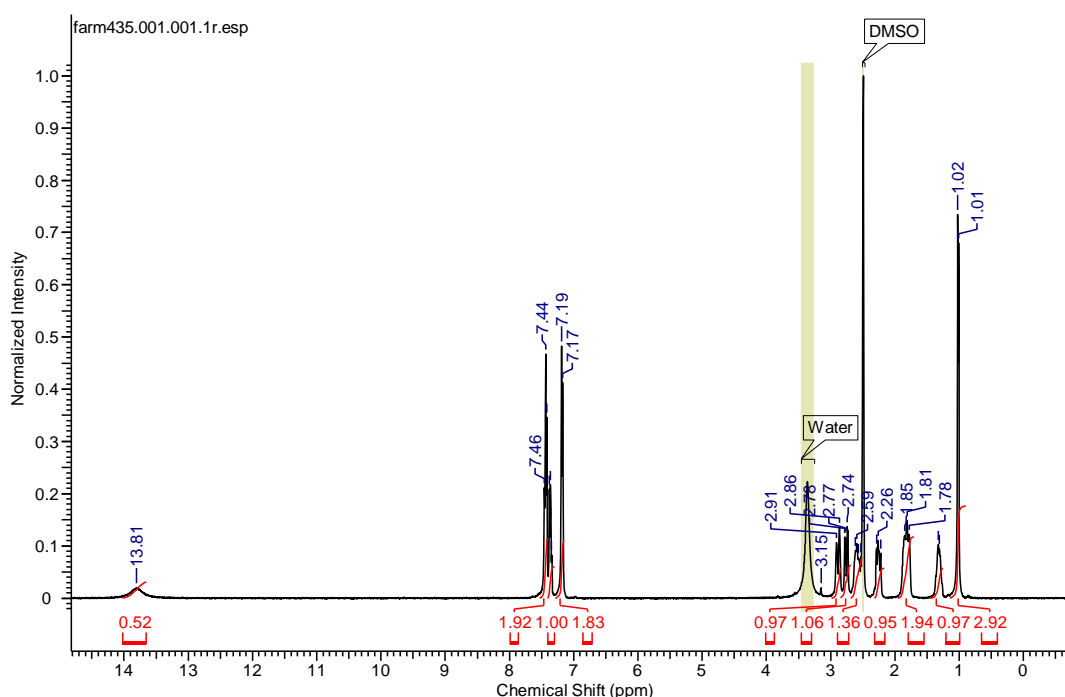


Рис 2.1  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 7-метил-3-фенил-2-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она **4**

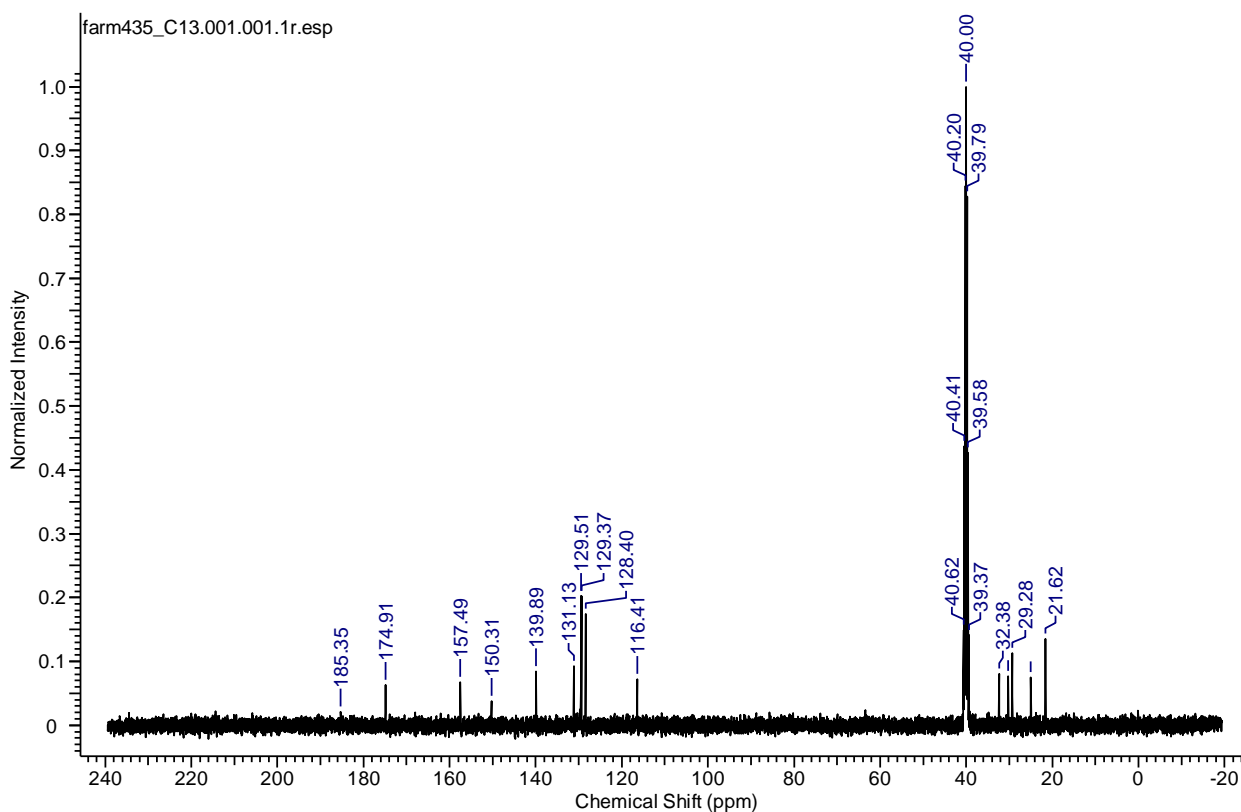


Рис 2.2  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 7-метил-3-фенил-2-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1]бензоттиено[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она **4**

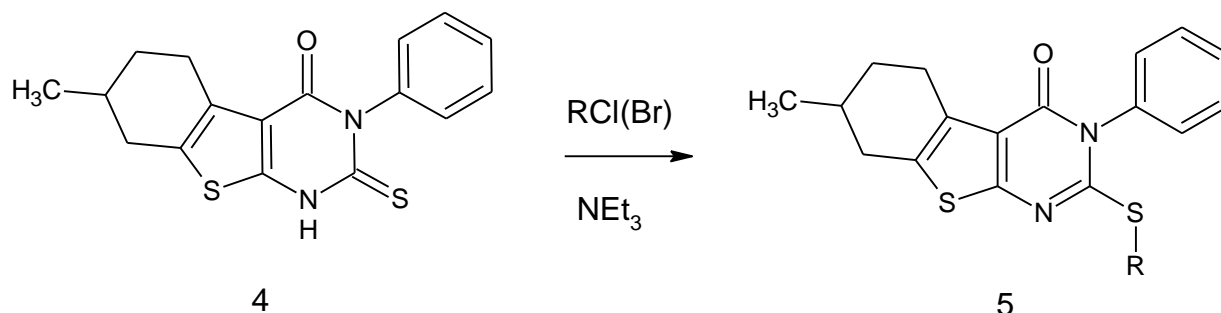
В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **4** наблюдается сигнал метильной группы в виде дублета при 1,01 м.д., сигналы алифатических протонов распределены следующим образом 1,01 (т, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,38 (м, 1H, CH), 1,85 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,34 (м, 1H, CH), 2,68 (м, 1H, CH), 2,82 (д д, 1H, CH), 2,98 (д д, 1H, CH), 3,04 (кв, 2H,  $\text{CH}_2$ ). В то время как сигналы фенильного заместителя в положении 3 представляет собой две группы сигналов 7,36 (м, 2H, ArH), 7,53 (м, 3H, ArH). Сигнал циклического тиаамидного фрагмента наблюдается в виде уширенного синглета при 13,81 м.ч.

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР соответствует по количеству сигналов количеству атомов углерода в молекуле с учетом вырождения сигналов *орто*- и *мета*-положений бензольного кольца.

Внедрение данной методики экспериментально позволило синтезировать ключевой тион **4**, который далее легко был проалкилирован

соответствующими алкилгалогенидами и в результате получены целевые соединения **5** (схема 2.3).

Схема 2.3



Реакция алкилирования **4** проходит легко при небольшом нагревании реакционной смеси (60-65°C). Полученные производные **5** представляют собой белые кристаллические порошки.

Для подтверждения структуры полученных нами в ходе работы соединений **5** в качестве основного доказательного метода была использована спектроскопия  $^1\text{H}$  ЯМР.

Так как соединения полученные в работе имеют общий структурный фрагмент 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-она, то его синтналы присутствуют в спектрах всех соединений **5**. Это следующие сигналы сигнал метильного заместителя в положении 7 гетероциклиеской системе, который наблюдается в диапазоне 1,02 -1,05 м.д. (д, 3H, CH<sub>3</sub>). Подобное расщепление сигнала характерно соединений **5** в связи с возможностью акисального либо экваториального расположения группы CH<sub>3</sub> в алифатическом цикле и при этом затруднённостью конверсии форм. Также набор сингналов 1,34 1,39 (м, 1H, CH), 1,83 – 1,87 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,30 – 2,36 (м, 1H, CH), 2,67 – 2,70 (м, 1H, CH), 2,77 – 2,85 (д д, 1H, CH), 2,96 – 2,98(д д, 1H, CH) циклогексаноого цикла свидетельствует о наличии структурного фрагмента 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-она.

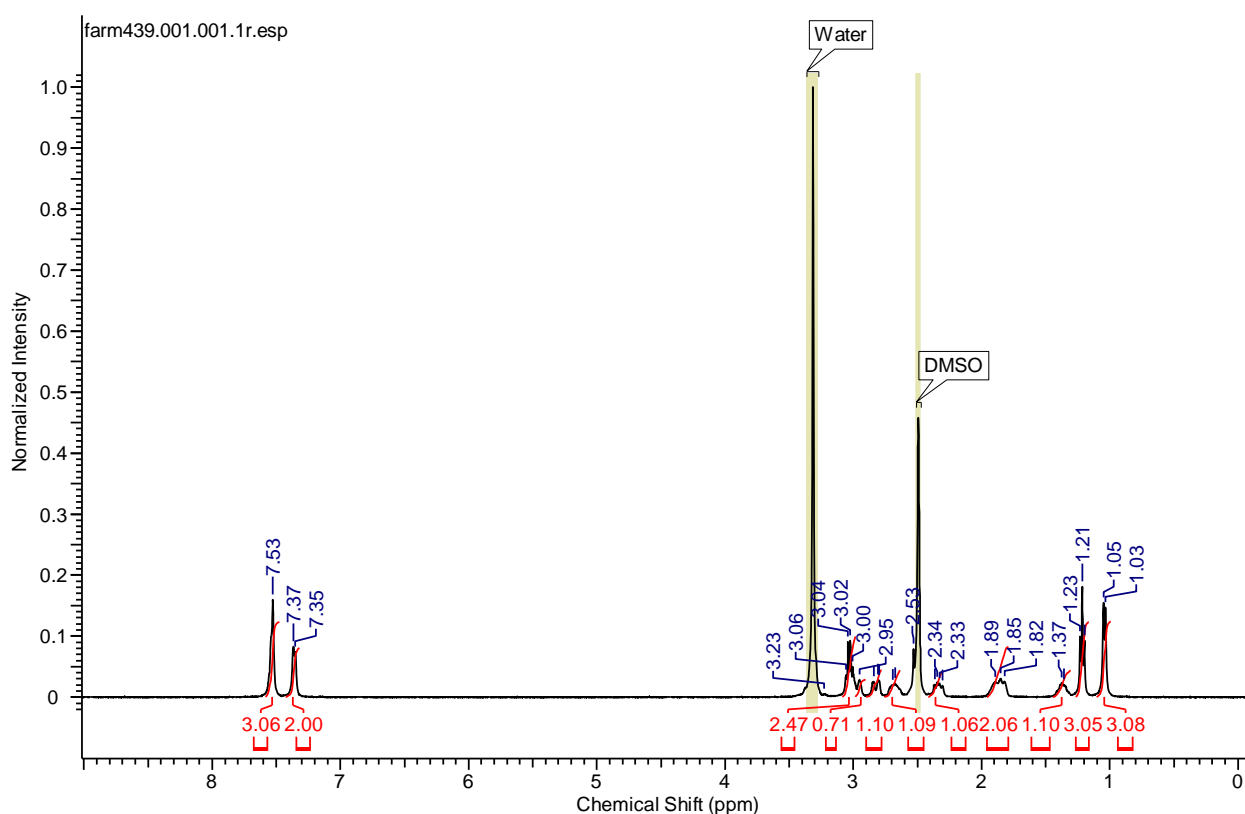
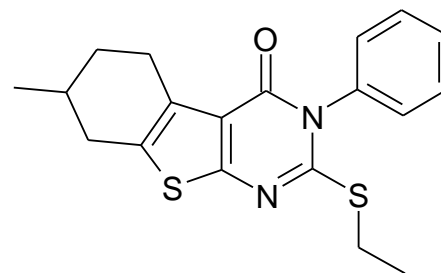


Рис 2.3. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-(этилтио)-7-метил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (5.1)

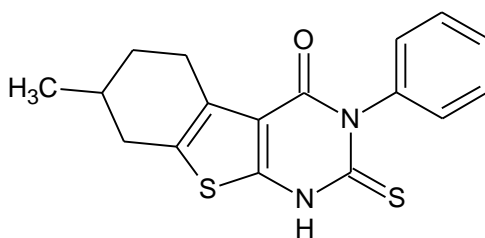
Фенильный заместитель в положении 3 базовой гетероциклической системы в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР проявляет себя в качестве двух групп сигналов в диапазонах близко 7,24 – 7,41 (м, 2H, ArH) и 7,53 – 7,62 (м, 3H, ArH) которые часто для производных с арильными фрагментами при атоме серы часто перекрываются с резонансными сигналами других ароматических групп протонов.

Про наличие заместителей при атоме серы в положении 2 тиено[2,3-*d*]пиримидина свидетельствуют сигналы 1,21 (т, 3H, CH<sub>3</sub>) и 3,04 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>) для соединения **5.1**. Для соединений **5.2** и **5.3**, содержащих бензильные фрагменты сигналы метиленовых групп наблюдаются при 4,32 и 4,12 м.д. соответственно. Сигнал протонов группы CH<sub>2</sub> при атоме серы для метиленбензоильного заместителя находится при 4,69 м.д., а для производных тиоуксусной кислоты эти сигналы наблюдаются в диапазоне 3,88 -3,91 м.д. и имеют форму четких синглетов.

## 2.2. Экспериментальная часть

Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance DRX 500 при 500 МГц. Спектр <sup>12</sup>C ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance DRX 500 при 125 МГц. Элементный анализ проводили по путем определения азота методом минерализации.

### 7-Метил-3-фенил-2-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1]бензоттиено[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)-он 4.



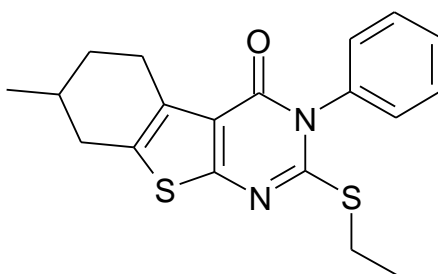
К 3.0 гр. (0,0133 моль) метил 2-амино-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилата **1** в 30 мл 2-пропанола прибавляли 2,23 г (0,0399 моль) гидроксида калия и смесь кипятили 3 часа до образования прозрачного раствора. После охлаждения к раствору добавляли 5 мл ортофосфорной кислоты (85%) и 15 мл воды. Осадок, который образовался отфильтровывали и тщательно промывали водой.

Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 213-214°C. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 1,03 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,21 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (м, 1H, CH), 1,85 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,34 (м, 1H, CH), 2,68 (м, 1H, CH), 2,82 (д д, 1H, CH), 2,98 (д д, 1H, CH), 3,04 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,36 (м, 2H, ArH), 7,53 (м, 3H, ArH). <sup>13</sup>C ЯМР (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 21,62; 25,00; 29,28; 30,24; 32,38; 116,41; 128,40; 129,37; 129,51; 131,13; 139,89; 150,31; 157,49; 174,91; 185,35.

**Общая методика получения 2-(алкилтио)-7-метил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов 5**

К 0,25 гр. (0,0007 моль) 7-метил-3-фенил-2-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она **4** прибавляли 0,0007 моль соответствующего алкилгалогенида, 3 мл диметилформаида и 0,1 мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при нагревании 60-65°C 4-5 часов. После охлаждения добавляли 7 мл воды и осадок который образовался отфильтровывали. Дополнительно соединения **5** очищали перекристаллизацией из этанола.

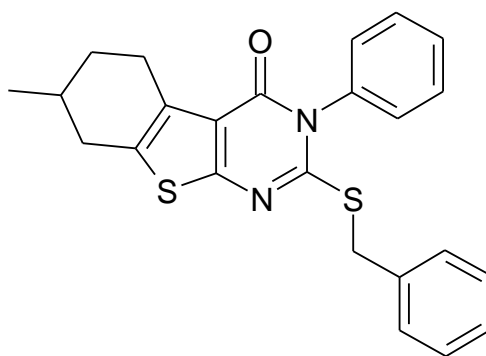
**2-(Етилтио)-7-метил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (5.1)**



Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 213-214°C. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 1,03 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,21 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38

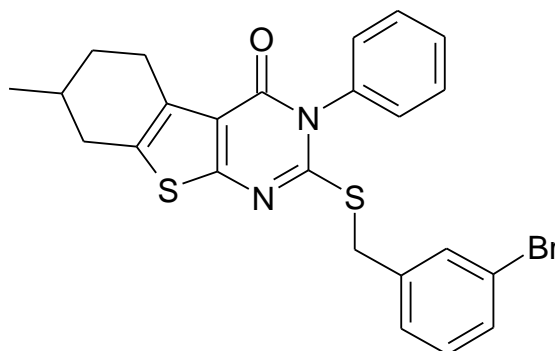
(м, 1H, CH), 1,85 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,34 (м, 1H, CH), 2,68 (м, 1H, CH), 2,82 (д д, 1H, CH), 2,98 (д д, 1H, CH), 3,04 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,36 (м, 2H, ArH), 7,53 (м, 3H, ArH).  
Анализ расч. для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> (356,51): N, 7,86. Найд.: N, 7,92.

**2-(Бензилтио)-7-метил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (5.2)**



Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 246-248°C. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 1,05 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,39 (м, 1H, CH), 1,89 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,35 (м, 1H, CH), 2,69 (м, 1H, CH), 2,84 (д д, 1H, CH), 2,97 (д д, 1H, CH), 4,32 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,20 – 7,31 (м, 3H, ArH), 7,35 (м, 4H, ArH), 7,47 – 7,58 (м, 3H, ArH). Аналіз расч. для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> (418,58): N, 6,69. Найд.: N, 6,75.

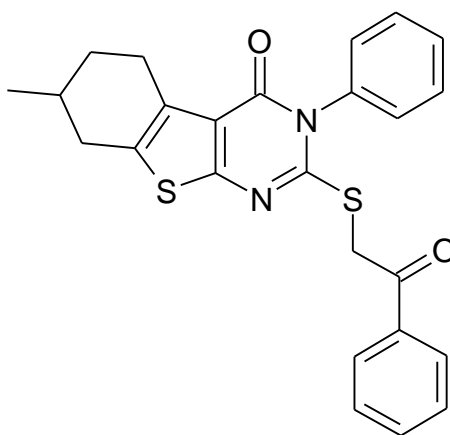
**2-(3-Бромбензилтио)-7-метил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (5.3)**





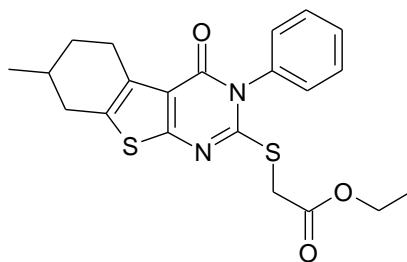
Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 203-204°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 1,05 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (м, 1H, CH), 1,87 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,36 (м, 1H, CH), 2,69 (м, 1H, CH), 2,85 (д д, 1H, CH), 2,96 (д д, 1H, CH), 4,12 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,31 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,24 (т, 1H, ArH), 7,34 – 7,44 (м, 4H, ArH), 7,50 - 7,56 (м, 3H, ArH), 7,60 (м, 1H, ArH). Анализ расч. для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> (497,48): N, 5,63. Найд.: N, 5,67.

**2-[(2-Оксо-2-фенилэтил)сульфанил]-7-метил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (5.4)**



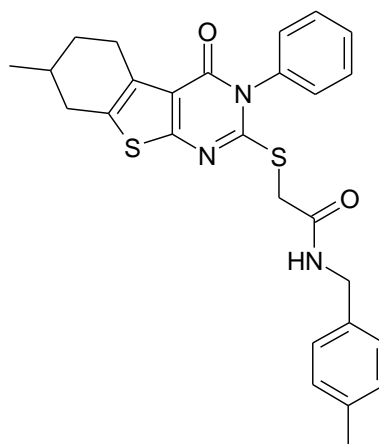
Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. > 250°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 1,02 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,34 (м, 1H, CH), 1,83 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,30 (м, 1H, CH), 2,67 (м, 1H, CH), 2,77 (д д, 1H, CH), 2,96 (д д, 1H, CH), 4,69 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,41 (м, 2H, ArH), 7,52 – 7,62 (м, 5H, ArH), 7,68 (т, 1H, ArH), 8,00 (д, 2H, ArH). Анализ расч. для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (446,59): N, 6,27. Найд.: N, 6,26.

**Етил [(7-метил-4-оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)сульфанил]ацетат (5.5)**



Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 233-234°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 1,05 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,20 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (м, 1H, CH), 1,86 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,34 (м, 1H, CH), 2,68 (м, 1H, CH), 2,83 (д д, 1H, CH), 2,97 (д д, 1H, CH), 3,91 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,11 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,40 (м, 2H, ArH), 7,57 (м, 3H, ArH). Аналіз расч. для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (414,55): N, 6,76. Найд.: N, 6.85.

***N*-(4-Метилбензил)-2-[(7-метил-4-оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (5.6)**



Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 227-228°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 1,05 (д, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (м, 1H, CH), 1,85 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,26 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,36 (м, 1H, CH), 2,70 (м, 1H, CH), 2,84 (д д, 1H, CH), 2,98 (д д, 1H, CH), 3,88 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,21 (д, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,10 (м, 4H, ArH), 7,39 (д, 2H, ArH), 7,56 (т, 3H, ArH), 8,57 (м, 1H, NH). Аналіз расч. для C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (489,66): N, 8,58. Найд.: N, 8,60.

## Выводы к разделу II

1. Разработана синтетическая процедура, которая позволила легко получить потенциально биологически активные 2-S-алкильные 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-оны;

2. Структуры полученных 2-S-алкил 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов соответствуют данным физико-химических методов исследования ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР).

## РАЗДЕЛ III

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(S-АЛКИЛ)-7-МЕТИЛ-5,6,7,8- ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНОВ

#### 3.1. Обоснование выбора белка-мишени

Изобретение антибиотиков сыграло важную роль в улучшении качества жизни человека и позволило улучшить эффективность терапии инфекционных заболеваний. Однако в последнее время на первый план выходит проблема устойчивости микроорганизмов к существующим антибиотикам. Особенно беспокоит исследователей и врачей-практиков устойчивость таких штаммов как *Streptococcus pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* [46]. В данном случае решением этой проблемы может быть модификация новых антибиотиков и за последние 10 лет FDA утвердило к использованию успешные модификации антибиотиков среди известных классов [47] при этом преимущественно упор делался на антибиотики производные цефалоспоринов и карбапенемов в комбинации с разнообразными эффективными ингибиторами  $\beta$ -лактамаз.

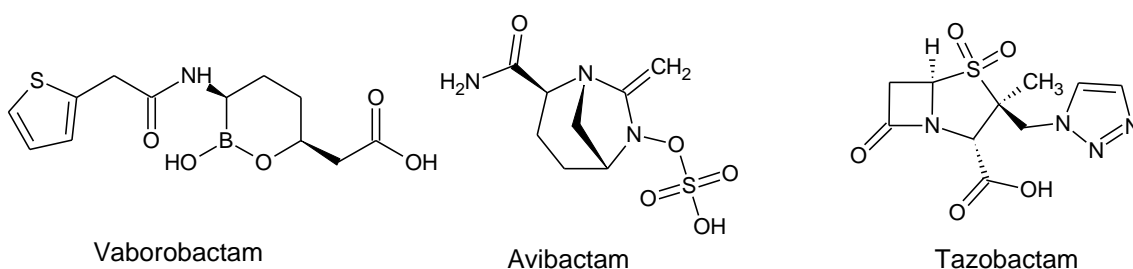


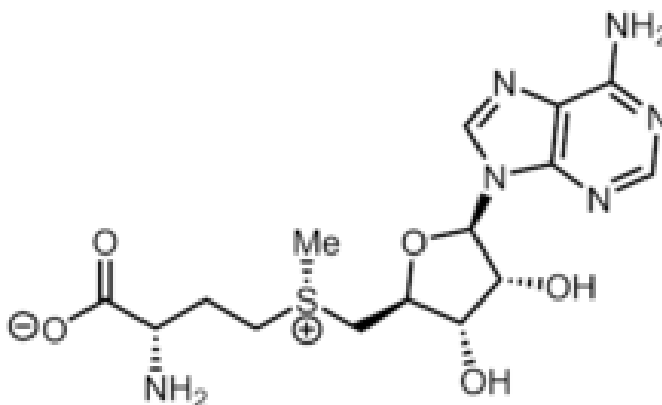
Рис. 3.1 современные ингибиторы  $\beta$ -лактамаз

Также среди популярных групп являются фторированные тетрациклины, которые при этом имеют подобный их известным аналогам механизм действия [48]. Также на рынок вышли новые производные

фторхинолонов, аминогликозидов, гликопептидов, осазолидоновых антибактериальных средств.

При этом заслуживают внимания ряд новых мишеней перспективных для создания эффективных антибиотиков.

Среди таких мишеней следует выделить TrmD, которая играет ключевую роль в синтезе белка у бактерий. Все молекулы природной транспортной РНК (тРНК) в подвергаются пост транскрипционной модификации для достижения своих биологических функций. И в данный момент известно более 100 подобных модифицированных тРНК. Для синтеза таких форм существуют ряд ферментов, которые осуществляют данные модификации при этом часть из них не является критической для выживания клетки и лишь модулируют активность тРНК [49]. В свою очередь ряд других ферментов, модифицирующих тРНК в области антикодона или рядом с ним, обеспечивают точность трансляции во время синтеза белка на рибосоме. TrmD является примером одного из таких незаменимых ферментов, ответственных за перенос метила от AdoMet (SAM) в положение N1 основания G37 для синтеза m1G37 на тРНК [50].



S-Аденозил метионин, AdoMet, SAM

В отличие от случайных ошибок, ошибки сдвига рамки считывания почти всегда приводят к синтезу не функционального белка, потому что они

изменяют вводят кодоны преждевременной терминации. TrmD в целом консервативен в последовательности и структуре среди бактерий, как в Грам (+), так и в Грам (-), но критически отличается в доменах эукариот и архей.

Вместо этого эукариоты, такие как люди и архейные организмы, используют Trm5 для синтеза m1G37-tRNA. Таким образом, TrmD считается высокоприоритетной антимикробной мишенью [51], что обеспечивает привлекательный потенциал для выделения специфических для TrmD препаратов, которые не будут взаимодействовать с Trm5, что ограничивает потенциальные побочные эффекты.

### 3.2. Прогнозирование противобактериальной активности

Принимая во внимание важность фермента TrmD для жизнедеятельности бактерий и его признание ключевой мишенью для разработки новых антимикробных средств мы провели докингговые исследования для синтезированных нами соединений **5.1-5.6** по сравнению с исходной молекулой соединения **4**. В качестве представителя TrmD нами была выбрана модель фермента выделенного из *Pseudomonas aeruginosa*.

Результаты докингговых исследований указывают на способность производных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов с 2-S-алкильным заместителем к связыванию с липофильным доменом активного сайта лиганда LEU92, TYR120, SER137, ILE138, GLY139, TYR141, LEU143, GLY145, ASP178, LEU180, LEU181, ASP182, CYS183.

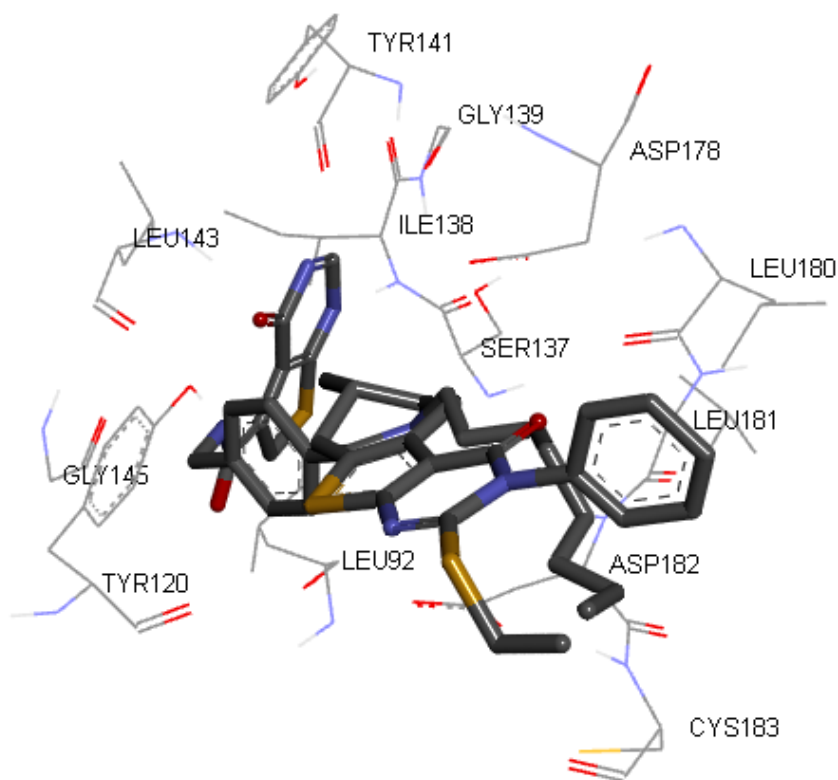


Рис. 3.2 взаимное расположение нативного ингибитора Р.а. TrmD и соединения **5.1** в активном сайте фермента

Причем конформации лигандов при связывании очевидно наиболее энергетически выгодным из возможных на основании расчётов. Сравнение параметров связывания *S*-алкилпроизводных с 2-ти производной указывает на перспективность алкилирования для проявления противомикробной активности. Интересен факт того, что объем алкильного заместителя при атоме серы согласно расчетам принципиально не влияет на расположение лиганда в полости активного сайта.

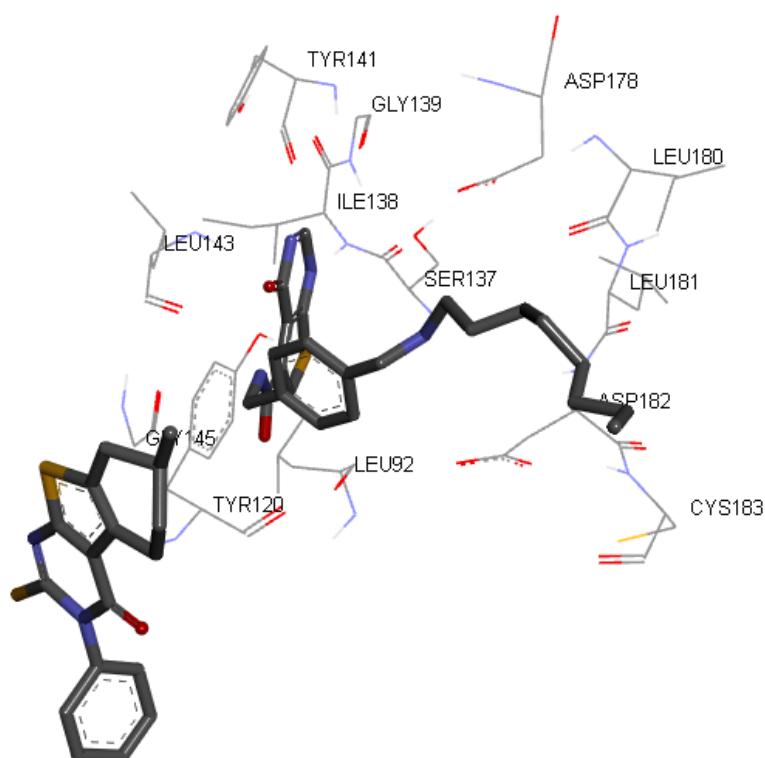


Рис. 3.3 Взаимное расположение нативного ингибитора Р.а. TrmD и соединения **4** в активном сайте фермента

Результаты докинговых исследований 2-S-алкил 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов, как потенциальных лигандов к бактериальным TrmD указывают на возможность проявления противомикробной активности соединениями этого класса с вероятным механизмом, связанным с блокированием работы этого фермента.

### 3.3. Экспериментальная часть

Программный продукт Autodock Vina применялся для расчета возможности связывания лигандов с бактериальной TrmD. Для докинга использовали гибкие модели лигандов и жесткую модель структуры фермента. Кристаллографические данные для комплекса ингибитора с активным сайтом



тРНК (гуанин37-N1)-метилтрансферазы (EC2.1.1.228; TrmD) (5ZHN) были получены из Protein Data Bank.

### **Выводы к разделу III**

1. Проанализированы данные, свидетельствующие о перспективности использования TrmD в качестве мишени для создания перспективных противомикробных средств с минимальными возможными эффектами на организм человека

2. Проведён прогноз связывания 2-S-алкил 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов с бактериальной TrmD выделенной из синегнойной палочки, который показал возможность проявления противомикробной активности соединениями этого класса с вероятным механизмом, связанным с блокированием работы TrmD.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Согласно анализу литературного обзора данных за последние годы показана возможность экономичного синтеза 2-S-алкил 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов, а также перспективность данных соединений для исследования их противомикробной активности.

2. С использованием данных обзора литературы спланирована рациональная синтеическая схема получения целевых 2-S-алкил 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов с положением 3 замещенным фенильным радикалом;

3. Экспериментально осуществлены химические превращения согласно запланированной схеме, которые позволили получить целевые объекты исследования в рамках удобных для выделения процедур с высокими выходами;

4. Прогноз связывания 2-S-алкил 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов с бактериальной TrmD выделенной из синегнойной палочки с использованием метода молекулярного докинга, который показал возможность проявления противомикробной активности соединениями этого класса с вероятным механизмом, связанным с блокированием работы TrmD.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. El-Gaby M. S. A., Ismail Z. H., Abdel-Gawad S. M., Aly H. M., Ghorab M. M. Synthesis of Thiazolidine and Thiophene Derivatives for Evaluation as Anticancer Agents. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2009, Vol. 184. P. 2645–2654. <https://doi.org/10.1080/10426500802561096>
2. Ghorab M.M., Bashandy M.S., Alsaïd M.S. Novel thiophene derivatives with sulfonamide, isoxazole, benzothiazole, quinoline and anthracene moieties as potential anticancer agents. *Acta Pharm.* 2014. Vol.64(4). P. 419-431. doi: 10.2478/acph-2014-0035. PMID: 25531783.
3. Dos Santos F.A., Pereira M.C., de Oliveira T.B., Mendonça Junior F.J.B., de Lima M.D.C.A., Pitta M.G.D.R., Pitta I.D.R., de Melo Rêgo M.J.B., da Rocha Pitta M.G. Anticancer properties of thiophene derivatives in breast cancer MCF-7 cells. *Anticancer Drugs.* 2018. Vol. 29(2). P. 157-166. doi: 10.1097/CAD.0000000000000581. PMID: 29256900.
4. Fouad M.M., El-Bendary E.R., Suddek G.M., Shehata I.A., El-Kerdawy M.M. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some new thiophenes and thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 81. P. 587-598. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.09.022. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30248510.
5. Isloor A.M., Kalluraya B., Sridhar Pai K. Synthesis, characterization and biological activities of some new benzo[b]thiophene derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45(2). P. 825-830. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.11.015. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19945198.
6. Ming L. S., Jamalis J., Al-Maqtari H. M. et al. Synthesis, characterization, antifungal activities and crystal structure of thiophene-based heterocyclic chalcones *Chem. Data Collect.* 2017. Vol. 9–10. P. 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2017.04.004>
7. Helal M. H., Salem M. A., Gouda M. A., Ahmed N. S., El-Sherif A. A. Design, synthesis, characterization, quantum-chemical calculations and anti-

inflammatory activity of novel series of thiophene derivatives. *Spectrochim. Acta A*. 2015. Vol. 147. P. 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.03.070>

8. El-Sayed N. N., Abdelaziz M. A., Wardakhan W. W., Mohareb R.M. The Knoevenagel reaction of cyanoacetylhydrazine with pregnenolone: Synthesis of thiophene, thieno[2,3-d]pyrimidine, 1,2,4-triazole, pyran and pyridine derivatives with anti-inflammatory and anti-ulcer activities. *Steroids*. 2016 Vol. 107. P. 98-111. doi: 10.1016/j.steroids.2015.12.023. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26772772.

9. Gopi C., Dhanaraju M. D. Synthesis, spectroscopy characterization and biological activities of some novel 1-(3-(N,N-dimethylamino)-1-(5-substituted thiophene-2-yl) propylidene semicarbazone Mannich base derivatives. *Beni-Suef University J. Basic and Appl. Sci.*. 2018. Vol. 7. P. 291-298. <https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2018.02.004>

10. Flix M. B., de Souza E. R., de Lima M. D .C. A. et al. Antileishmanial activity of new thiophene-indole hybrids: Design, synthesis, biological and cytotoxic evaluation, and chemometric studies. *Bioorg Med Chem*. 2016 Vol. 24(18). P. 3972-3977. doi: 10.1016/j.bmc.2016.04.057. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27515718.

11. Suleymanoglu N., Ustabaş R., Unver Y., et al. 5-Phenyl thiophene amino phenol derivatives: Synthesis, spectroscopic characterization, computational study and antimicrobial activity *J. Mol. Struct.* 2019. Vol. 1182. P. 36–46. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.01.005

12. Harit T., Bellaouchi R., Asehraou A, et al. Synthesis, characterization, antimicrobial activity and theoretical studies of new thiophene-based tripodal ligands *J. Mol. Struct.* **2017**. Vol. 1133. P. 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.11.051>

13. Pulipati L., Sridevi J.P., Yogeewari P., Sriram D., Kantevari S. Synthesis and antitubercular evaluation of novel dibenzo[b,d]thiophene tethered imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016. Vol. 26(13). P. 3135-3140. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.04.088. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27184765.

14. El-Shoukrofy M. S., Abd El Razik H. A., AboulWafa O. M., Bayad A. E., El-Ashmawy I. M. Pyrazoles containing thiophene, thienopyrimidine and

thienotriazolopyrimidine as COX-2 selective inhibitors: Design, synthesis, in vivo anti-inflammatory activity, docking and in silico chemo-informatic studies. *Bioorg. Chem.* **2019**. Vol. 85, 541–557. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.02.036. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30807897. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.02.036. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30807897.

15. Do C.V., Faouzi A., Barette C. et al. Synthesis and biological evaluation of thiophene and benzo[b]thiophene analogs of combretastatin A-4 and isocombretastatin A-4: A comparison between the linkage positions of the 3,4,5-trimethoxystyrene unit. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016. Vol. 26(1). P. 174-180. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.11.010. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26602281.

16. Barnes-Seeman D., Boiselle C., Capacci-Daniel C. et al. Design and synthesis of lactam-thiophene carboxylic acids as potent hepatitis C virus polymerase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. P. 3979–3985. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.06.031

17. Xu Y., Yuan S., Bowers S. et al. Design and synthesis of thiophene dihydroisoquinolines as novel BACE1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 3075–3080. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.009. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23570791.

18. Li L., Chang L., Pellet-Rostaing S., Liger F. Synthesis and evaluation of benzo[b]thiophene derivatives as inhibitors of alkaline phosphatases. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17(20). P. 7290–7300. doi: 10.1016/j.bmc.2009.08.048. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19781951.

19. Pinkerton A. B., Lee T. T., Hoffman T. Z. et al. Synthesis and SAR of thiophene containing kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. P. 3562–3569. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.04.076 20.

20. Sabins R. W.; Rangnekar D. W., Sonawane, N. D. 2-Aminothiophenes by Gewald reaction. *J. Heterocycl. Chem.* 1999. Vol. 36. P. 333-345. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570360203>

21. El-Baih F.E., Al-Blowy H.A., Al-Hazimi H.M. Synthesis of some thienopyrimidine derivatives. *Molecules*. 2006. Vol. 11(7). P. 498-513. doi: 10.3390/11070498. PMID: 17971721; PMCID: PMC6148655.

22. Al-Taisan K.M., Al-Hazimi H.M.A., Al-Shihry S.S. Synthesis, Characterization and Biological Studies of Some Novel Thieno[2,3-d]pyrimidines. *Molecules*. 2010. Vol. 15(6). P. 3932-3957. <https://doi.org/10.3390/molecules15063932>

23. Modica M., Santagati M., Rosso F., Selvaggini C., Cagnotto A., Mennini T. High affinity and selectivity of [[(arylpiperazinyl)alkyl]thio]thieno[2,3-d]pyrimidinone derivatives for the 5-HT<sub>1A</sub> receptor, synthesis and structure-affinity relationships. *Eur. J. Med. Chem.* 2000. Vol. 35(7-8). P. 677–889. doi: 10.1016/s0223-5234(00)00175-6. PMID: 10960183.

24. Modica M., Romeo G., Materia L., Russo F., Cagnotto A., Mennini T., Gáspár R., Falkay G., Fülöp F. Synthesis and binding properties of novel selective 5-HT<sub>3</sub> receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* 2004. Vol. 12(14). P. 3891 – 3901.

25. Cannito A., Perrissin M., Luu-Duc C., Huguet F., Gaultier C., Narcisse G. Synthèse et propriétés pharmacologiques de quelques thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-one 2-thiones. *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 25(8). P. 635 – 639 [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(90\)90128-P](https://doi.org/10.1016/0223-5234(90)90128-P)

26. Talukdar P. B.; Sengupta S. K., Datta A. K. Studies on fused-ring mesoionic thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidine systems. *Indian J. Chem.* 1981. Vol. 20B(7). P. 538 – 542.

27. 37 Пат. 2010022308 WO, МПК А01N43/54 (2006.01) Prolyl hydroxylase inhibitors [text] / J. Jin, M. J. Schulz, Y. Wang ; заявник: Smithkline Beecham Corp., J. Jin, M. J. Schulz, Y. Wang. – PCT/US2009/054575 ; заявл. 21.08.2009; опубл. 25.02.2010. – 28 p.

28. 38 Hussein H. A. R. A Facile and Efficient Synthesis of Polynuclear Heterocycles: Azolothienopyrimidines and Thienothiazolopyrimidines with Antimicrobial Activity. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2007. Vol. 182(9). P. 2069 – 2085.

29. Kim J., Jung Y.K., Kim C. et al. A novel series of highly potent small molecule inhibitors of rhinovirus replication. *J. Med. Chem.* 2017. Vol.60(13). P. 5472 – 5492.
30. Kim J, Shin JS, Ahn S, Han S.B., Jung Y.S. 3-Aryl-1,2,4-oxadiazole derivatives active against human rhinovirus. *ACS Med. Chem.* 2018. Vol. 9. P. 667 – 672.
31. Harrigan J.A., Jacq X., Martin N.M., Jackson S.P. Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2018. Vol. 17(1). P. 57 – 78. doi: 10.1038/nrd.2017.152. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28959952; PMCID: PMC7097658.
32. Nicholson B., Marblestone J.G., Butt T.R., Mattern M.R. Deubiquitinating enzymes as novel anticancer targets. *Future oncology (London, England)*. 2007. Vol. 3(2). P. 191–199. doi: 10.2217/14796694.3.2.191.
33. Kanan D., Kanan T., Dogan B., Orhan M.D., Avsar T., Durdagi S. An Integrated in silico Approach and in vitro Study for the Discovery of Small-Molecule USP7 Inhibitors as Potential Cancer Therapies. *ChemMedChem*. 2021. Vol. 16(3). P. 555-567. doi: 10.1002/cmdc.202000675. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33063944
34. El-Sharkawy K. A., Al Bratty M., Alhazmi H. A. Najmi A. Design, synthesis, and biological activities of novel thiophene, pyrimidine, pyrazole, pyridine, coumarin and isoxazole: Dydrogesterone derivatives as antitumor agents. *Open Chemistry*. 2021. Vol. 19(1). P. 322-337. <https://doi.org/10.1515/chem-2021-0028>.
35. El-Dash Y., Elzayat E., Abdou A.M., Hassan R.A. Novel thienopyrimidine-aminothiazole hybrids: Design, synthesis, antimicrobial screening, anticancer activity, effects on cell cycle profile, caspase-3 mediated apoptosis and VEGFR-2 inhibition. *Bioorg Chem*. 2021 Vol. 114. 105137. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105137. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34237644.
36. Assy M. G., Sherif M. H., Amr A. E. E., Abdelsalam O. I., Al-Omar M. A., Abdalla M. M., Ragab I. Synthesis and Reactions of Some Heterocyclic Candidates Based on 2-Amino-4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[b]Thiophene Moiety as

anti-Arrhythmic Agents. *J. Heterocyclic Chem.* 2013. Vol. 50. P. 766 – 773. DOI: 10.1002/jhet.1554.

37. Gruner M., Rehwald M., Eckert K., Gewald K. New Syntheses of 2-Alkylthio-4-Oxo-3, 4-Dihydroquinazolines, 2-Alkylthio-Quinazolines, as Well as Their Hetero Analogues. *Heterocycles*. 2000. Vol. 53. P. 2363 – 2377. DOI: 10.3987/COM-00-8954.

38. El-Mahdy A. F. M., Hozien Z. A., Abdelnaser S., Mohammed A. A. K., El-Sawaisi S. M., El-Sherief H. A. H. Studies on synthesis and reactions of some new five and six-membered heterocycles bearing 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones skeleton. *Synthetic Communications*. 2021. Vol. 51(21). P. 3246 – 3260. DOI:10.1080/00397911.2021.1936058

39. Yelamos J., Farres J., Llacuna L., Ampurdanes C., Martin-Caballero J. PARP-1 and PARP-2: New players in tumour development. *Am. J. Cancer. Res.* 2011. Vol.1(3). P. 328 – 346. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21968702; PMCID: PMC3180065.

40. Elmongy E.I., Attallah N.G.M., Altwaijry N., AlKahtani M.M., Henidi H.A. Design and Synthesis of New Thiophene/Thieno[2,3-*d*]pyrimidines along with Their Cytotoxic Biological Evaluation as Tyrosine Kinase Inhibitors in Addition to Their Apoptotic and Autophagic Induction. *Molecules*. 2021 Vol. 27(1). 123. doi: 10.3390/molecules27010123. PMID: 35011354; PMCID: PMC8746632.

41. Khedr M. A., Abu-Zied K. M., Zagahy W. A., Aly A. S., Shouman D. N., Hafez H. Novel thienopyrimidine analogues as potential metabotropic glutamate receptors inhibitors and anticancer activity: Synthesis, In-vitro, In-silico, and SAR approaches. 2021. *Bioorg. Chem.* Vol. 109. 104729.

42. Mahmoud M. R., Abu El-Azm F. S. M., Ali A. T., Ali Y. M. () Design, Synthesis, and Antimicrobial Evaluation of Novel Thienopyrimidines and Triazolothienopyrimidines. *Synth. Commun.* 2015. Vol. 45(8). P. 982-992.

43. De Schutter J.W., Morrison J.P., Morrison M.J., Ciulli A., Imperiali B. Targeting Bacillosamine Biosynthesis in Bacterial Pathogens: Development of



Inhibitors to a Bacterial Amino-Sugar Acetyltransferase from *Campylobacter jejuni*. *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60(5). P. 2099-2118. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01869. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28182413; PMCID: PMC5506375.

44. Kalashetti M. B., Khan A. Y., Deshapande N. et al. Design, synthesis and antimicrobial activity of tricyclic tetrahydro thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives. *World J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 3(3). P. 463-467.

45. Khan A. Y., Kalashetti M. B., Belavagi N. S., Deshapande N., Khazi I. A. M. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Novel Thienopyrimidine and Triazolothienopyrimidine Derivatives as Anti-Tubercular and Antibacterial Agents. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2014, Vol. 4(5). P. 283-294.

46. Yahav D., Giske C.G., Grāmatniece A., Abodakpi H., Tam V.H., Leibovici L. New  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev.* 2020. Vol. 34(1). P. e00115-20.

47. Brown D.G., Wobst H.J. A Decade of FDA-Approved Drugs (2010-2019): Trends and Future Directions. *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64(5). P. 2312-2338.

48. Phillips S. R., Buckler R. A., Groome S., Chapter 23 - Beta-lactams and tetracyclines. Editor: Sidhartha D. Ray. *Side Effects of Drugs Annual, Elsevier.* 2021. Vol. 43. P. 285-298.

49. Keffer-Wilkes LC, Veerareddygar GR, Kothe U. RNA modification enzyme TruB is a tRNA chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113:14306–14311.

50. Bystrom AS, Bjork GR. The structural gene (trmD) for the tRNA(m1G)methyltransferase is part of a four polypeptide operon in *Escherichia coli* K-12. *Mol Gen Genet.* 1982; 188:447–454.

51. White T.A., Kell D.B. Comparative genomic assessment of novel broad-spectrum targets for antibacterial drugs. *Comp Funct Genomics.* 2004; 5:304–327.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ**

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY  
DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY, VIROLOGY AND  
IMMUNOLOGY**

**МІКРОБІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ  
В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ**

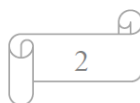
**MICROBIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL RESEARCH  
IN MODERN MEDICINE**

**Матеріали  
III Науково-практичної міжнародної  
дистанційної конференції, 24 березня 2023 року, Харків**

**Materials of the III Scientific and Practical International  
Distance Conference, Kharkiv, March 24, 2023**

**ХАРКІВ  
KHARKIV**

**2023**



УДК: 579:578:61(06)

**Редакційна колегія:** проф. Котвіцька А.А., проф. Владимирова І.М., проф Філімонова Н.І., доц. Кошова О.Ю.

Конференція внесена до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2023 році, реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ, № 544 від 19 грудня 2022 року.

**«Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» :** матеріали III науково-практичної міжнародної дистанційної конференції (м. Харків, 24 березня 2023 р., м. Харків) / – X. : НФаУ, 2023. – 190 с.

Збірник містить матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині». Розглянуто актуальні питання фармацевтичної мікробіології, перспективи створення антимікробних препаратів, їх застосування в медичній практиці, вивчення антибіотикорезистентності мікроорганізмів та визначення шляхів її подолання, клінічної патофізіології та епідеміології інфекційних захворювань, клінічної імунології та алергології, досягнень вірусологічних, молекулярно-генетичних досліджень в лабораторній діагностиці, актуальні питання ветеринарної мікробіології, наукових досліджень з розробки антимікробних лікарських засобів, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку хімотерапевтичних препаратів. Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями мікробіології, вірусології, імунології, алергології та фармації в цілому.

*Матеріали подаються мовою оригіналу в авторській редакції.  
За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.*

УДК: 579:578:61(06)  
© НФаУ, 2023



Гуменюк Н.І., Вринчану Н.О., Іщенко Л.М., Недашківська В.В., Короткий Ю.В. <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ЗА ДІЇ ПОХІДНОГО АДАМАНТАНУ .....	77
Єренко О. К., Хортецька Т. В. ПОШУК НОВИХ АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПОДРОЖНИКА ВЕЛИКОГО ( <i>PLANTAGO MAJOR L.</i> ) ПРИ ЛІКУВАННІ РОЗАЦЕА .....	79
Іванов М.С., Пирог Т.П. ВПЛИВ БАКТЕРІЙ РОДУ <i>BACILLUS</i> НА АНТИАДГЕЗИВНУ АКТИВНІСТЬ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>ACINETOBACTER CALCOACETICUS</i> ІМВ В-7241 .....	81
Осолодченко Т. П., Мартинов А. В., Андреева І. Д., Завада Н. П. ПРОТИМІКРОБНІ МОЖЛИВОСТІ НІЗИНУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЯХ .....	83
Д. І. Поляков, Л. І. Вишневська ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ТОПОЛІ ЧОРНОЇ ( <i>POPULUS NIGRA L.</i> ) .....	84
Соляник К. В., Гейдеріх О. Г. ВИКОРИСТАННЯ СИНЕРГІЗМУ АНТИБІОТИКІВ ТА ФАГІВ ПРИ ЛІКУВАННІ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ .....	86
<b><i>Антибіотикорезистентність мікроорганізмів та шляхи її подолання</i></b>	
Nalina Tkachenko, Natalia Kurhaluk, Maryna Opryshko, Oleksandr Gyrenko, Myroslava Maryniuk, Lyudmyla Buyun ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACTS DERIVED FROM LEAVES OF VARIOUS <i>BEGONIA</i> SPECIES AGAINST METHICILLIN-RESISTANT <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> STRAIN .....	88
Nalina Tkachenko, Natalia Kurhaluk, Maryna Opryshko, Oleksandr Gyrenko, Myroslava Maryniuk, Lyudmyla Buyun ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF <i>SANSEVIERIA AETHIOPICA</i> THUNB. EXTRACT .....	89
Аамід Р., Власов С.В. ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ 2-(АЛКІЛТІО)- 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО[1]БЕНЗОТІЄНО[2,3- <i>d</i> ]ПРИМІДИН-4(3 <i>H</i> )-ОНІВ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ .....	91
Бабанассер І., Власов С.В ВІРТУАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 7-МЕТИЛ- 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО[1]БЕНЗОТІЄНО[2,3- <i>d</i> ]ПРИМІДИН-4(3 <i>H</i> )-ОНІВ У ЯКСОТІ ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ .....	92
Балко О.Б. <sup>1</sup> , Балко О.І. <sup>1</sup> , Войцеховський В.Г. <sup>2</sup> , Авдєєва Л.В. ЗАСТОСУВАННЯ БАКТЕРІОЦИНІВ ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> .....	93
Войцеховський В.Г., Авдєєва Л.В., Балко О.Б., Балко О.І. ПОШИРЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА НАПРЯМКИ ЇЇ ПОДОЛАННЯ .....	95

*Антибіотикорезистентність мікроорганізмів та шляхи її подолання*

тіокс групи у положенні 2 із 2-алкїлітіо похідним встановлено, що вірогідність протимікробної дії за рахунок інігібування бактеріальних TrmD вища для S-алкїлпохідних. Встановлена можливість зв'язування за амінокислотами активного сайту саме для алікованих похідних, в той час як тіокссполука очевидно не є вигідним лігандом.

**ВІРТУАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 7-МЕТИЛ-5,6,7,8-  
ТЕТРАГІДРО[1]БЕНЗОТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-4(3*H*)-ОНІВ У  
ЯКСОТІ ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ**

**Бабанасер І., Власов С.В.**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*  
[2023pharmchem.vlasov@gail.com](mailto:2023pharmchem.vlasov@gail.com)

**Вступ (актуальність).** Всесвітня організація охорони здоров'я за результатами звіту 2016 році повідомляла, що смерть населення у світі була спричинена захворюваннями пов'язаними із пневмонією, гострою бактеріальною діареєю, також було відмічене, що туберкульоз забрав життя 1,3 мільйони людей. Встановлено, що важливою проблемою у цих випадках стала проблем резистентності патогенних організмів до існуючих антибіотиків, що нажалб є типовим для сучасної терапії інфекційних захворювань. Похідні тієно[2,3-*d*]піримідинів широко досліджуються останнім часом як інгібітори бактеріальних TrmD, яка має критичні відмінності від свого ортолога у еукаріотів та археїв і може слугувати мішенню для розробки сполук із протимікробними властивостями. Зважаючи на подібні факти, дослідження нових похідних тієнопіримідину з метою конструювання біологічно активних сполук є актуальним та перспективним напрямком створення нових антимікробних агентів.

**Матеріали та методи.** Для розуміння проблеми та отримання оглядової інформації були використані відкриті джерела Internet. Програмний продукт Autodock Vina застосовувався для розрахунків можливості зв'язування лігандів із бактеріальною TrmD. Для докінгу використовували гнучкі моделі лігандів і жорстку модель структури ферменту. Кристалографічні дані для комплексу інгібітору з активним сайтом тРНК (гуанін<sup>37</sup>-N<sup>1</sup>)-метилтрансферази (EC2.1.1.228; TrmD) (5ZHN) були отримані з Protein Data Bank.

**Результати та їх обговорення.** Результати докінгових досліджень вказують на здатність похідних 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із 2-S-алкільним замісником до зв'язування із ліпофільним доменом активного сайту ліганду. Причому конформації лігандів при зв'язуванні є вочевидь

*Антибіотикорезистентність мікроорганізмів та шляхи її подолання*

найбільш енергетично вигідним із розрахунково можливих. Порівняння параметрів зв'язування S-алкілпохідних із 2-тіопохідною вказує на перспективність алкілування для прояву протимікробної активності. Цікавим є факт того, що об'єм алкільного замісника при атомі сульфуру згідно розрахунків принципово не впливає на розташування ліганду у порожнині активного сайту.

**Висновки.** Результати докінгових досліджень 2-S-алкіл 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів, як потенційних лігандів до бактеріальних TgmD вказують на можливість прояву протимікробної активності сполуками цього класу із вірогідним механізмом пов'язаним із блокуванням роботи цього ферменту.

**ЗАСТОСУВАННЯ БАКТЕРІОЦИНІВ ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ БІОПЛІВКОУТВОРЕННЯ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

**Балко О.Б.<sup>1</sup>, Балко О.І.<sup>1</sup>, Войцеховський В.Г.<sup>2</sup>, Авдєєва Л.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України*

<sup>2</sup>*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна*

[oleksandralko@gmail.com](mailto:oleksandralko@gmail.com)

**Вступ.** *Pseudomonas aeruginosa* відносять до групи ESKAPE патогенів, які становлять глобальну загрозу для здоров'я людини. Ці мікроорганізми найчастіше спричиняють внутрішньо-лікарняні захворювання і характеризуються високим рівнем стійкості до антибіотиків.

Відомо, що бактерії можуть існувати у двох формах – планктонній або вільно плаваючій і біоплівковій або прикріпленій до щільного субстрату. У складі планктонної форми мікроорганізми є більш метаболічно активними, але менш захищеними від впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища. У біоплівковій формі метаболічна активність є менш вираженою, але спостерігається підвищення стійкості до дії антимікробних препаратів у 100-1000 разів. Тому, однією із вагомих причин набуття бактеріями антибіотикорезистентності вважається перехід до біоплівкової форми існування. У складі зрілої біоплівки бактеріальні клітини оточені складно організованим, багатокомпонентним полімерним матриксом, який захищає від впливу більшості несприятливих факторів зовнішнього середовища, у т.ч. від дії антимікробних засобів. Відомо, що стійкість клітин на пізніх етапах біоплівкоутворення обумовлена сорбуванням антимікробних речовин на поверхні біоплівки, маскуванням бактеріальних рецепторів, слабкою



## Приложение Б



Науково-практична  
міжнародна дистанційна  
конференція  
**«МІКРОБІОЛОГІЧНІ ТА  
ІМУНОЛОГІЧНІ  
ДОСЛІДЖЕННЯ В  
СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ»**

Конференція зареєстрована у ДУ  
«Український інститут науково-  
технічної експертизи та інформації»,  
посвідчення № 544 від 19 грудня 2022 року

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ВІСЬМАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЇ ФАРМАЦІЇ  
КАФЕДРА МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ

№011

# Сертифікат

Цим засвідчується, що

## Бабанасер І.

брав(ла) участь у роботі Науково-практичної  
міжнародної дистанційної конференції  
**«Мікробіологічні та імунологічні дослідження  
в сучасній медицині»**

24 березня 2023 р. м. Харків

Тривалість – 5 годин / 0,15 кредитів ЕКТС

Проректор з науково-педагогічної роботи  
(інноваційної та науково-дослідної)  
Національного фармацевтичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, професор

Завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології  
доктор медичних наук, професор



І.М. Владимірова

Н.І. Філімонова

**Национальный фармацевтический университет**

Факультет по подготовке иностранных граждан  
Кафедра фармацевтической химии  
Уровень высшего образования магистр  
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация  
Образовательная программа Фармация

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Заведующая кафедрой**  
**фармацевтической**  
**химии**

**Виктория ГЕОРГИЯНЦ**  
“ 24 ” августа 2022 года

**ЗАДАНИЕ**  
**НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ**  
**СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**Иман БАБАНАССЕР**

1. Тема квалификационной работы: «Конструирование биологически активных производных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она», руководитель квалификационной работы: Сергей ВЛАСОВ, д.фарм.н., профессор,

утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35

2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.

3. Исходящие данные к квалификационной работе: литературные источники посвящённые синтезу и фармакологической активности производных тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): планирование синтеза 2-(алкилтио)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она; изучение их физико-химических свойств и прогнозирование противомикробной активности

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц 0 , рисунков 6 , схем 18

## 6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Сергей ВЛАСОВ, профессор заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	24.08.2022	24.08.2022
2	Сергей ВЛАСОВ, профессор заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	24.08.2022	24.08.2022
3	Сергей ВЛАСОВ, профессор заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	24.08.2022	24.08.2022

7. Дата выдачи задания: « 24 » августа 2022 года.

## КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Поиск литературных данных о замещенных производных тиено[2,3-d]пиримидин, методах их синтеза и фармакологической активности	сентябрь-ноябрь	выполнено
2.	Разработка подходов к синтезу 2-(алкилтио)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она апробация методик, синтез полупродуктов	октябрь-ноябрь	выполнено
3.	Наработка целевых 2-(алкилтио)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она	ноябрь-декабрь	выполнено
4.	Измерение физико-химических характеристик целевых соединений, доказательство их строения	ноябрь-январь	выполнено
5.	Прогнозирование методами <i>in silico</i> противомикробной активности целевых молекул	январь-февраль	выполнено
6.	Оформление магистерской работы	февраль-апрель	выполнено

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_ Иман БАБАНАССЕР

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_ Сергей ВЛАСОВ

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35**  
**По Національному фармацевтичному університету**  
**від 06 лютого 2023 року**

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
<b>• по кафедрі фармацевтичної хімії</b>				
Бабанасер Іман	Конструювання біологічно активних похідних 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензо тісно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону	Construction of biologically active derivatives of 7-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzot hieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one	професор Власов С.В. доц Зубков В.О.	

Підстава: подання декана згоди ректора

Ректор

Вірно. Секретар



**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№112443 від « 21 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Бабанасер Іман, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Конструювання біологічно активних похідних 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону / Construction of biologically active derivatives of 7-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**3%**

**34%**

## ОТЗЫВ

**научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

**Иман БАБАНАССЕР**

**на тему: «Конструирование биологически активных производных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она»**

**Актуальность темы.** Тиено[2,3-d]пиримидины представляют собой источник для получения фармакологически активных соединений так как являются аналогами природных хиназолинов и пуринов. Поэтому получение модифицированных производных данной системы гетероциклов интересно в фармакологическом плане как источник соединений с потенциально полезной фармакологической активностью.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Полученные данные об синтезе и активности 2-тио производных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она могут использоваться для создания новых препаратов на их основе.

**Оценка работы.** В ходе работы соискатель составила обзор литературы, освоил навыки экспериментальной работы, исследования строения прогнозирования фармакологической активности, проявила себя как сформированный специалист фармацевтической отрасли.

**Общий вывод и рекомендации о допуске к защите.** Работа по объему, научному и теоретическому уровню, полученным результатам отвечает требованиям квалификационным работам и может быть рекомендована к защите.

Научный руководитель \_\_\_\_\_

Сергей ВЛАСОВ

«05» апреля 2023 г.

**РЕЦЕНЗИЯ**

**на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

**Иман БАБАНАССЕР**

**на тему: «Конструирование биологически активных производных 7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она»**

**Актуальность темы.** Поиск новых противомикробных средств с уникальными новыми механизмами действия всегда актуален. Данная работа как раз и посвящена модификации гетероциклической системы тиено[2,3-d]пиримидина, которая является привилегированным скаффолдом для поиска ингибиторов TgmD.

**Теоретический уровень работы.** Работа спланирована, опираясь на классический подход структурного подобия и не противоречит ему.

**Предложения автора по теме исследования.** Предложенные автором в работе 2-(S-алкил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-оны являются перспективными противомикробными средствами.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Выводы, представленные в работе, являются основой для разработки новых противомикробных препаратов. Экспериментальные подходы не вызывают сомнений так они стандартны и хорошо зарекомендовали себя.

**Недостатки работы.** В работе встречается иногда ошибки и неудачные выражения.

**Общий вывод и оценка работы.** Квалификационная работа по всем требованиям отвечает, предъявляемым к квалификационным работам, и может быть рекомендована к защите в Экзаменационной комиссии.

Рецензент \_\_\_\_\_

доц. Вадим ЗУБКОВ

«11» апреля 2023 г.

**ПРОТОКОЛ № 10**  
**засідання кафедри фармацевтичної хімії**  
**Національного фармацевтичного університету**  
**від 21 квітня 2023 р.**

**ПРИСУТНІ:**

Георгіянц В. А. зав.каф., проф., Власов С. В. проф., Сидоренко Л. В. проф.,  
Бевз Н. Ю. доц., Абу Шарк А. І., доц., Гарна Н. В. доц., Грудько В. О. доц.,  
Головченко О. С. доц., Горохова О. В. доц., Гриненко В.В. доц., Колісник О.В.  
доц., Северіна Г. І. доц., Михайленко О. О. доц., Григорів Г.В. асис.


**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:** заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

**СЛУХАЛИ:** доповідь здобувача вищої освіти Іман БАБАНАССЕР, студентки факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Конструювання біологічно активних похідних 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону», керівник професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, д.ф.н. Сергій ВЛАСОВ.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Іман БАБАНАССЕР до офіційного захисту в ЕК.

**Голова**

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф.

  
(підпис)

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

**Секретар**

канд. фарм. наук, доц.



Олена КОЛІСНИК



**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Іман БАБАНАССЕР до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Конструювання біологічно активних похідних 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Іман БАБАНАССЕР виконав наукове дослідження згідно календарного плану затвердженого завдання. Кваліфікаційна робота за обсягом, науковим і теоретичним рівнем, отриманим результатом відповідає вимогам, що висуваються до магістерських робіт, і може бути представлена до захисту в екзаменаційній комісії НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Сергій ВЛАСОВ

«05» квітня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Іман БАБАНАССЕР допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач(ка) кафедри  
фармацевтичної хімії

\_\_\_\_\_

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 р.

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ июня 2023 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /