

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «СИНТЕЗ 2-(АЛКИЛТИО)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗО-
ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНОВ И ПРОГНОЗ ИХ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм18(4,10д)і-13

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Рашид ААМИД

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

Рецензент: заведующая кафедрой общей химии, докт.
хим. н., профессор, Ирина ЖУРАВЕЛЬ

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Спланирован и проведен синтез потенциально биологически активных 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов. Прогнозирование фармакологической активности синтезированных молекул показало их потенциал противомикробной активности, а для этил [(4-оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)тио]ацетата возможность появления противовоспалительной активности.

Работа состоит из вступления, трех разделов и общих выводов, списка использованной литературы, который составляет 41 источник. Содержание работы размещено на 42 страницах и проиллюстрировано 1 таблицей, 5 рисунков, 25 схем.

Ключевые слова: кумарин, нитрилы, тиофен, антимикробные средства.

ANNOTATION

The synthesis of potentially biologically active 2-(alkylthio)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones was planned and carried out. Prediction of the pharmacological activity of the synthesized molecules showed their potential for antimicrobial activity, and for ethyl [(4-oxo-3-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidine-2-yl)thio]acetate the possibility of anti-inflammatory activity.

The work consists of an introduction, three chapters, general conclusions and a list of references, which consists of 41 sources. The content of the work is placed on 42 pages and contains 1 table, 5 figure, 25 schemes.

Key words: coumarin, nitriles, thiophene, antimicrobials.

СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ I. СИНТЕЗ И ТРАНСФОРМАЦИИ ТИЕНО[2,3- <i>d</i>]ПИРИМИДИНОВ, ДАННЫЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.....	7
1.1. Методы получения 2-тиоксотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидина.....	7
1.2. Биологическая активность производных тиено[2,3- <i>d</i>] пиримидина.....	18
Выводы к разделу I	24
РОЗДІЛ ІІ. КОНСТРУИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 2- (АЛКИЛТИО)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3- <i>d</i>]ПИРИМИДИН- 4(3 <i>H</i>)-ОНОВ.....	25
2.1. Синтез 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин- 4(3 <i>H</i>)-онон	25
2.2. Подтверждение строения 2-(алкилтио)-5,6,7,8- тетрагидро[1]бензотиено[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4(3 <i>H</i>)-онон	27
2.3. Экспериментальная часть	30
Выводы к разделу II.....	34
РАЗДЕЛ III. ПРОГНИЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2- (АЛКИЛТИО)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3- <i>d</i>]ПИРИМИДИН- 4(3 <i>H</i>)-ОНОВ.....	35
3.1. Прогнозирование противовоспалительной активности.....	35
3.2. Прогнозирование противобактериальной активности.....	38
3.3. Экспериментальная часть.....	40
Выводы к разделу III.....	40
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	42
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	43
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	48

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальність теми. Создание новых лекарств является необходимым процессом для общества. Существует постоянная потребность в drug-like молекулах поскольку они — источник для пополнения арсенал лекарственных средств. Более 50% лекарственных молекул сейчас являются соединениями гетероциклической природы или небольшими молекулами с карбоциклом. Поэтому объединение в рамках одной молекулы гетероциклической системы и фенильного радикала может создать удачную комбинацию для дальнейшей модификации и конструирования на основе такой базовой структуры разнообразия молекул с параметрами подобными лекарствам.

Воспаление сопровождает большинство заболеваний различной этиологии, при этом некоторые виды воспаления требуют долгой терапии и при этом выгодным является использование препаратов с минимальными побочными эффектами. К сожалению, большинство противовоспалительных препаратов имеют ряд побочных эффектов, как связанных с их механизмом действия (угнетение ЦОГ) так и общей токсичностью характерной для любого ксенобиотика. Поэтому поиск новых противовоспалительных средств остается актуальным вопросом и привлекает внимание исследователей.

Антибактериальные препараты являются приоритетной группой в разработке лекарств. В мире количество заболеваний, вызванных инфекционными факторами, занимает одно из ведущих мест. Потребность в новых противомикробных средствах также обусловлена повышением устойчивости (формированием резистентности) к существующим антибиотикам. Как следствие этого для достижения терапевтического эффекта необходимо повышать дозы антибиотиков, что делает лечение более затратным и долговременным. При этом существуют случаи, когда антибиотикотерапия не имеет успеха и требует немедленной коррекции.

Поэтому для создания новых лекарств возможно использование 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов

содержащих в положении 3 фенильный радикал. Использование данных систем обеспечит с одной стороны drug-likeness, а с другой возможность формирования высокого химического разнообразия.

Цель исследования. Разработать эффективную методику получения 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов для дальнейшего изучения потенциала данных соединений в качестве противовоспалительных и противомикробных средств.

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

- Провести анализ актуальных данных литературы по биологической активности тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов для определения перспектив создания лекарств на их основе;
- Разработать методологию синтеза 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов на основе простых и эффективных химических взаимодействий;
- Осуществить синтез и выделить полупродукты и целевые 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов, доказать их строение;
- Методами молекулярного докинга исследовать противовоспалительную и противомикробную активность синтезированных 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов.

Объект исследования. Объектом исследования являются 3-фенил замещенные производные 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов.

Предмет исследования. Разработка методов синтеза, доказательство строения и *in silico* прогнозирование потенциала противовоспалительной и противомикробной активности 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов.

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

температуры плавления, элементный анализ, спектроскопия ЯМР ^1H , методы молекулярного докинга.

Практическое значение полученных результатов. Научные исследования, представленные в работе, систематизируют известные и представляют новые данные об эффективных методах синтеза и биологической активности 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов.

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:

Аамід Р., Власов С.В. Перспективи використання 2-(алкілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-онів для подолання антибіотикорезистентності. «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» : матеріали III науково-практичної міжнародної дистанційної конференції. 24 березня 2023 р., м. Харків / – Х. : НФаУ, 2023. – с. 90-91.

Структура и объем квалификационной работы. Работа состоит из введения, трёх разделов, общих выводов и списка использованной литературы, состоящего из 41 источника, приложений. Содержание работы размещено на 42 страницах и содержит 1 таблицу, 5 рисунков, 25 схем.

РАЗДЕЛ I

СИНТЕЗ И ТРАНСФОРМАЦИИ ТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВ, ДАННЫЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

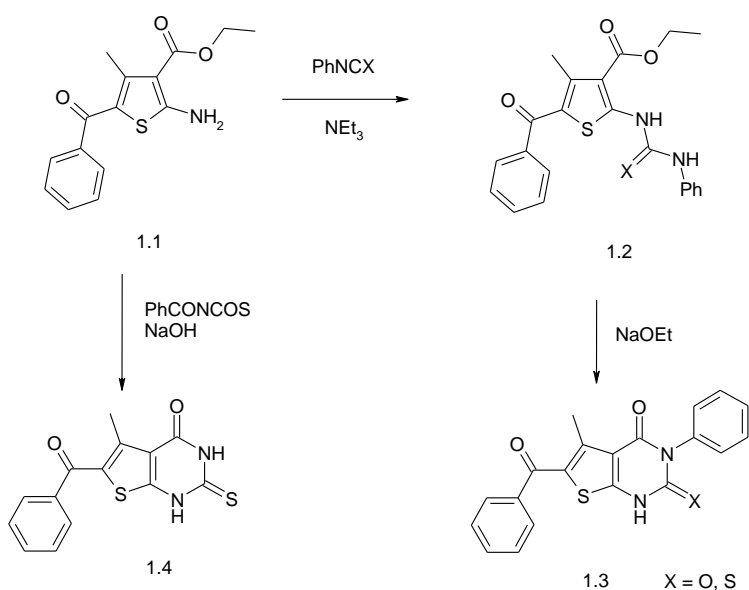
(Обзор литературы)

1.1. Методы получения 2-тиоксотиено[2,3-d]пиримидина

Многие тиенопиримидины проявляют разнообразную ярко выраженную активность. Многие из их производных были синтезированы как потенциальные противораковые [1], обезболивающие [2], противомикробные [3,4] и противовирусные средства [5].

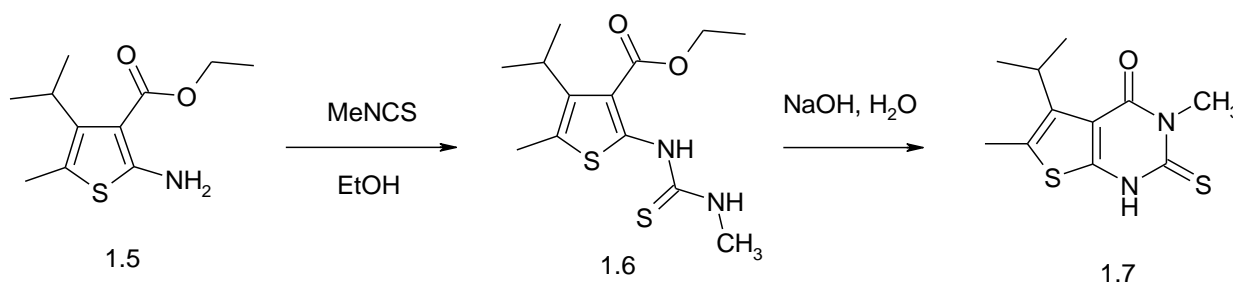
Реакцией этил-2-амино-5-бензоил-4-метилтиофен-3-карбоксилата **1.1** [6] с фенилизотиоцианатом и/или фенилизоцианатом в присутствии каталитического количества триэтиламина получены соответствующие тиоуреидотиофен и/или уреидотиофен **1.2** которые подвергались циклизации в этанольном этилате натрия с образованием производных тиено[2,3-d]пиримидинона **1.3** соответственно. Кроме того, обработка соединения **1.1** бензоилизотиоцианатом в этанольном растворе гидроксида натрия приводит к производному 6-бензоил-2-тиоксотиено[2,3-d]пиримидина **1.4** (схема 1.1) [7].

Схема 1.1



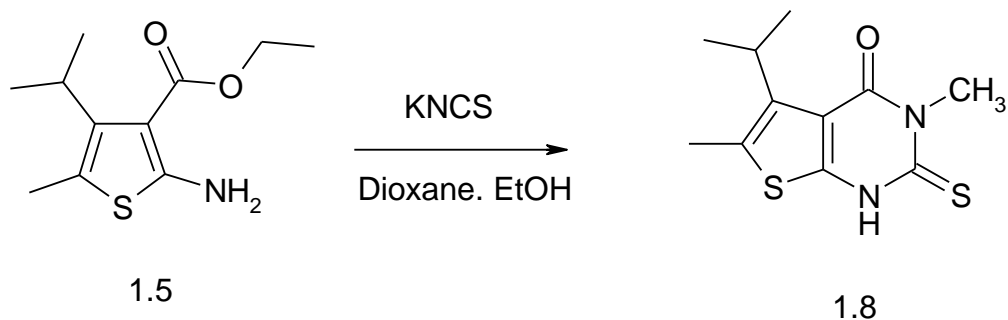
Кроме того, добавление метилизотиоцианата к этил 2-амино-4-изопропилтиофен-3-карбоксилату **1.5** дает этил 4-изопропил-2(3-метилтиоуренил)тиофен-3-карбоксилат **1.6** с последующей циклизацией в водном растворе гидроксида натрия дают 5-изопропил-2-меркапто-3-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он **1.7** (схема 1.2) [8].

Схема 1.2



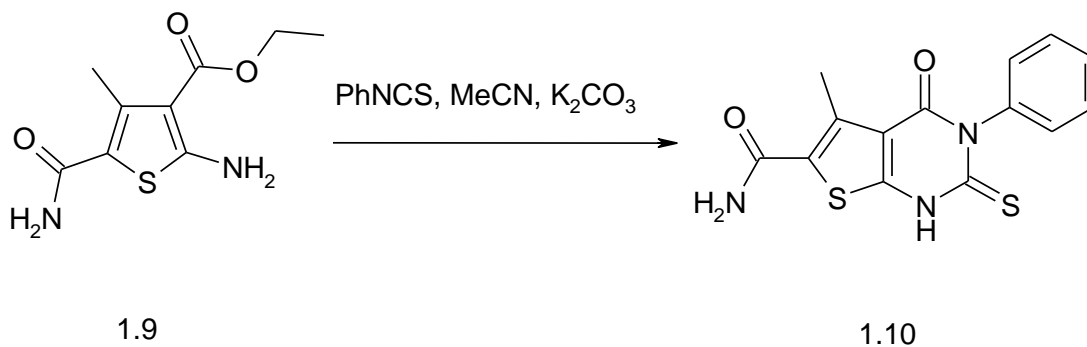
С другой стороны, при обработке соединения **1.5** избытком тиоцианата калия в диоксане был получен 5-изопропил-2-меркаптотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он **1.8** (схема 1.3) [8].

Схема 1.3



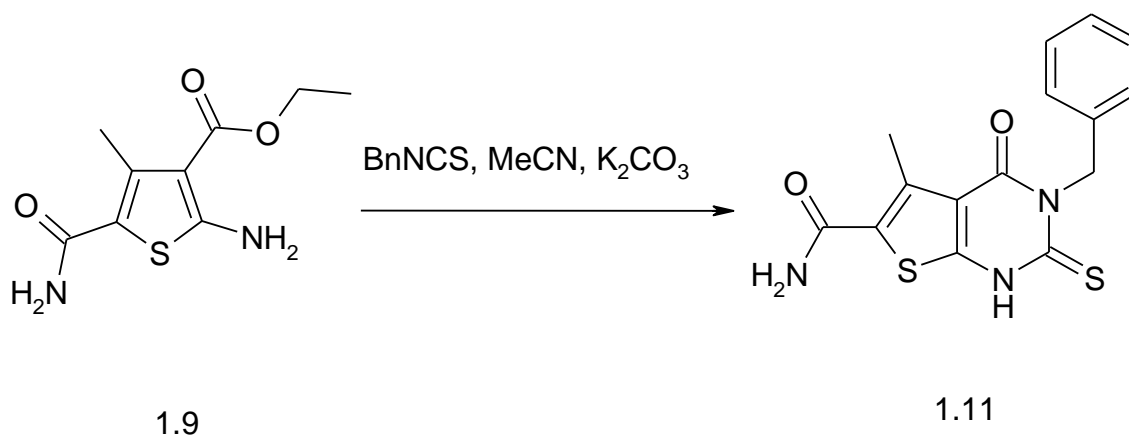
Реакцией соединения **1.9** с фенилизотиоцианатом в ацетонитриле в присутствии безводного карбоната калия был получен 2-меркапто-5-метил-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид **1.10** (схема 1.4) [9].

Схема 1.4



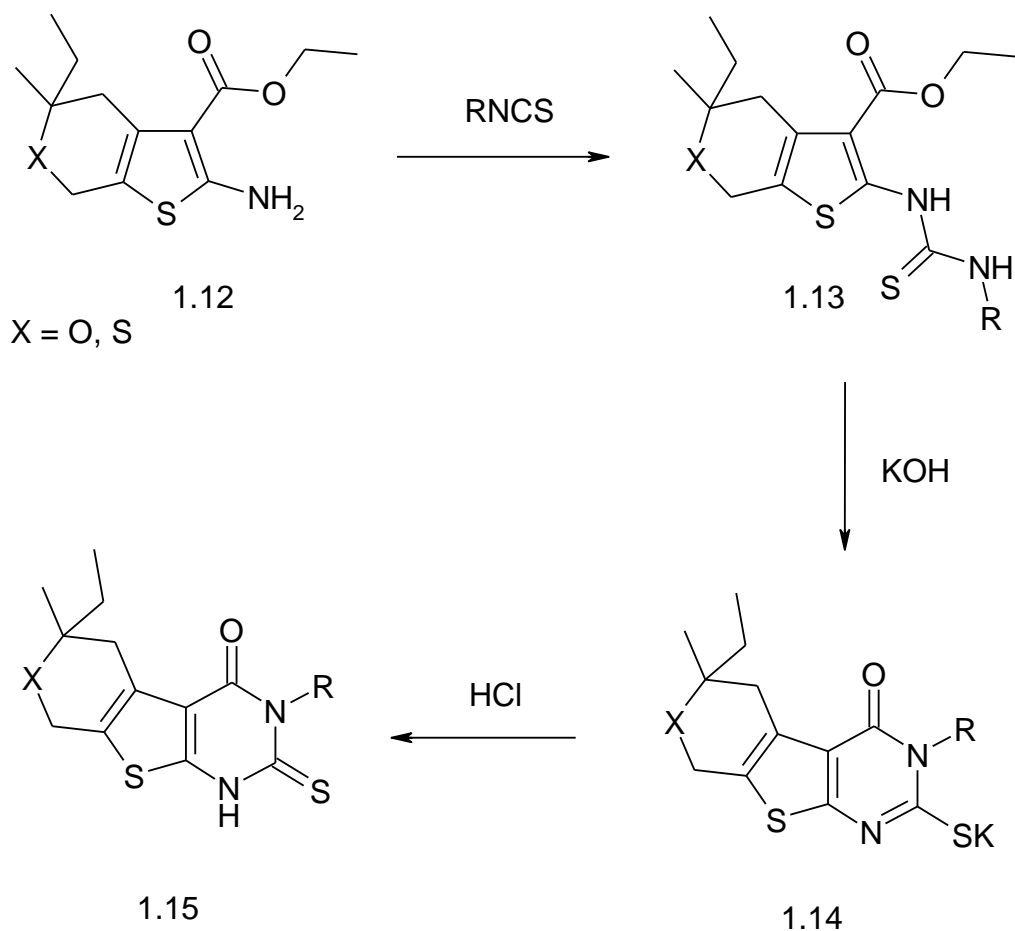
Аналогично, циклоконденсация этилового эфира 2-амино-5-карбамоил-4-метилтиофен-3-карбоксилата **1.9** с бензилизотиоцианатом в присутствии безводного карбоната калия приводит к производному сульфанилтиено[2,3-d]пиримидина **1.11** (схема 1.5) [10].

Схема 1.5



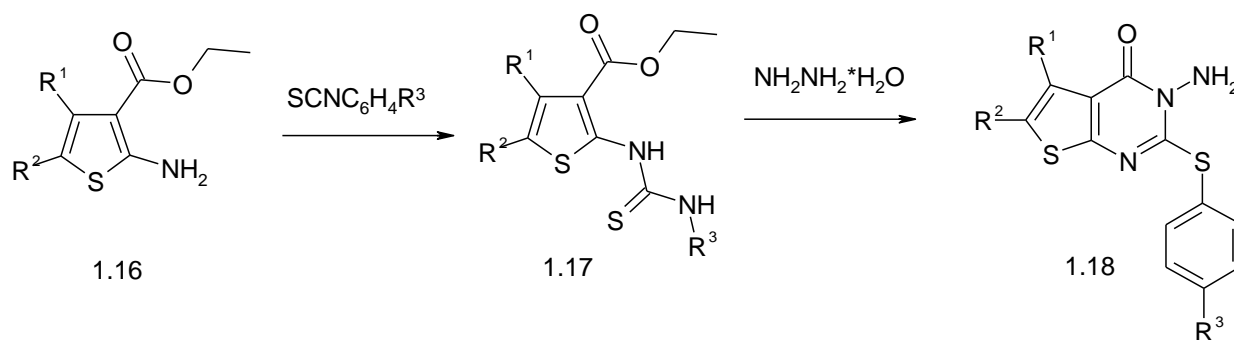
Также обработка 2-амино-5-этил-5-метил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидро-7Н-тиено[2,3-с]пирана(тиопирана) **1.12** различными изотиоцианатами дали соответствующие 2-N-тиоуреиды тиофенов **1.13**. Эта реакция относится к общему классу реакций нуклеофильного присоединения. Обработка соединения **1.13** водно-спиртовым гидроксидом калия вызывает внутримолекулярную циклизацию с образованием калиевых солей 4-оксо-2-тиоксотieno[2,3-d]пиримидинов **1.14**. 2-Тиоксотienoпиримидины 26a–f были выделены подкислением водных растворов **1.15** (схема 1.6) [11].

Схема 1.6



Когда тиофеновые производные **1.16** реагировали с замещенным арилизотиоцианатом, они давали N-арил-N'-(3-карбоэтокситиен-2-ил)тиомочевины **1.17**, которые реагировали с гидратом гидразина с образованием 3-амино-3,4-дигидро-2-замещенные фениламинотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-оны **1.18** (схема 1.7) [12].

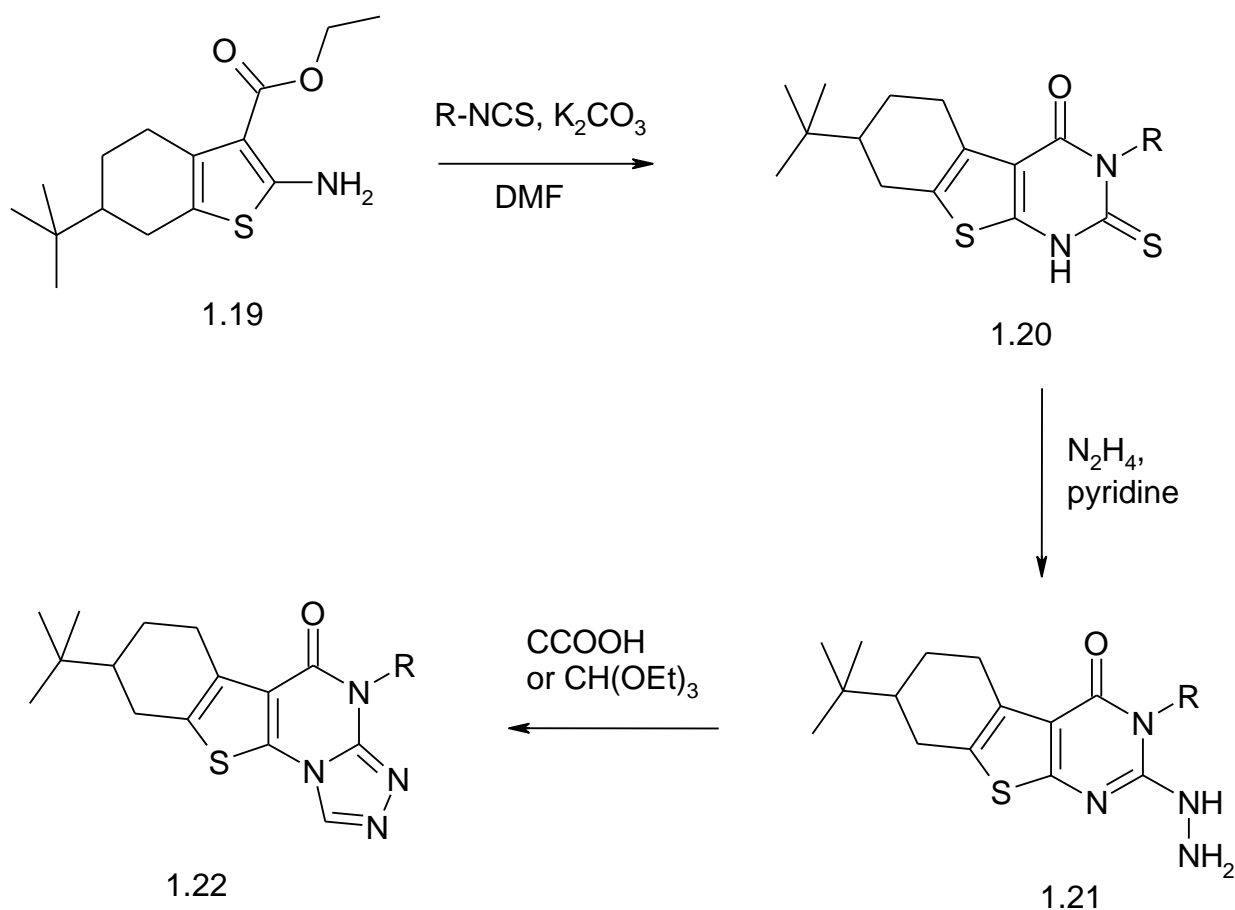
Схема 1.7



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3$

Авторами показано [13], что производные **1.22** N-пропила и N-бутила, полученные по схеме 1.8 были высокоактивными, со значениями EC₅₀ в диапазоне одноразрядных микромолей по отношению к трем разновидностям hRV.

Схема 1.8

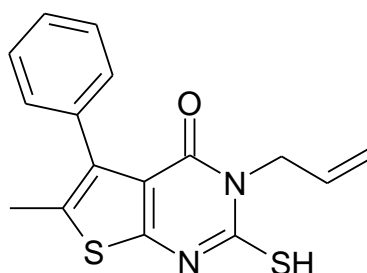


Соединение **1.22.1** (R = n-Pr) продемонстрировало широкую анти-ВЧ-активность с EC₅₀ ≤ 2 мкМ против всех протестированных ВПЧ. Кроме того, **1.22.1** (R = n-Pr) продемонстрировал заметную активность против Соx В1 и РV3, демонстрируя значения EC₅₀ 19,77 и 1,67 мкМ соответственно. Тем не менее, **1.22.1** (R = n-Pr) показал разные уровни цитотоксичности на основе проведенных противовирусных анализов, которые проводились в различных экспериментальных условиях, включая число посевов клеток и условия культивирования. При выяснении лекарственного сходства **1.22.1** продемонстрировал разумную микросомальную стабильность фазы I печени

человека и крысы и безопасное ингибирование СУР. Исследования репликации с помощью анализа репликона EV71 показали, что **1.22.1** не является ингибитором капсида, а сравнение анализа времени добавления с плеконарилом и рупинтривиром показало, что (R = n-Pr) нацелен на стадии репликации вируса.

Инфекции вируса Зика (ZIKV) не привлекали большого внимания из-за их ограниченного географического распространения и потому, что инфекции ZIKV часто протекают бессимптомно или вызывают только легкие клинические проявления. Высококонтagioзный характер, включающий половую и вертикальную передачу человека, привел к тому, что ZIKV превратился в глобальную угрозу. ZIKV связан с микроцефалией [14], повреждением яичек и глаз [15,16].

В связи с расширением недавних вспышек и отсутствием вариантов лечения вирус Зика (ZIKV) представляет серьезную проблему для здоровья. Наличие сокристаллизованных структур ZIKV NS2B-NS3 проложило путь к рациональному открытию лекарств. Для скрининга разнообразной библиотеки соединений на наличие протеазы ZIKV NS2B-NS3 был использован компьютерный структурный подход.

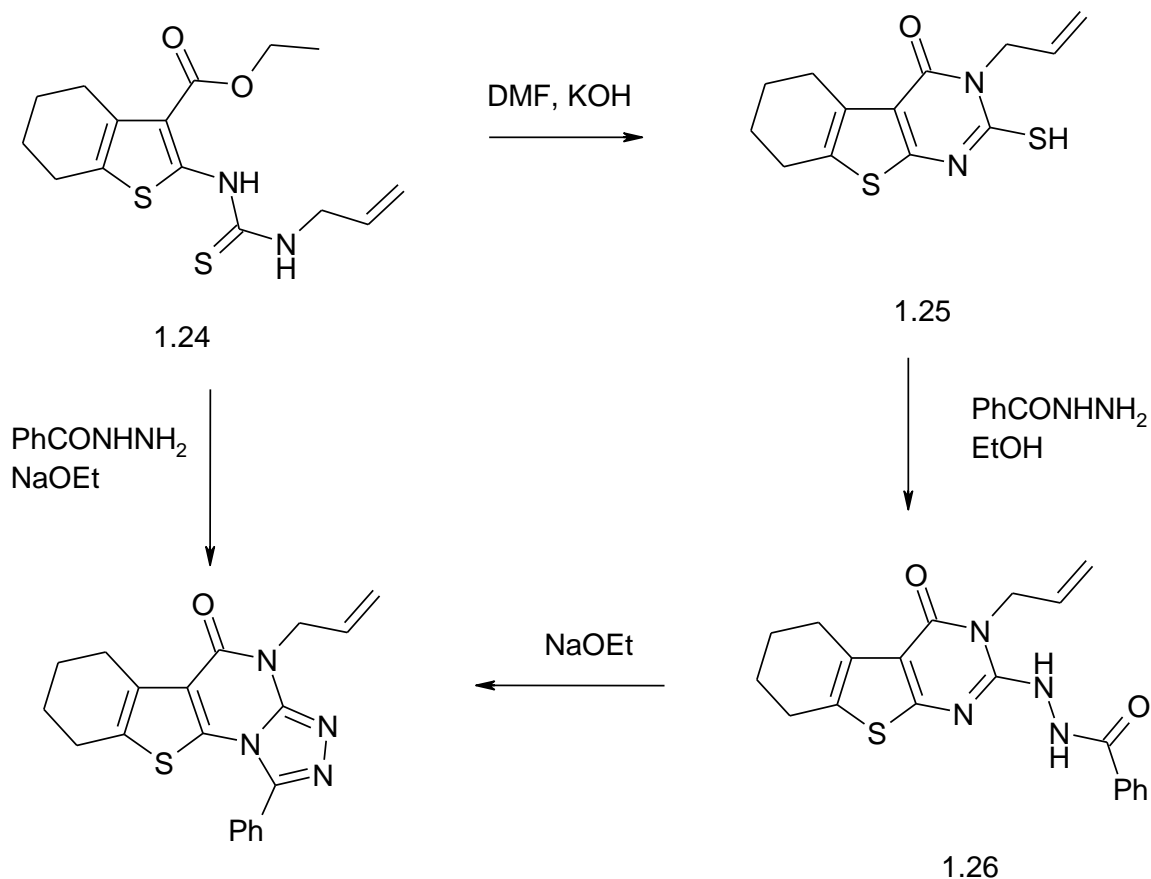


1.23

Среди лидеров по результатам компьютерного отбора противовирусных препаратов было выбрано вещество **1.23** в качестве лидера по активности против вируса Зика [17].

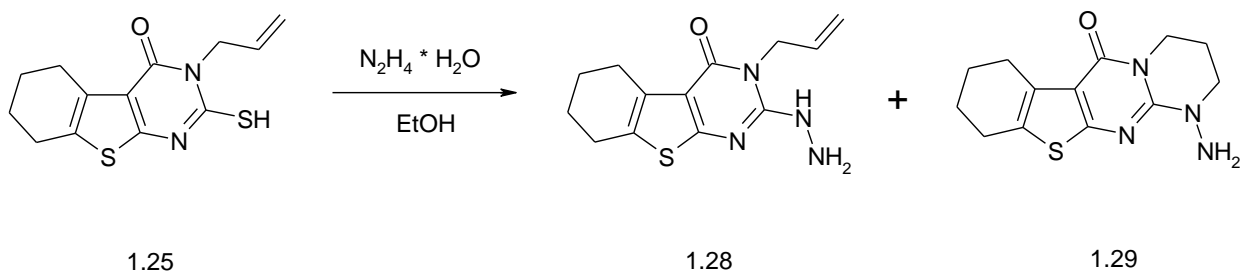
Этил 2-(3-аллилтиоуреидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат **1.24** использовали в качестве билдинг-блока для синтеза новых гетероциклов (схема 1.9).

Схема 1.9



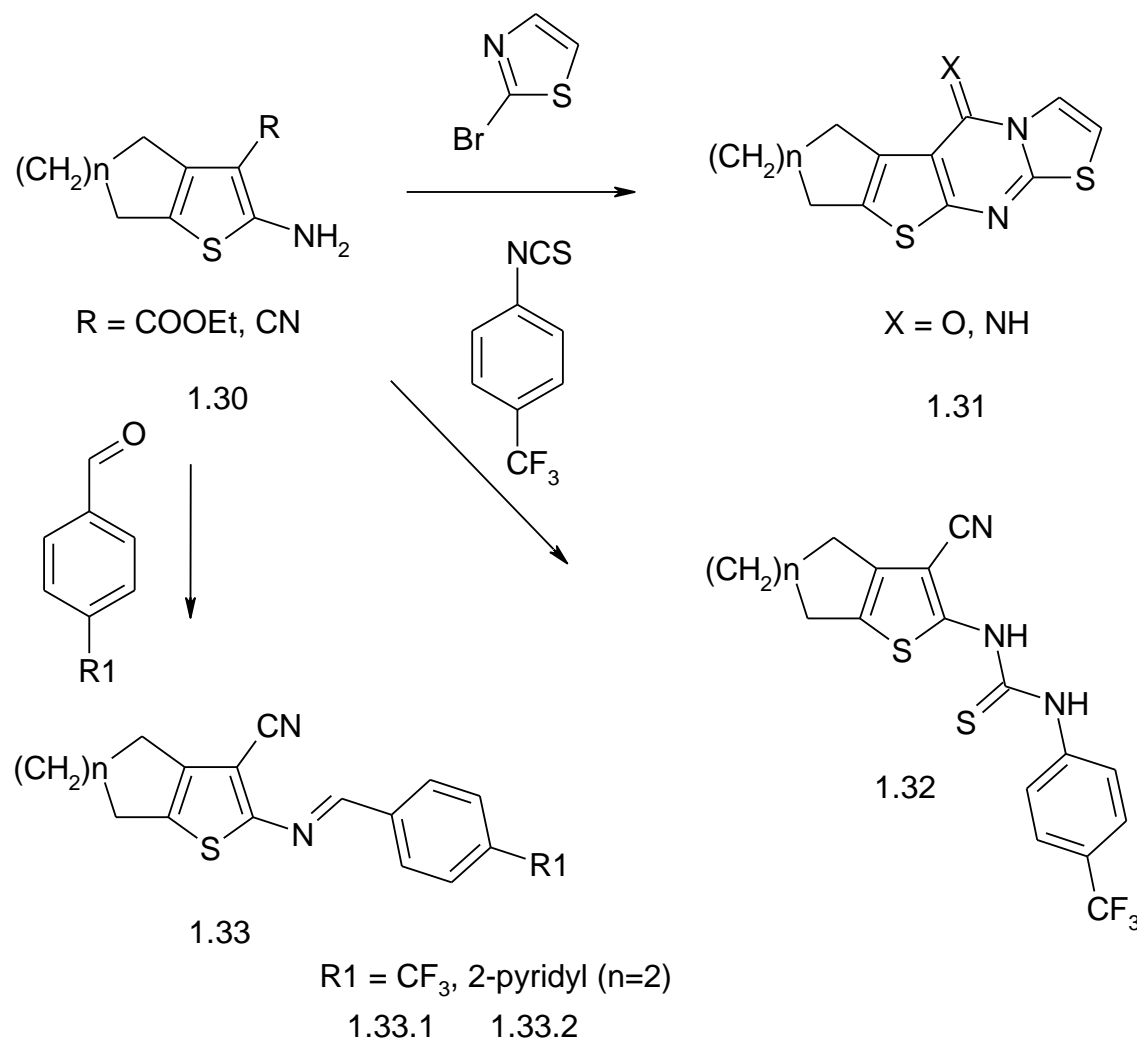
Пиримидиновый и тиазольный фрагменты были получены при конденсации соединения **1.25** с различными реагентами, Структура вновь синтезированных соединений подтверждено спектральными измерениями (схема 1.10).

Схема 1.10



Полученные продукты оценивали на их противораковую активность в отношении линии клеток рака толстой кишки НСТ-116 человека. Соединения 15 проявляют сильную активность [18].

Схема 1.11



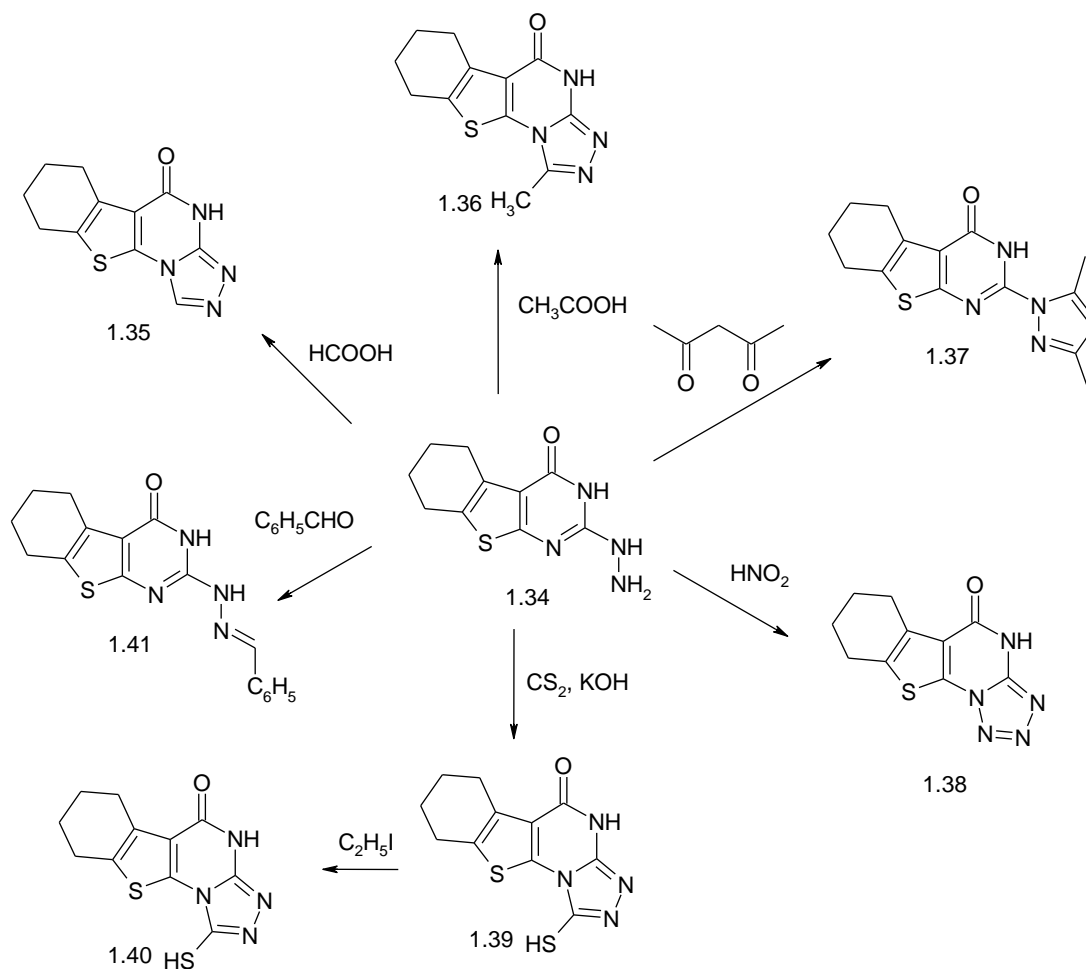
По реакции из исходных соединений этил 2-аминозамещенный[b]тиофен-3-карбоксилат **1.30.1** (COOEt) и 2-аминозамещенный [b]тиофен-3-карбонитрил **1.30.2** (CN) соответственно с 2-бромтиазолом. По реакции исходные соединения с бромалкилхлоридом путем нуклеофильного замещения; однако для синтеза соединения **1.31** (X=NH) за нуклеофильным замещением следует нуклеофильное присоединение к нитрильной группе с образованием оксазиниминового кольца (схема 1.11). Реакцией исходных соединений **1.30.2** (CN) и 4-(трифторметилфенил)изотиоцианата были получены соединения лидеры.

Исходные соединения **1.30.2** (CN) быстро реагируют с 4-(трифторметил)бензальдегидом или 4-(2-пиридил)бензальдегидом в кислой среде с образованием соединений **1.33** в больших количествах [19].

Рентгеноструктурный анализ соединений **1.32.2** (n=2) подтвердил их строение. Антимикробные исследования показали, что соединение **1.32** обладает такой же активностью в отношении штаммов *Bacillus*, как и ампициллин. Кроме того, соединения **1.31** (n=3, X=NH), и **1.32** обладали большей противовоспалительной активностью, чем у стандартного препарата [19].

Авторы исследовали устойчивость соединения **1.34** к реакциям замыкания цикла с различными реагентами (схема 1.12) [20].

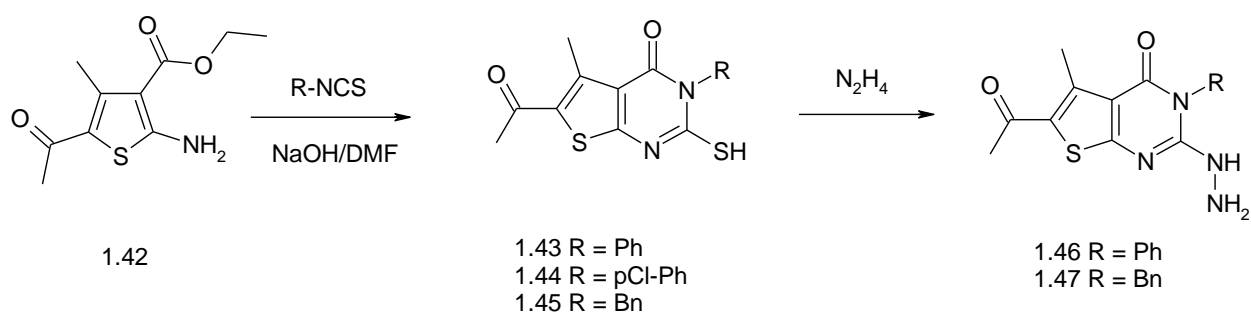
Схема 1.12



При обработке соединения **1.34** триэтилортоформиатом или муравьиной кислотой образуется пиримидин-5-он **1.35**. Кроме того, конденсация

соединения **1.34** с уксусной кислотой и ацетилацетоном дала 1-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]-6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*]тиено[3,2-е]пиримидин-5-он **1.36** и 2-[3,5-диметилпиразол-1-ил]-5,6,7,8-тетрагидробензо[*b*]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он **1.37** соответственно. Кроме того, реакция с HNO_2 дала производное тетразола **1.38**. Превращение **1.34** в 1-меркаптотриазоло[4,3-а]тиенопиримидин **1.39** посредством его реакции с сероуглеродом в кипящем спиртовом КОН, который превращали в **1.40** при кипячении с этилйодидом в спиртовом КОН. Кроме того, реакция основания Шиффа соединения **1.34** с избытком бензальдегида дает 2-бензилиденгидразино-5,6,7,8-тетрагидробензо[*b*]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он **1.41**. Почти все соединения **1.31-1.49** проявляли умеренную антимикробную активность. Синтезированы новые производные тиенопиримидина **1.43 – 1.49** [21]. обработка соединения **1.42** фенилизотиоцианатом, 4-хлорфенилизотиоцианатом и бензилизотиоцианатом в ДМФА в присутствии гидроксида натрия с последующим подкислением разбавленной уксусной кислотой давала тиенопиримидиновые производные **1.43 – 1.47** (схема 1.13).

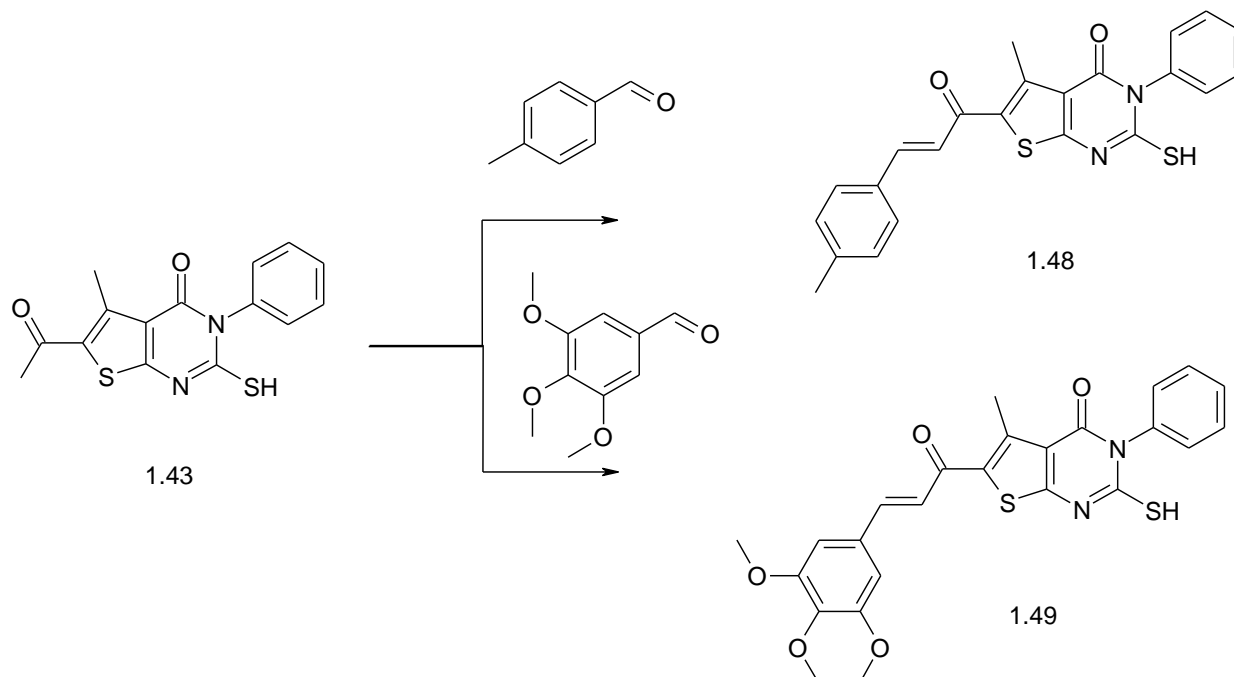
Схема 1.13



Соединения **1.43** и **1.45** взаимодействовали с гидратом гидразина в пиридине с образованием соответствующих гидразинопроводных **1.46** и **1.47**.

Халконы **1.48**, **1.49** синтезированы реакцией соединения **1.43** с соответствующий альдегид в двух реакционных условиях этанол/10% раствор NaOH (схема 1.14).

Схема 1.14



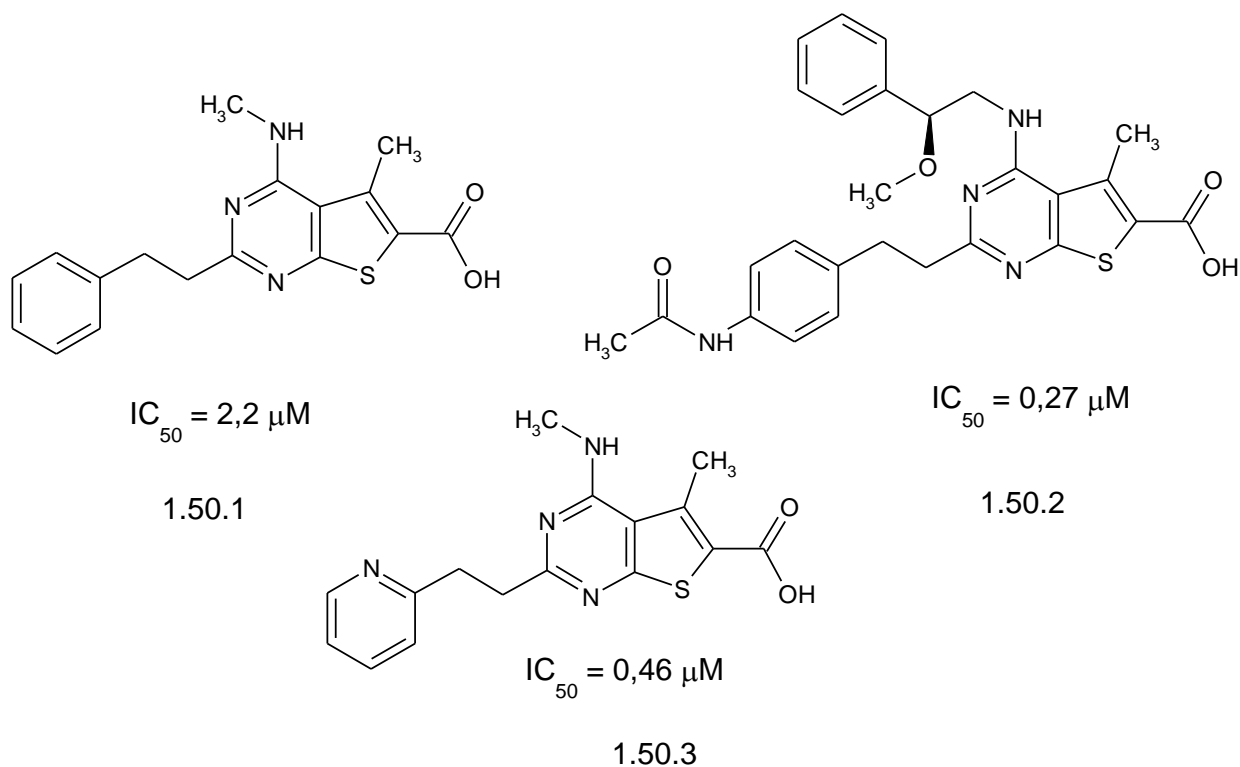
Соединения подвергали скринингу в отношении пяти клеточных линий, а именно; гепатоцеллюлярная карцинома (печень) HepG-2, эпидермоидная карцинома (гортань) Hep-2, молочная железа (грудь) MCF-7, рак предстательной железы человека PC-3 и эпителиоидная карцинома шейки матки HeLa.

Результаты показали, что соединения **1.43**, **1.44**, **1.45**, **1.48** и **1.49** показали самую высокую противоопухолевую активность в отношении всех тестируемых клеточных линий по сравнению с доксорубицином. Чтобы объяснить ожидаемый механизм действия наблюдаемой противораковой активности, соединения **1.43**, **1.44**, **1.45**, **1.48** и **1.49** были выбраны для проверки их аффинности связывания с ДНК и активности ингибирования ферментов в отношении ДНК-полимеразы, тимидилатсинтазы и тирозинкиназы. Результаты показали, что тестируемые соединения продемонстрировали хорошее сродство к ДНК-связыванию, а также хорошую ингибирующую активность в отношении трех ферментов, что может объяснить наблюдаемую противораковую активность целевых соединений.

Против рака предстательной железы человека РС-3 и эпителиоидная карцинома шейки матки Клеточные линии HeLa соединение **1.48** показали самую высокую активность с IC_{50} при 5,40 мкМ, 7,71 мкМ и 4,30 мкМ соответственно, будучи более сильным, чем доксорубин, который показал IC_{50} при 6,32 мкМ, 8,87 мкМ и 5,57 мкМ соответственно.

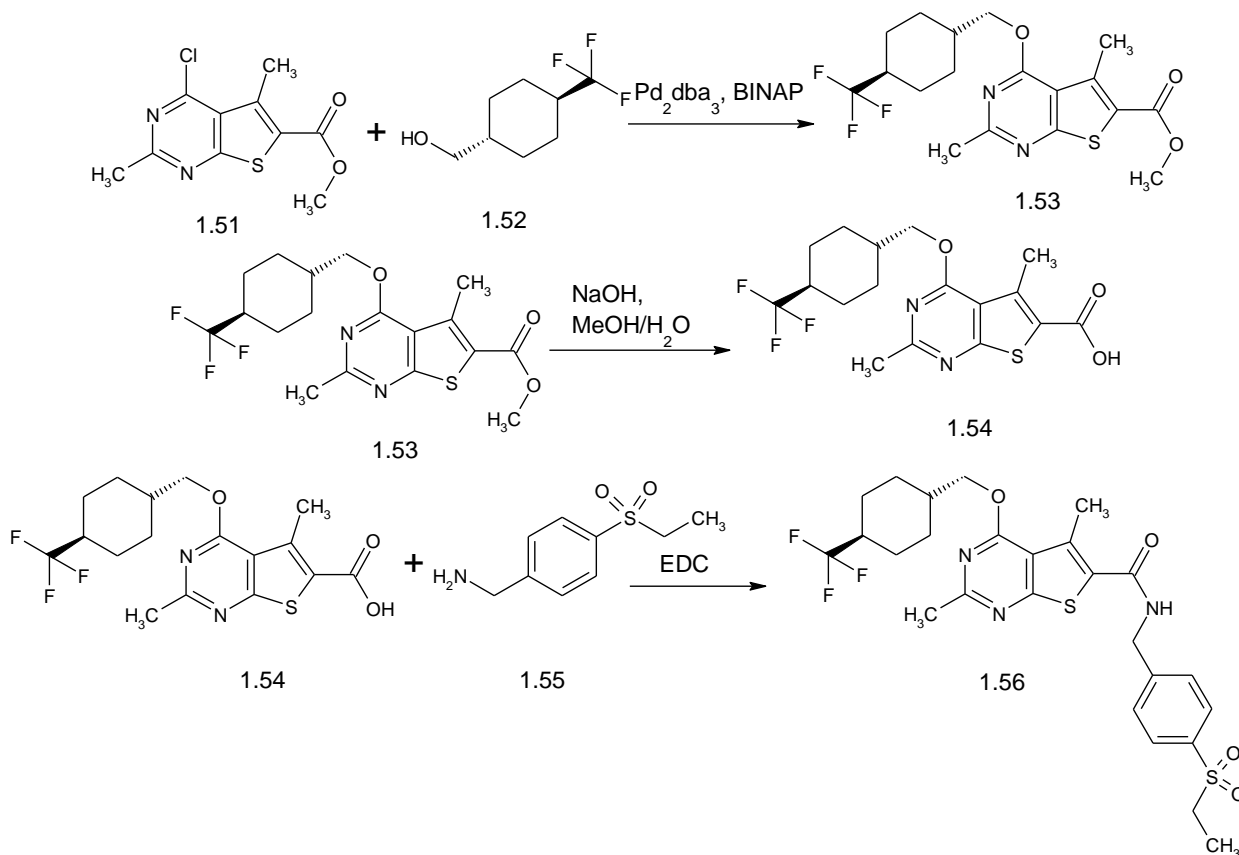
1.2. Биологическая активность производных тиено[2,3-d]пиримидина

Известны данные про противомикробную активность производных тиено[2,3-d]пиримидина. У результаті досліджень [22] було виявлено сполуки-лідери, які мали з одного боку низку молярну інгібуючу концентрацію, а з іншого достатню метаболічну стабільність.



Велика робота проведена щодо синтезу модуляторів орфанних рецепторів ретиноєвої кислоти [23]. Синтез здійснювали згідно схеми 1.15.

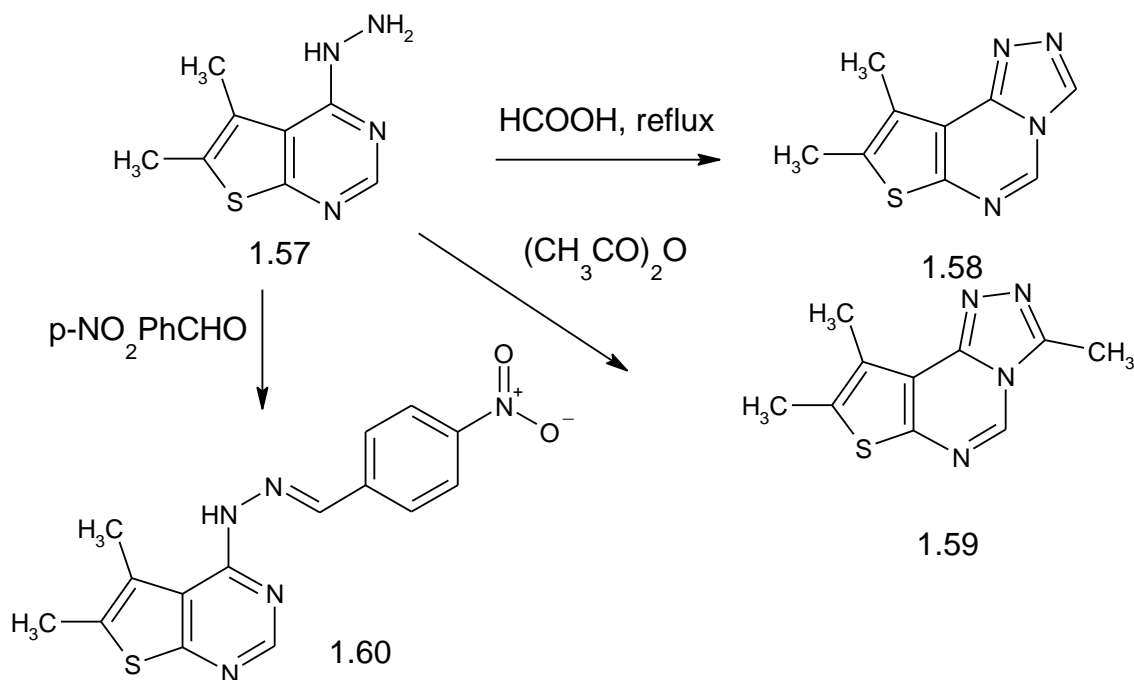
Схема 1.15



Отримані сполуки стали частиною великого дослідження, яке було спрямовано на пошук нових синтетичних препаратів, які здатні лікувати запальні, аутоімунні та метаболічні порушення.

Так, авторами роботи [24] були синтезовані ряди соединений на основе ключевого гидразинного интермедиата, среди которых оказались соединения с высокой противомикробной активностью. Синтез осуществляли в соответствии со схемой 1.16

Схема 1.16

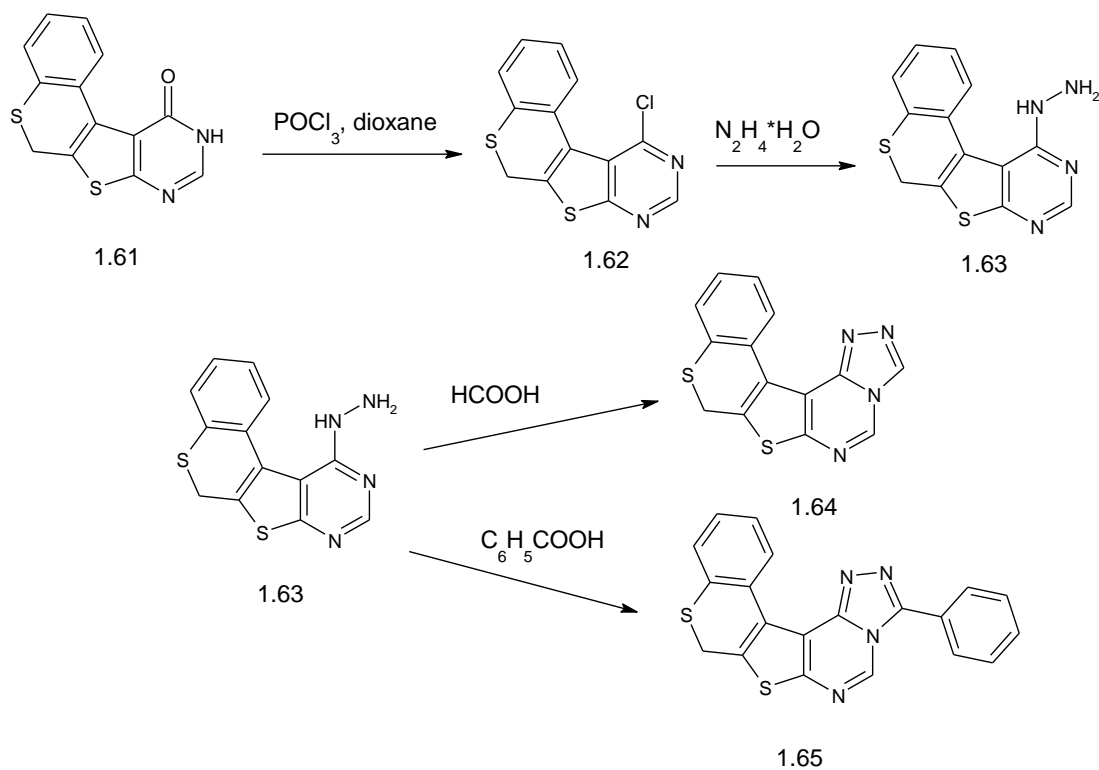


Следует отметить, что исследуемые соединения **1.58** проявляли даже более сильную активность нистатина против *Macrophomina phaseolina* и *Alternaria alternata*. Также в ходе исследований было установлено, что, как правило, производные тиенопиримидина, конденсированные с триазолом, проявляют более высокую активность против патогенных бактерий человека и фитопатогенных грибов, они проявляли большую активность, чем ампициллин, также по отношению к штаммам *Bacillus subtilis* и *Shigella dysenteriae*.

Интересна публикация, посвященная синтезу тиенопиримидинов с фрагментом тиопирана и исследованию противомикробной активности для синтезированных конечных и промежуточных соединений [25]. Для соединений были определены минимальные ингибирующие концентрации (МИК); ни одно из полученных соединений имели активность против *S. aureus*, *P. aeruginosa* и кишечной палочки, но, в общем-то, обнаружено, что соединения активны против *B. subtilis* и штаммов грибов. Антибактериальная активность соединений **1.64** и **1.65** составила 66% ампициллина против *B. subtilis*. Противогрибковая активность соединения **1.62** против *C. albicans*

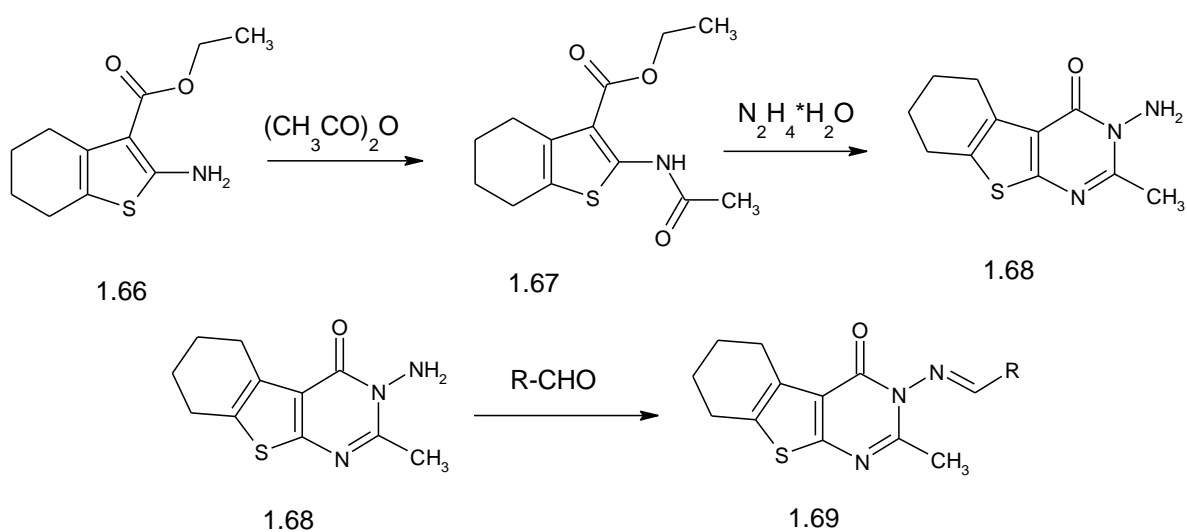
составила 50% флуконазола. Синтез соединений для исследований проводили по схеме 1.17.

Схема 1.17



Антибактериальную активность синтезированных соединений 1.69 (схема 1.18) определяли методом агаровой диффузии в агар по отношению к бактериям Грам+ (*S.aureus*, *B.subtilis*) и Грамм – (*E.coli*).

Схема 1.18

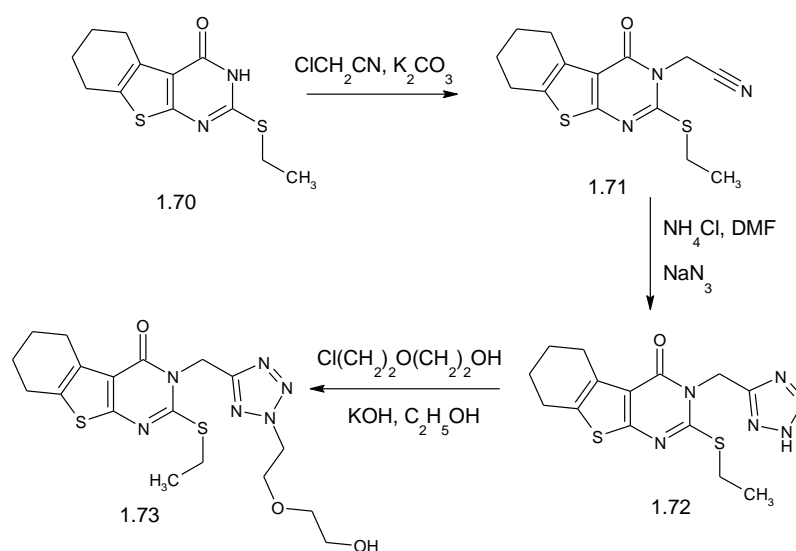


В качестве стандартного референтного препарата был использован ампициллин [26]. Противогрибковую активность **1.69** авторы изучали по отношению к *A. niger*, *C. albicans*, *C. neoformans*. синтезированные соединения, содержащие электроно-акцепторные группы в бензеновом цикле альдегида, проявляют лучшую антибактериальную активность по сравнению с соединениями, имеющими электронодонорные заместители.

Еще одной публикацией посвященной разработке противомикробных средств является работа по исследованию синтеза и исследованию 2-меркаптотиено[2,3-d]пиримидинов [27], синтез, которые осуществляли согласно схем 1.19 и 1.20.

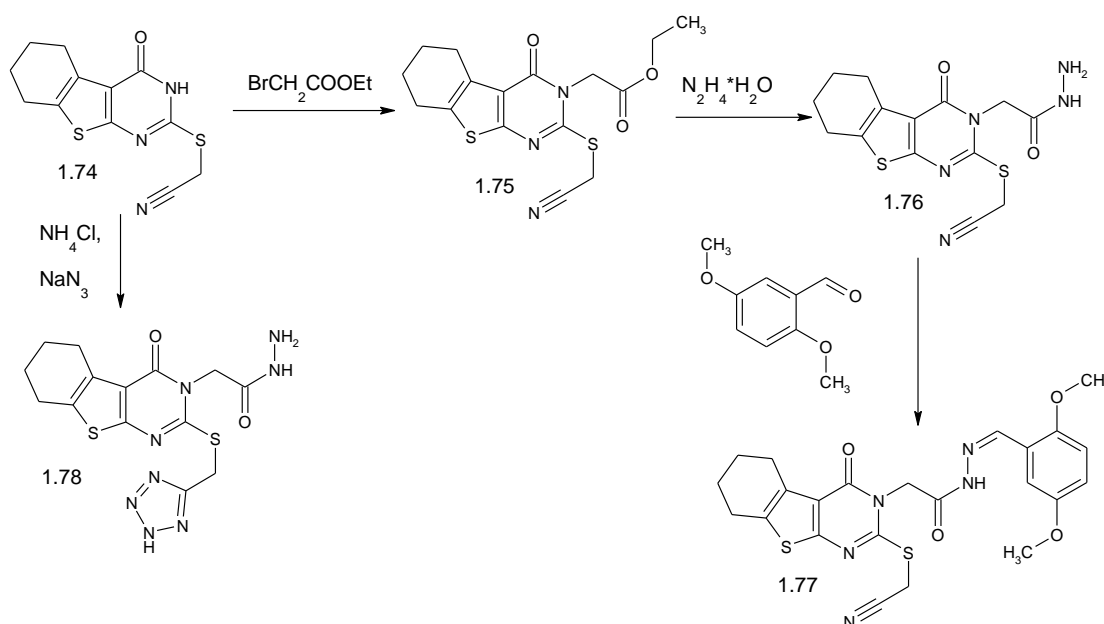
Кращий виявлена протигрибкова активність проти *Aspergillus niger* сполуками **1.71**, **1.73**, **1.75**, **1.77**. Сполуки **1.71**, **1.73**, **1.75**, **1.77** показали сильну протигрибкову активність проти *Candida albicans*. Загалом, деякі з сполуки виявляли відносно подібну активність з значення зони затримки росту близькі один до одного. Набольшей оказалась противогрибковая активность по отношению к *Aspergillus niger* для соединений **1.71**, **1.73**, **1.75**, **1.77**. Те же производные показали сильную противогрибковую активность против *Candida albicans*. В общем, некоторые соединения проявляли относительно подобную активность со значением зоны задержки роста близки друг к другу.

Схема 1.19



Крім того, результати також показали, що приєднання диметоксифенільного кільця через арилідин зв'язок з тієнопіримідиною системою призвела до більш висока активність як антимікробна активність арилідину **1.77** був вище, ніж його попередник гідразиду. Крім того, результати також показали, що присоединение диметоксифенільного кольца через арилидиновую связь с тиенопириимидиновой системой привело к повышению антимикробной активности ариледины **1.77** был выше, по сравнению с исходным гидразидом.

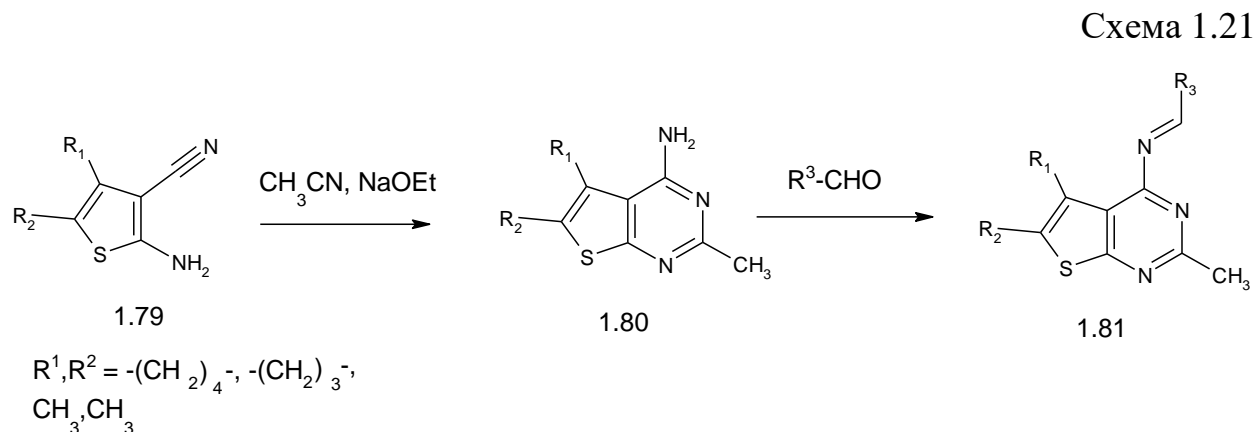
Схема 1.20



Тетразол **1.72** со свободной группой NH показал высокую противогрибковую активность против *Candida albicans*. Это также относится к сравнительной активности свободного NH-тетразола **1.78** к его тиенопириимидиновому предшественнику **1.74**.

Еще одна публикация последних лет посвящена основа Шиффа на основе 4-аминопроизводных позволила выявить соединения, проявившие противомикробную активность по отношению к штаммам *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* [28]. Исходная 4-аминопроизводная **1.80** была получена путем циклизации исходного 2-аминонитрила **1.79** ацетонитрилом.

Свободная аминогруппа в дальнейшем стала хорошим субстратом для конденсации с альдегидами (схема 1.21).



Было установлено, что наиболее активными соединениями этого ряда являются вещества **1.81** с последующими заместителями в арилиденовой части $\text{R}^3 = p\text{-ClPh}, 4\text{-N}(\text{Et})_2\text{Ph}, 3\text{-тиенил}$. Причем подавляющее количество этих соединений содержит приконденсированный циклопентановый фрагмент $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-$.

Выводы к разделу I

1. Проведен анализ современных ключевых данных литературы о подходах к синтезу тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов, при этом особое внимание уделено соединениям содержащим тиогруппу в положении 2 гетероциклической системы и показано, что для подобных соединений характерна противомикробная, противораковая и возможна противовирусная активнсоть;

2. Анализ данных литературы указал на новизну и перспективность 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов в качестве объектов для изучения противомикробной активности.

РАЗДЕЛ II

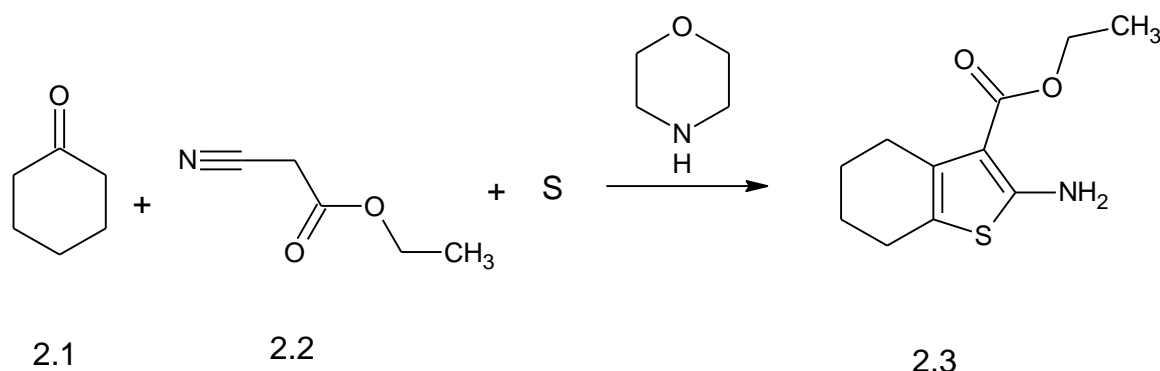
КОНСТРУИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 2-(АЛКИЛТИО)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНОВ

2.1. Синтез 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онон

Существует много методов получения тиено[2,3-d]пиримидин-2-тинового ядра на основе 2-аминотиофен-3-карбоксилатов, которые были широко рассмотрены в обзорной части нашей работы. Из них без сомнения наше внимание привлек метод основанный на взаимодействии исходных, доступных для синтеза по реакции Гевальда производных 2-аминотиофенов с изотиоцианатами.

Исходный этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилат получали по реакции циклогексанона с этиловым эфиром цианкусусной кислоты и элементарной серой в присутствии морфолина в качестве катализатора в среде этилового спирта (Схема 2.1).

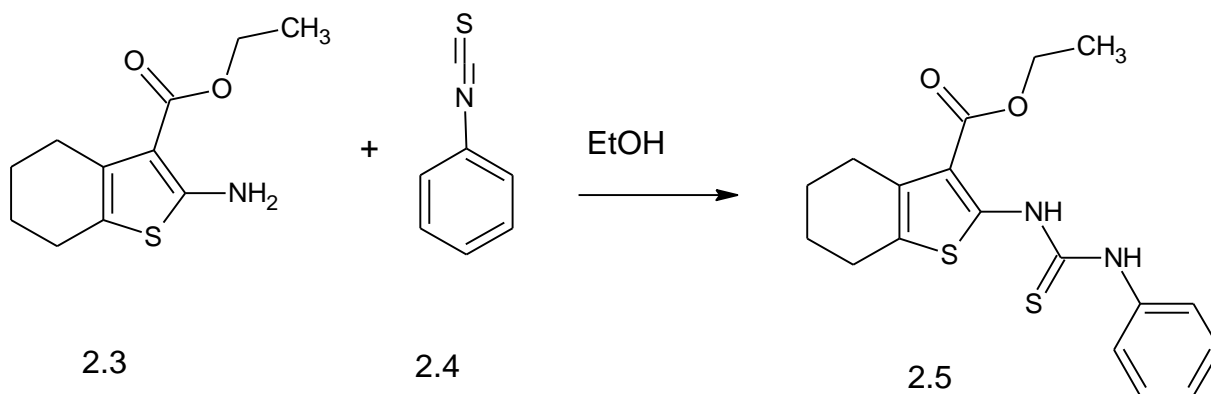
Схема 2.1



Характеристики полученного продукта соответствуют описанным ранее.

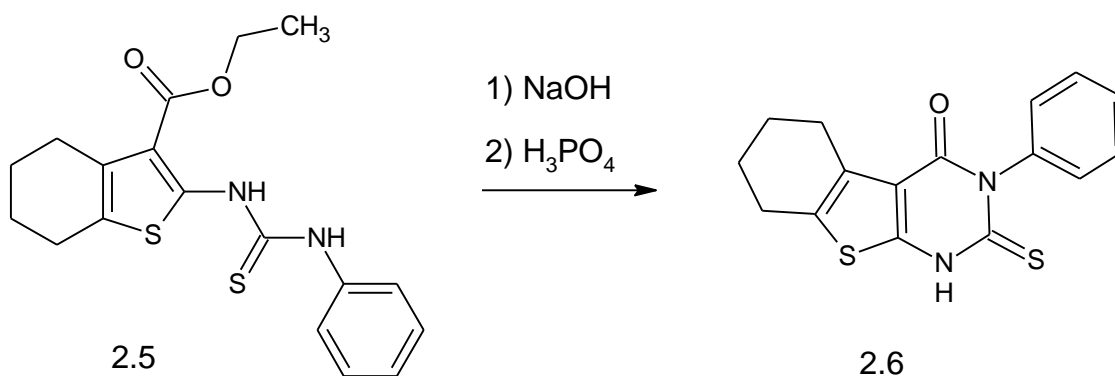
В дальнейшем полученный промежуточный продукт **2.3** вводили в реакцию с фенилизотиоцианатом. Реакция легко приходит в среде этилового спирта и дает возможность с высоким выходом получить несимметричную тиомочевину **2.5** с высоким выходом (Схема 2.2).

Схема 2.2



Дальнейший синтез 3-фенил-2-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримдин-4(1H)-она осуществляли путем нагревания тиомочевины **2.5** со щелочью в спиртовой среде (схема 2.3).

Схема 2.3

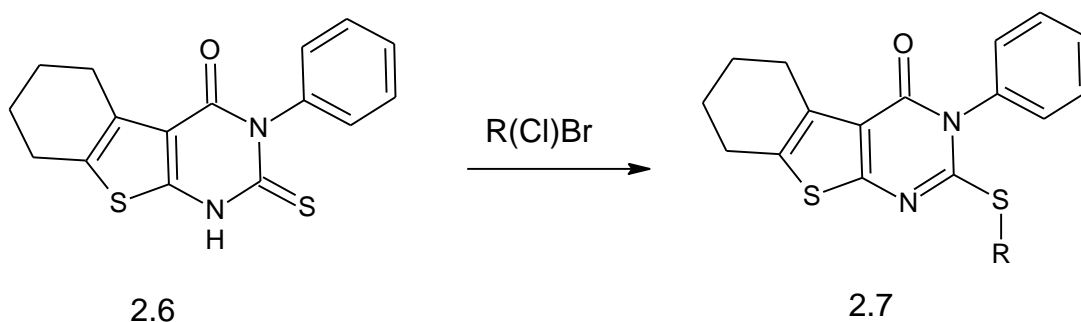


После проведения циклизации продукт, который формировался в виде натриевой соли по тиольной группе выделяли в виде тиона путем подкисления ортофосфорной кислотой. Полученный продукт **2.6** формировался в виде осадка белых кристаллов. Выделение продукта **2.6** проводили методом

фильтрации под вакуумом. Продукт высушивали при 60°C до постоянной массы.

Дальнейшее получение целевых продуктов проводили методом алкилирования полученного тиона **2.6** разнообразными алкил галогенидами с использованием триэтиламина в эквимолярном количестве для катализа взаимодействия (схема 2.4).

Схема 2.4



2.2. Подтверждение строения 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов

Структуру полученных соединений подтверждали данными спектроскопии ^1H ЯМР и данными элементного анализа на азот.

В спектрах ^1H ЯМР соединений **2.7** наблюдаются сигналы метиленовых протонов в виде двух групп сигналов 1,74 – 1,79 (м, 4H, 2CH₂) и 2,70- 2,79 (м, 4H, 2 CH₂) также наблюдаются сигналы ароматических протонов фенильного заместителя в области 7,37 – 7,60 м.д., которые часто перекрываются с сигналами ароматических протонов заместителей при тиогруппе. В тоже время для соединения **2.7.1** наблюдаются сигналы протонов этильного заместителя 1,22 (т, 3H, CH₃) и 3,03 (кв, 2H, CH₂).

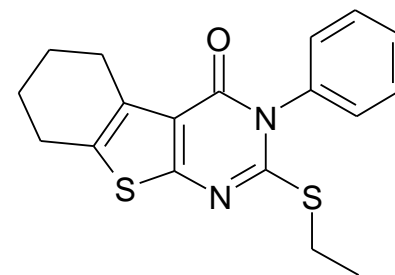


Рис. 2.1. спектр ^1H ЯМР 2-(этилтио)-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она **2.7.1**

Для большинства соединений, представленных в нашей работе характерным является наличие метиленовых групп при атоме серы, которые проявляются в виде четкого синглета. Так для бензильных производных **2.7.4** и **2.7.5** эти сигналы наблюдаются в диапазоне 4,31 – 4,32 м.д. а для более электронноакцепторных заместителей, как например в случае **2.7.2** этот сигнал смещен до 4.70. м.д. Для производных тиоуксусной кислоты амида **2.7.3** и эфира **2.7.6** сигналы метиленовых протонов находятся при 3,88 – 3,91 м.д. При

этом положение этого сигнала легко можно отличить от сигнала бензиламидного протона 4,20 (д, 2H, CH₂) по мультиплетности за счет расщепления сигнала метиленовой группы бензильного фрагмента амидным протоном на дублет. На рисунке 2.2 приведен спектр соединения **2.7.6** в качестве типичного для данной группы соединений.

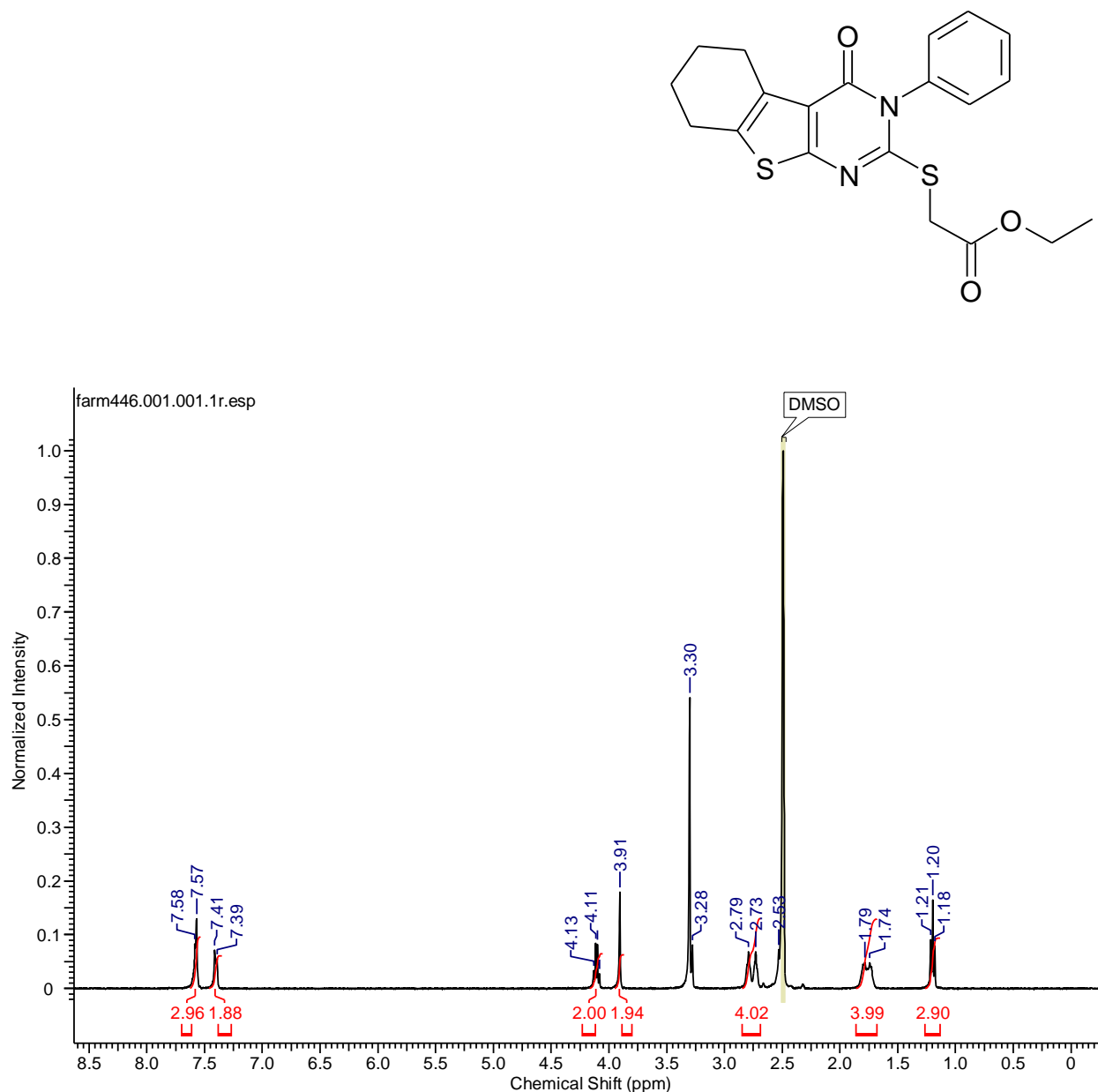
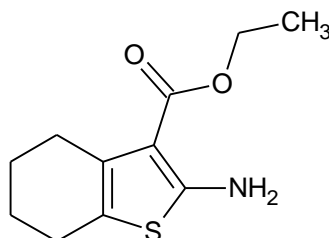


Рис. 2.2. спектр ¹H ЯМР этил [(4-оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)тио]ацетата (2.7.6)

2.3. Экспериментальная часть

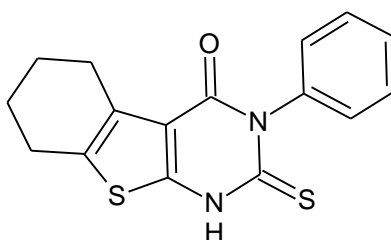
Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. Спектры ^1H ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance DRX 500 при 500 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , Элементный анализ проводили по методу определения азота методом минерализации.

Методика получения этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилата 2.3



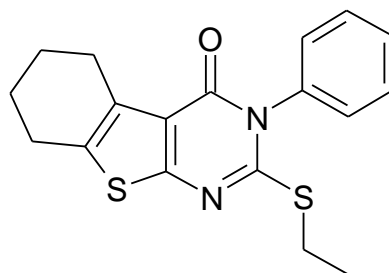
В колбе смешивают 10 мл циклогексанона (0,965 моль) 3,08 г серы (0,965 моль) 10,3 мл этил цианоацетата (0,965 моль) 20 мл этанола и 10 мл морфолина смесь перемешивают при 50°C до расоврения серы и потом дополнительно 1 час. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают спиртом. Белые кристаллы. Т.пл. 115-116°C.

3-Фенил-2-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-он 2.6



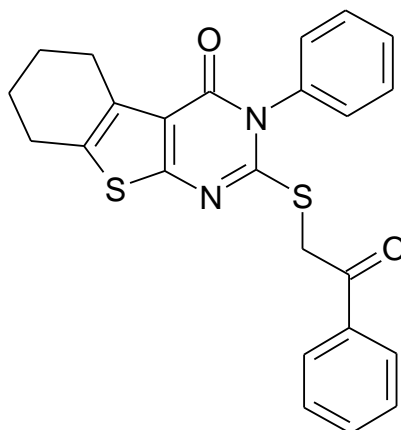
К 3 граммам (0,0133 моль) этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилата 2.3 в 30 мл этанола прибавляли 1,8 мл (0,0133 моль) фенилизотиоцианата и смесь кипятили 3 час. Осадок, который образовался после охлаждения отфильтровывали и промывали водным спиртом. Выход 3,4 грамма. К 3,4 грамма (0,0094 моль) тиомочевины 2.5 прибавляли 1,13 грамма натрия гидроксида в 50 мл этанола и смесь нагревали до образования раствора и потом дополнительно 2 часа. После охлаждения реакцию смесь подкисляли 3,5 мл ортофосфорной кислоты и осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 2,5 грамма.

2-(Этилтио)-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (2.7.1)



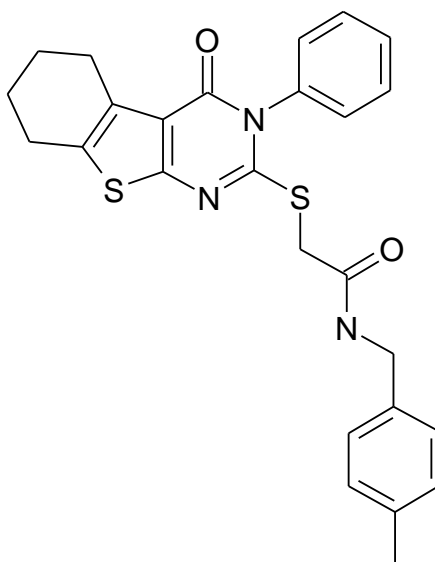
Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 199-200°C. ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,22 (т, 3H, CH₃), 1,79 (м, 4H, 2CH₂), 2,76 (м, 4H, 2 CH₂), 3,03 (кв, 2H, CH₂), 7,37 (м, 2H, ArH), 7,53 (м, 3H, ArH). Анализ расч. для C₁₈H₁₈N₂OS₂ (342,48): N, 8,18. Найд.: N, 8,23.

2-[(2-Оксо-2-фенилэтил)тио]-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (2.7.2)



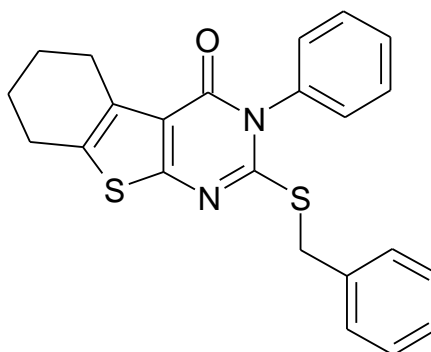
Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 240-241 °С. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,74 (м, 4H, 2CH₂), 2,70 (м, 4H, 2 CH₂), 4,70 (с, 2H, CH₂), 7,43 (м, 2H, ArH), 7,53-7,68 (м, 6H, ArH), 8,01 (д, 2H, ArH). Анализ расч. для C₂₄H₂₀N₂O₂S₂ (432,57): N, 6,48. Найд.: N, 6,57.

N-(4-Метилбензил)-2-[(4-оксо-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)тио]ацетамид (2.7.3)



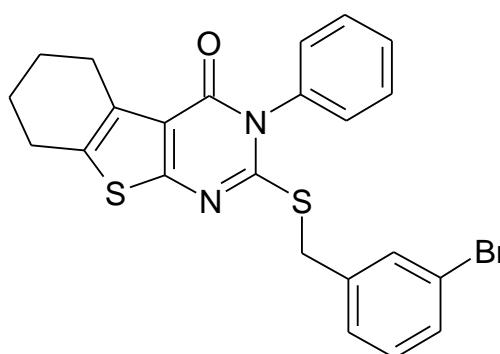
Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. > 250 °С. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,78 (м, 4H, 2CH₂), 2,78 (м, 4H, 2 CH₂), 3,88 (с, 2H, CH₂), 4,20 (д, 2H, CH₂), 7,09-7,12 (м, 4H, ArH), 7,41 (м, 2H, ArH), 7,55-7,59 (м, 3H, ArH), 8,61 (уш т, 1H, NH). Анализ расч. для C₂₆H₂₅N₃O₂S₂ (475,64): N, 8,83. Найд.: N, 8,87.

2-(Бензилтио)-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (2.7.4)



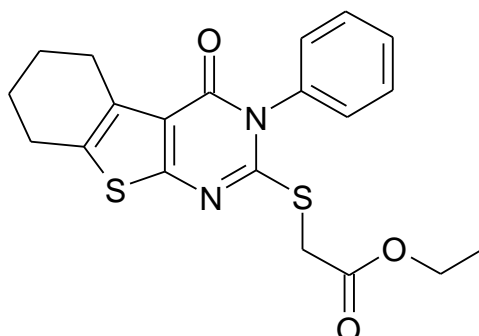
Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 197-198°C. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,76 (м, 4H, 2CH₂), 2,76 (м, 4H, 2 CH₂), 4,32 (с, 2H, CH₂), 7,20-7,30 (м, 3H, ArH), 7,32 -7,40 (м, 4H, ArH), 7,48-7,56 (м, 3H, ArH). Анализ расч. для C₂₃H₂₀N₂OS₂ (404,56): N, 6,92. Найд.: N, 6,95.

2-(3-Бромбензилтио)-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (2.7.5)



Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 170-171°C. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,78 (м, 4H, 2CH₂), 2,78 (м, 4H, 2 CH₂), 4,31 (с, 2H, CH₂), 7,24 (т, 1H, ArH), 7,33-7,45 (м, 4H, ArH), 7,49 -7,57 (м, 3H, ArH), 7,60 (м, 1H, ArH). Анализ расч. для C₂₃H₁₉BrN₂OS₂ (483,45): N, 5,79. Найд.: N, 5,84.

Этил [(4-оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)тио]ацетат (2.7.6)



Вихід: 71 %, білий порошок. Т пл. 216-217°C. ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 1,20 (т, 3H, CH₃), 1,79 (м, 4H, 2CH₂), 2,76 (м, 4H, 2 CH₂), 3,91 (с, 2H, CH₂), 4,12 (кв, 2H, CH₂), 7,40 (м, 2H, ArH), 7,57 (м, 3H, ArH). Анализ расч. для C₂₀H₂₀N₂O₃S₂ (400,52): N, 6,99. Найд.: N, 7,07.

Выводы к разделу II

1. Подобраны условия синтеза исходного 3-фенил-2-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-она путем взаимодействия доступного по реакции Гевальда этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилата с фенилизотиоцианатом;

2. Осуществлён синтез и доказательство строения методами спектроскопии ЯМР и элементного анализа целевых 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-онов.

РАЗДЕЛ III

ПРОГНИЗИРОВАНИЕ БИЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2-(АЛКИЛТИО)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНОВ

3.1. Прогнозирование противовоспалительной активности

Воспалительный процесс сопровождается многие патологические состояния и является естественным ответом на повреждение тканей по действием физических или инфекционных факторов. В некоторых случаях воспалительный процесс может выходить из под контроля, например в случае раковых заболеваний, астмы или диабета 2 типа [29]. Воспаление сопровождается болью, отеком, нарушением функции воспаленных органов. Для лечения воспалительных процессов как в качестве монотерапии, так и в комплексных схемах используются анальгетики. Причём предпочтение отдается именно группе НПВС. При этом ЦОГ-2 ингибиторы занимают одну из важных ролей в данных терапевтических схемах. Роль данного фермента в организме состоит в превращении арахидоновой кислоты в простагландины, играющие ключевую роль в воспалительном процессе [30]. В то время как ЦОГ-1 ответственно за регуляцию целого ряда процессов включая агрегацию тромбоцитов, расширение почечной афферентной артериолы, защиту слизистой оболочки желудка [31]. ЦОГ-2 в отличие от своей изформы является индуцируемым ферментом и его уровень повышается при воспалительных процессах. Ингибиторы ЦОГ (НПВС) имеют ряд побочных эффектов таких как возможный бронхоспазм, головная боль, нарушения функций почек угнетение функции костного мозга и др. [32,33,34]. Принимая во внимание важность этой группы препаратов, которая несмотря на побочные эффекты используется в терапии многих заболеваний мы решили что моделирование связывания полученных нами соединений с активным сайтом циклооксигеназы 2 может быть шагом к рациональному поиску новых классов НПВС.

Для моделирования связывания полученных соединений **2.7.1** – **2.7.6** с циклооксигеназой 2 нами был использован метод молекулярного докинга с применением программного пакета Autodock Vina.

Для докинговых исследований был использован ряд 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов **2.7**, а именно с этильным, бензильным, этил ацетатным и 4-метилбензилацетаминным заместителями при атоме серы и фенильным кольцом в положении 3 тиено[2,3-d]пиримидина. По результатам докинговых исследований по сравнению с Ибупрофеном, исследуемые соединения показали худшие параметры связывания с активным сайтом фермента.

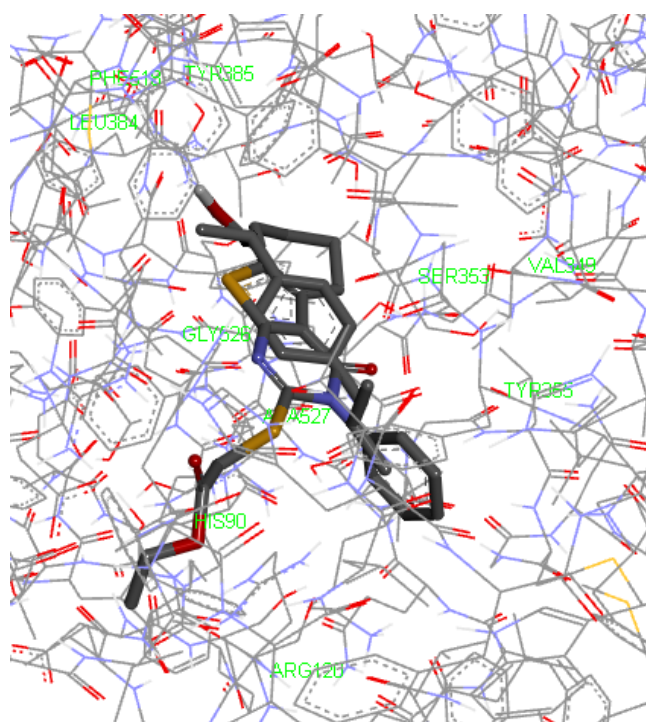
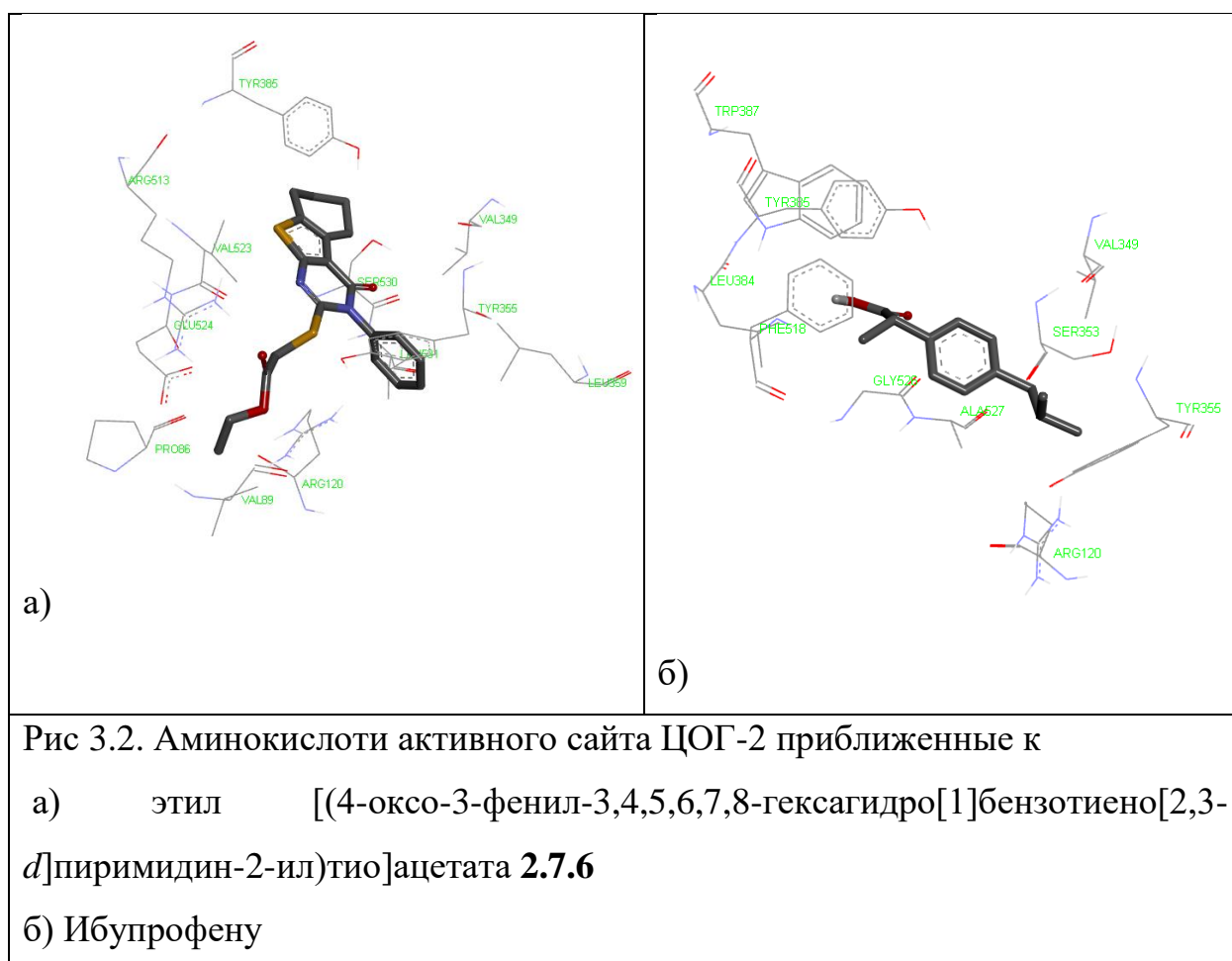


Рис. 3.1. Совместное расположение молекулы Ибупрофена и этил [(4-оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)тио]ацетата **2.7.6** в активном сайте ЦОГ-2

Наилучшие параметры связывания с возможностью вхождения в активный сайт были характерны только для этил ацетатным заместителем **2.7.6** положении 2 тиенопиримидинового фрагмента (рис. 2.3.). Интересно то,

что даже наличие меньшего по размеру этильного заместителя не способствует эффективному размещению в активном сайте.



Таким образом в рамках сравнительного анализа показано, что этил [(4-оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)тио]ацетат **2.7.6** способен взаимодействовать со следующим набором аминокислот ЦОГ-2 **VAL89, ARG120, VAL349, TYR355, LEU359, TYR385, ARG513, VAL523, GLU524, SER530, LEU531**, в тоже время Ибупрофен взаимодействует с **ARG120, VAL349, SER353, TYR355, LEU384, TYR385, TRP387, PHE518, GLY526, ALA527** (жирным выделены аминокислоты общие для Ибупрофена и соединения **2.7.6**). При этом задействованы часть ключевых общих для многих ЦОГ-2 ингибиторов аминокислот активного сайта.

Таблица 2.1. Аминокислоты активного сайта ЦОГ-2 вступающие во взаимодействие с соединением **2.7.6** и Ибупрофеном

Взаимодействие с аминокислотами активного сайта ЦОГ-2	
Этил [(4-оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)тио]ацетат 2.7.6	Ибупрофен
PRO86 VAL89 ARG120 VAL349 TYR355 LEU359 TYR385 ARG513 VAL523 GLU524 SER530 LEU531	ARG120 VAL349 SER353 TYR355 LEU384 TYR385 TRP387 PHE518 GLY526 ALA527

По результатам докинговых исследований 5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов с тиозаместителями в положении 2 базовой гетероциклической системы установлено, что наличие этил тиоацетатного заместителя наиболее способствует вхождению к активному сайту циклооксигеназы-2 и при этом положение лиганда весьма похоже на известное противовоспалительное средство Ибупрофена.

3.2. Прогнозирование противобактериальной активности

Известно, что бактериальные заболевания могут нести как самостоятельную опасность для жизни пациента, так и выступать в виде вторичного фактора, который осложняет течение основной патологии. Могут возникать постоперационные заражения и при этом одной из наиболее опасных бактерий является Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*).

Данная бактерия находится в числе тех, которые легко формируют устойчивость к антибиотикам [35-40].

На данном этапе развития установлено немало мишеней для разработки новых антибактериальных средств. Одной из таких мишеней является TrmD - фермент ответственный за правильное считывание аминокислотной последовательности при синтезе белка на стадии его рибосомальной сборки. Расшифровка данных этого фермента для синегнойной палочки дала новые возможности для оценки потенциала противомикробной активности методами молекулярного докинга [41].

Результаты расчетов показывают, что несмотря на невысокое родство 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов к активному сайту фермента алкилирование производные имели параметры связывания лучше исходного 2-тиоксо производного.

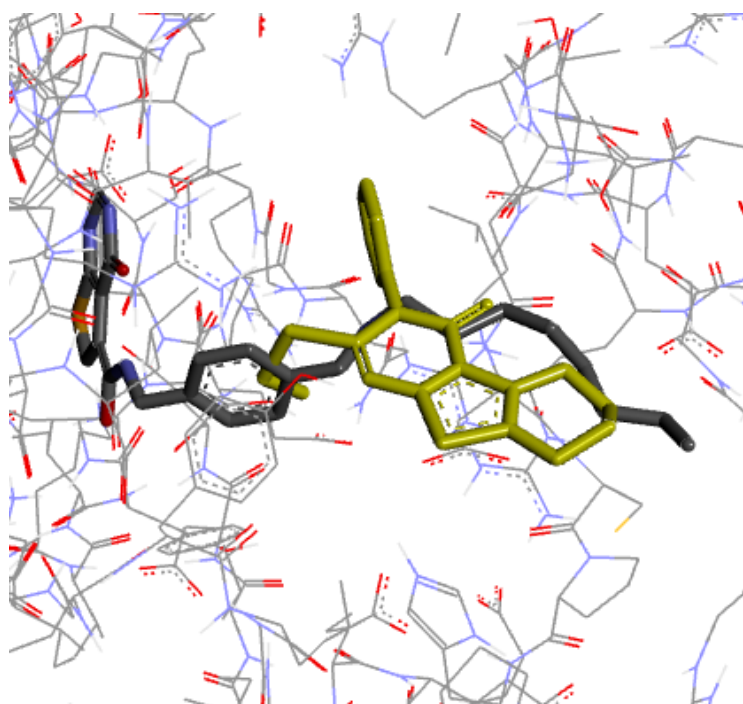


Рис. 3.3. Совместное расположение молекулы ингибитора и 2-(этилтио)-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она (желтый) **2.7.1** в активном сайте TrmD

Причем в независимости от длины алкильного радикала при атоме серфура и его объема в конформация приданных для связывания с аминокислотами активного сайта соединения, которые меньше длины чем

нативный лиганд предпочтительно блокируют ту часть сайта связывания, которая имеет сродство к липофильной части ингибиторов.

По результатам сравнительных докинговых исследований 5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онон имеющих тиокс группы в положении 2 из 2-алкитио производным установлено, что вероятность противомикробной действия за счет ингибирования бактериальных TrmD выше для S-алкилпроизводных. Установлена возможность связывания по аминокислотам активного сайта именно для аликированных производных, в то время как тиоксосоединение очевидно не является выгодным лигандом.

3.3. Экспериментальная часть

Докинговые исследования проводились с помощью Autodock Vina. Были проведены моделирование докингов для гибких лигандов и жестких моделей белка. Кристаллографические данные для ЦОГ-2 были получены из онлайн банка белков Protein Data Bank (PDBID 1CX2) (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Данные по связыванию референс лиганда Ибипрофена были получены методом редокинга с использованием аналогичных параметров для исследуемых соединений. 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. По результатам докинговых исследований 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онон установлено, что наличие этил тиоацетатного заместителя наиболее способствует вхождению в активный сайт циклооксигеназы-2;

2. Установлена возможность связывания по аминокислотам активного сайта именно для 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов, в то время как тиоксосоединение очевидно не является выгодным лигандом.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Обзор литературы на основании публикаций последних лет, показал новизну и перспективность 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов в качестве объектов для изучения их фармакологической активности.

2. На основе анализа данных литературы разработана рациональная синтетическая схема получения целевых 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов с фенильным заместителем в положении 3;

3. На основе синтетически доступного по реакции Гевальда этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксилата осуществлен синтез целевых 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов;

4. Методом молекулярного докинга проведенные исследования противосопалительной и противомикробной активности целевых соединений показали, что все они могут связываться с липофильным доменом активной части TmD, а также установлено, что наличие этил тиацетатного заместителя у 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов наиболее способствует вхождению в активный сайт циклооксигеназы-2.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amr A. E., Mohamed A. M., Mohamed S. F., Abdel- Hafez N. A., Hammam A. G. Synthesis and anticancer activities of new pyridine, pyran, and pyrimidine derivatives fused with nitrobenzosubetrone moiety. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14(16). P. 5481 – 5488.
2. Amr A.E., Hegab M.I., Ibrahim A.A., Abdulla M.M. Synthesis and reactions of some fused oxazinone, pyrimidinone, thiopyrimidnone and triazinone derivatives with thiophene ring as analgesic, anticonvulsant and antiparkinsonian agents. *Monatsh. Chem.* 2003. Vol.134. P. 1395 – 1409.
3. Hassan N.A., Hegab M.I., Rashad A.E., Fahmy A.A., Abdel-Megeid F.M. Synthesis and antimicrobial activity of some cyclic and acyclic nucleosides of thieno[2,3-d]pyrimidines. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2007. Vol. 26(4). P. 379 – 390.
4. Vlasov S. V., Vlasova O. D., Severina H. I., Krolenko K. Y., Borysov O.V., Abu Sharkh A. I. M., Vlasov V. S., Georgiyants V. A. Design, Synthesis and In Vitro Antimicrobial Activity of 6-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3,5-dimethyl-4-oxo-2-thio-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidines. *Sci. Pharm.* 2021. Vol. 89(4). 49.
5. Rashad A.E., Ali M.A. Synthesis and antiviral screening of some thieno[2,3-d]pyrimidine nucleosides. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2006. Vol.25(1). P. 17 – 28.
6. Gewalt K., Schinke E. Böttcher H. 2-Aminothiophene aus methylenaktiven nitrilen, carbonylverbindungen und schwefel. *Chem. Ber.* 1966. Vol. 99. P. 94-100.
7. Abu-Hashem A. A., Abu-Zied K. M., El-Shehry M. F. Synthetic utility of bifunctional thiophene derivatives and antimicrobial evaluation of the newly Synthesized agents. *Monatsh. Chem.* 2011. Vol. 142. P. 539–545.
8. Hamed A. A., Zeid I. F., El-Ganzory H., Abdel-Aal M. T. Synthesis and structure of some thienopyrimidine derivatives. *Monatsh. Chem.* 2008. Vol. 139. P. 809 – 820.

9. Habib, N. S.; Soliman, R.; El-Tombary, A. A.; El-Hawash, S. A. and Shaaban, O. G. Synthesis and biological evaluation of novel series of thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives as anticancer and antimicrobial agents. *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22. P. 3289 – 3308.
10. Rizk, O. H.; Shaaban, O. G. and El-Ashmawy, I. M. Design, synthesis and biological evaluation of some novel thienopyrimidines and fused thienopyrimidines as anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. P. 85 – 93.
11. Oganisyan A. Sh., Noravyan, A. S. Derivatives of condensed thienopyrimidines. Synthesis of substituted pyrano(thiopyrano)[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidines. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1998. Vol. 34. P. 1181 – 1184.
12. Santagati M., Modica M., Santagati A., Russo F., Spampinato S. Synthesis of aminothienopyrimidine and thienotriazolopyrimidine derivatives as potential anticonvulsant agents. *Pharmazie.* 1996. Vol. 51(1). P. 7 – 11.
13. Kumar Biswas B., Soo Shin J., Malpani Y.R., Hwang D., Jung E., Bong Han S., Vishakantegowda A.G., Jung Y.S. Enteroviral replication inhibition by N-Alkyl triazolopyrimidinone derivatives through a non-capsid binding mode. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 64. 128673.
14. Mayor S. Zika infection in pregnancy is linked to range of fetal abnormalities, data indicate. *BMJ.* 2016 Vol. 352. i1362.
15. Govero J., Esakky P., Scheaffer S.M., Fernandez E., Drury A., Platt D.J., Gorman M.J., Richner J.M., Caine E.A., Salazar V., Moley K.H., Diamond M.S. Zika virus infection damages the testes in mice. *Nature.* 2016. Vol. 540(7633). P. 438 – 442.
16. Miner J. J., Diamond M. S. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. *Cell Host Microbe.* 2017. Vol. 21(2). P. 134 – 142.
17. Mirza M.U., Alanko I., Vanmeert M., Muzzarelli K.M., Salo-Ahen O.M.H., Abdullah I., Kovari I.A., Claes S., De Jonghe S., Schols D., Schinazi R.F., Kovari L.C., Trant J.F., Ahmad S., Froeyen M. The discovery of Zika virus NS2B-

NS3 inhibitors with antiviral activity via an integrated virtual screening approach. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022. Vol. 175. 106220.

18. Abdel-Motaal M., Alanzy A.L., Asem M. Synthesis and in vitro Anticancer Activity of Novel Heterocycles Utilizing Thiophene Incorporated Thioureido Substituent as Precursors. *Acta. Chim. Slov.* 2020. Vol. 67(2). P. 560-569.

19. Lahsasni S., Al-Hemyari D. A. M., Ghabbour H. A., Mabkhoot Y. N., Aleanizy F. S., Alothman A. A., Almarhoon Z. M. Synthesis, Characterization, and Antibacterial and Anti-Inflammatory Activities of New Pyrimidine and Thiophene Derivatives. *Hindawi J. Chem.* 2018. Vol. 2018. Article ID 8536063

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. Preparation of heterocyclic compounds ROR-gamma modulators. Міжнар. пат. WO2017087608. МПК C07D239/88; C07D401/06; C07D495/04; C07D217/04; C07D405/12; C07D401/14; C07D217/16; C07D217/24; C07D401/12; C07D471/04; C07D231/56; C07D401/04. Заявл. 20.11.2015. Опубл. 26.05.2017.

24. Hossain M. I., Bhuiyan M. M. H. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Thieno and Furopyrimidine Derivatives. *J. Sci. Res.* 2009. Vol. 1(1). P. 317-325.

25. Badiger N. P., Gaonkar S. L., Shetty N. S. Synthesis of some new thienopyrimidines and triazole fused thienopyrimidines and their antimicrobial activities. *Internat. J. Chem. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 6 (1). P. 58 – 62.

26. Ramamurthy S., Jayachandran E. Synthesis and characterization of some new 2-methyl-3-n-substituted imino - 5, 6-tetramethylene thieno [2,3-d]-pyrimidin(3H)-4-ones for anti-bacterial and antifungal screening. *Hygeia J. D. Med.* 2015. Vol. 7(1). P. 38 – 45.

27. El-Sayed W.A., Ali O.M., Zyada R.A., Mohamed A.A., Abdel-Rahman A.A. Synthesis and antimicrobial activity of new substituted thienopyrimidines, their tetrazolyl and sugar derivatives. *Acta Pol Pharm.* 2012. Vol. 69(3). P. 439 – 447.

28. Naresh K., Rajeshwar Y., Jayaveera K. N. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New 4{[(Aryl)Methylene]amino}-2-Methyl-5,6-substituted Thieno[2,3-d]pyrimidines. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 3(3). P. 1981 – 1988.

29. Leláková V., Šmejkal K., Jakubczyk K., et al. Parallel in vitro and in silico investigations into anti-inflammatory effects of non-prenylated stilbenoids. *Food Chem.* 2019. Vol. 285. P. 431 – 440.

30. Ahmed EM, Kassab AE, El-Malah AA, Hassan MSA. Synthesis and biological evaluation of pyridazinone derivatives as selective COX-2 inhibitors and potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 2019. Vol.171. P. 25 – 37.

31. Adelizzi R.A. COX-1 and COX-2 in health and disease. *J Am Osteopath Assoc.* 1999. Vol.99(11 Suppl). S 7 – 12.

32. Kumar R., Saha N., Purohit P., et al. Cyclic enaminone as new chemotype for selective cyclooxygenase-2 inhibitory, anti-inflammatory, and analgesic activities. *Eur J Med Chem.* 2019. Vol. 182. 111601.

33. Atatreh N, Youssef AM, Ghattas MA, et al. Anti-inflammatory drug approach: synthesis and biological evaluation of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine compounds. *Bioorg Chem.* 2019. Vol. 86. P. 393–400.

34. El-Sayed N.A., Nour M.S., Salem M.A., Arafa R.K. New oxadiazoles with selective-COX-2 and EGFR dual inhibitory activity: design, synthesis, cytotoxicity evaluation and in silico studies. *Eur J Med Chem.* 2019. Vol. 183. 111693.

35. Pang Z., Raudonis R., Glick B.R., Lin T.J., Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019. Vol. 37(1). P.177 – 192.

36. Mohanty S., Baliyarsingh B., Kumar Nayak S. Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A Concise Review [Internet]. Antimicrobial Resistance - A One Health Perspective. *IntechOpen.* 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88706>

37. Ahmed O.B. Detection of Antibiotic Resistance Genes in *Pseudomonas aeruginosa* by Whole Genome Sequencing. *Infect Drug Resist.* 2022. Vol. 15. P. 6703 – 6709.

38. Roulová N., Mot'ková P., Brožková I., Pejchalová M. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospital wastewater in the Czech Republic. *J. Water Health.* 2022. Vol.20 (4). P. 692 – 701.

39. Qin S., Xiao W., Zhou C. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Sig Transduct Target Ther.* 2022. Vol. 7. 199.

40. Ruiz-Garbajosa P., Cantón R. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Rev Esp Quimioter.* 2017. Vol. 30 Suppl 1. P. 8-12.

41. Zhong W., Pasunooti K.K., Balamkundu S. et al. Thienopyrimidinone Derivatives That Inhibit Bacterial tRNA (Guanine37-N¹)-Methyltransferase (TrmD) by Restructuring the Active Site with a Tyrosine-Flipping Mechanism. *J. Med. Chem.* 2019. Vol.62(17). P. 7788-7805.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

A large, semi-circular petri dish containing a green agar medium with numerous yellow and orange bacterial colonies of varying sizes. The dish is set against a green background with a white circular area containing text. In the top right corner, there are two circular logos: the top one is the emblem of the National University of Pharmacy (NUPH) and the bottom one is the emblem of the Institute of Microbiology and Immunology (IMI).

Науково-практична міжнародна
дистанційна конференція

**МІКРОБІОЛОГІЧНІ
ТА ІМУНОЛОГІЧНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ В
СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ**

24 березня 2023 р.,
м. Харків, Україна

**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. Владимірова І.М., проф. Філімонова Н.І., доц. Кошова О.Ю.

Конференція внесена до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться 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) / – Х. : 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 ПОДОРІЖНИКА 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
<i>Антибіотикорезистентність мікроорганізмів та шляхи її подолання</i>	
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. ¹ , Балко О.І. ¹ , Войцеховський В.Г. ² , 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

**ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ 2-(АЛКІЛТІО)-5,6,7,8-
ТЕТРАГІДРО[1]БЕНЗОТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-4(3*H*)-ОНІВ ДЛЯ
ПОДОЛАННЯ АНТИБІОТКИРИСЕТЕНТНОСТІ**

Аамід Р., Власов С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

pharmchem.vlasov@gail.com

Вступ (актуальність). Багато синтетично доступних тієно[2,3-*d*]піримідинів проявляють різноманітну та яскраво виражену біологічну активність. Такі похідних були синтезовані і проявили себе як протиракові, знеболювальні, протимікробні та противірусні засоби. Останні часом збільшилась кількість публікацій, які вказують на можливість застосування тієно[2,3-*d*]піримідину у якості привілейованого скафолду для розробки інгібіторів бактеріальних TrmD. При блокуванні цього ферменту у бактерій відбувається +1 зсув рамки зчитування при рибосомальній трансляції на стадії синтезу білків. В експерименті це призводить до унеможливлення синтезу повноцінних білків бактеріальною клітиною і як наслідок сприяє або загибелі або критичному зниженню резистентності до дії відомих антибіотиків. Тому перевірка молекул із тієно[2,3-*d*]піримідинових рядів на здатність бути потенційними інгібіторами цього бактеріального ферменту є однією із перспективних стадій віртуального скринінгу нових речовин із метою подолання резистентності бактерій до існуючих антибіотиків.

Матеріали та методи. Літературний пошук проводили із використанням відкритих джерел мережі Internet. Докінгові дослідження проводили за допомогою Autodock Vina. Були проведені дослідження докінгу для гнучких лігандів і жорстких моделей білку. Кристалографічні дані для комплексу інгібітору з активним сайтом тРНК (гуанін37-*N*¹)-метилтрансферази (EC2.1.1.228; TrmD) (5ZHN) були отримані з Protein Data Bank.

Результати та їх обговорення. Результати розрахунків показують, що не зважаючи на невисоку спорідненість 2-(алкілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів до активного сайту ферменту алкілльвані похідні мать параметри зв'язування кращі за вихідну 2-тіоксо похідну. Причому в незалежності від довжини алкільного радикалу при атомі сульфуру та його об'єму у конформація приданих для зв'язування із амінокислотами активного сайту сполуки, які є меншими за довжиною ніж нативний ліганд переважно блокують ту частину сайту зв'язування яка має спорідненість до ліпофільної частини інгібіторів.

Висновки. За результатами порівняльних докінгових досліджень 5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів які мають

Антибіотикорезистентність мікроорганізмів та шляхи її подолання

тіоксе групи у положенні 2 із 2-алкїлію 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 тіоксосополука 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

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 (гуанін37- N^1)-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

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
 ВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЇ ФАРМАЦІЇ
 КАФЕДРА МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ

№0007

Сертифікат

Цим засвідчується, що

Аамід Р.

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



І.М. Владимірова

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

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

Рашид ААМИД

1. Тема квалификационной работы: «Синтез 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов и прогноз их биологической активности», 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 биологической активности тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов, методам их синтеза и физико-химическим свойствам

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): разработка методик синтеза новых производных 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов; определение физико-химических свойств и прогнозирование противовоспалительной и антимикробной активности полученных соединений

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц 1 , рисунков 5 , схем 25

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 биологически активных производных тиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов, методах их синтеза и их биологических свойств	сентябрь-ноябрь	выполнено
2.	Разработка методик синтеза промежуточных 2-(тио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов, синтез полупродуктов	октябрь-ноябрь	выполнено
3.	Синтез целевых 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов	ноябрь-декабрь	выполнено
4.	Определение физико-химических свойств полученных соединений, доказательство строения синтезированных соединений	ноябрь-январь	выполнено
5.	Прогнозирование противомикробной и противовоспалительной активности целевых гибридов, анализ результатов	январь-февраль	выполнено
6.	Оформление магистерской работы	февраль-апрель	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Рашид ААМИД

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
• по кафедрі фармацевтичної хімії			
Аамід Рашід	Синтез 2-(алкілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів та прогноз їх біологічної активності	Synthesis of 2-(alkylthio)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and prediction of their biological activity	професор Власов С.В. проф. Журавель І.О.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 112442 від « 21 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Аамід Рашід, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Синтез 2-(алкілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів та прогноз їх біологічної активності /Synthesis of 2-(alkylthio)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones and prediction of their biological activity», 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

1%

34%

ОТЗЫВ

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

Рашида ААМИДА

на тему: «Синтез 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов и прогноз их биологической активности».

Актуальность темы. Анализ литературных данных указывает на большое количество современных публикаций посвященных химии тиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов, а также данными о высокой биологической активности для родственных соединений.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Разработаны методики синтеза тиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов, и на основании компьютерного прогноза подтвержден потенциал противомикробной и противовоспалительной активности данных соединений, результаты могут использоваться для разработки лекарств.

Оценка работы. При выполнении работы Рашид ААМИД составил литературный обзор, получил необходимые навыки экспериментальной работы, доказательства строения и прогнозирования фармакологической активности веществ, проявил 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

Рашида ААМИДА

на тему: «Синтез 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов и прогноз их биологической активности»

Актуальность темы. Тиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-оны привлекают внимание как относительно новые системы гетероциклов и еще мало внедрены медицинской практике, и с каждым годом количество публикаций посвященных их фармакологическим исследованиям возрастает.

Теоретический уровень работы. Квалификационная работа имеет высокий теоретический уровень. В работе использованы основы рационального планирования синтеза и прогнозирования активности целевых молекул.

Предложения автора по теме исследования. В работе апробировано получение производных 2-(алкилтио)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов, с потенциалом противомикробной и противовоспалительной активности.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Данные исследований могут быть использованы для создания противомикробных и противовоспалительных лекарств.

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

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

Рецензент _____

проф. Ирина ЖУРАВЕЛЬ

«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 Рашіда ААМІДА, студента факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Синтез 2-(алкілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів та прогноз їх біологічної активності», керівник професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, д.ф.н. Сергій ВЛАСОВ

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Рашіда ААМІДА 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 Рашід ААМІД до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Синтез 2-(алкілтіо)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів та прогноз їх біологічної активності».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Рашід ААМІД 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 Рашід ААМІД допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач(ка) кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ___ » _____ июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

_____ / _____ /