

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «**СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ НІТРОІМІДАЗОЛІВ ТА ВИВЧЕННЯ**
СПЕКТРУ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,10д)-03
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Катерина НЕМАШКАЛО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, д.фарм.н., професор
Людмила СИДОРЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, к.фарм.н., доцент Наталія КОБЗАР

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел та додатку.

У першому розділі узагальнено дані щодо поширення протозойних захворювань у світі та, зокрема, в Україні, їх різноманіття. У другому розділі наведена загальна характеристика антипротозойних засобів з групи 5-нітроїмідазолу та окремих її представників. У третьому розділі систематизовані дані літературних джерел щодо отримання сучасних лікарських засобів з групи нітроїмідазоїв, а також можливих структурних модифікацій 2- (4- та 5-) нітроїмідазолів та вивчення спектру їх біологічної активності.

Основний зміст роботи викладений на 57 сторінках машинописного тексту, що містить 1 таблицю, 1 рисунок, 34 схеми метаболічних та синтетичних перетворень, 74 використаних літературних джерел та додаток.

Ключові слова: нітроїмідазоли, синтез, біологічна активність.

ANNOTATION

The qualification work consists of an introduction, three sections, conclusions, a list of used literary sources, and an appendix.

The first chapter summarizes data on the spread of protozoan diseases in the world and, in particular, in Ukraine, their diversity. The second chapter provides general characteristics of antiprotozoal agents from the 5-nitroimidazole group and its individual representatives. The third chapter systematizes data from literary sources on obtaining modern drugs from the group of nitroimidazoles, as well as possible structural modifications of 2- (4- and 5-) nitroimidazoles and studying the spectrum of their biological activity.

The main content of the work is presented on 57 pages of typewritten text, it includes 1 table, 1 figure, 34 schemes of metabolic and synthetic transformations, 74 used literature sources and appendix.

Key words: nitroimidazoles, synthesis, biological activity.

ЗМІСТ	Стор.
Вступ	4
Розділ І.	
ПРОТОЗОЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	7
Висновки до розділу І	15
Розділ ІІ.	
ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИПРОТОЗОЙНИХ ЗАСОБІВ З	
ГРУПИ 5-НІТРОІМІДАЗОЛУ	16
2.1. Загальна характеристика 5-нітроімідазолів	16
2.2. Метронідазол	21
2.3. Тинідазол	24
2.4. Орнідазол	25
2.5. Секнідазол	27
Висновки до розділу ІІ	28
Розділ ІІІ.	
СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ НІТРОІМІДАЗОЛІВ ТА ВИВЧЕННЯ	
СПЕКТРУ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ	29
3.1. Похідні 2-нітроімідазолу	30
3.2. Похідні 4-нітроімідазолу	41
3.3. Похідні 5-нітроімідазолу	48
Висновки до розділу ІІІ	56
Висновки	57
Список використаних джерел	58
Додаток	64

ВСТУП

Актуальність теми. Протозойні інфекції є серйозною загрозою для глобального здоров'я і мають значний вплив на розвиток країн з низьким та середнім рівнем доходу. Деякі протозої можуть спричиняти серйозні захворювання, такі як малярія, амебіаз, трихомоніаз, лейшманіоз, лямбліоз та інші, що можуть призвести до смерті або тяжких ускладнень.

Основними лікарськими засобами, що широко застосовуються при протозойних інфекційних захворюваннях є похідні 5-нітроімідазолу. Однак застосування 5-нітроімідазолів, таких як метронідазол, у схемах лікування може бути ускладнене розвитком лікарської резистентності. Хоча існуючі 5-нітроімідазоли ефективні проти деяких паразитів, їхній спектр дії обмежений, а також вони мають певні побічні ефекти, що знижує ефективність терапії.

Дослідження нових протипаразитарних засобів може бути вирішальним для контролю та лікування таких інфекцій. Синтез модифікованих нітроімідазолів може допомогти розширити спектр активності, подолати проблему лікарської резистентності, поліпшити фармакокінетичні властивості, зменшити побічні ефекти, покращити терапевтичний індекс і загалом забезпечити ефективнішу терапію.

Ця робота спрямована на те, щоб висвітлити останні синтетичні розробки в області пошуку нових нітроімідазолів для розширення спектру їх біологічної дії.

Метою кваліфікаційної роботи є огляд наукових літературних першоджерел, узагальнення сучасних наукових даних щодо можливих напрямків структурних модифікацій нітроімідазолів, що значно розширює синтетичні можливості даного класу сполук та забезпечує різноманіття прояву біологічної активності, можливість варіювання фармакокінетичних властивостей молекул.

Завдання дослідження. Для досягнення визначеної мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати інформацію щодо поширення протозойних захворювань у світі та, зокрема, в Україні, їх різноманіття, а також засоби протипаразитарної терапії;

- узагальнити інформацію щодо спектру антипаразитарної активності, механізму дії, фармакокінетичних властивостей, розвитку резистентності, побічних ефектів та лікарських взаємодій лікарських засобів з групи 5-нітроімідазолу;

- узагальнити інформацію щодо характеристики окремих представників лікарських засобів з групи 5-нітроімідазолу, які мають широкий спектр протипаразитарної дії та проявляють високу ефективність у боротьбі з протозойними інфекціями;

- здійснити аналіз літературних першоджерел за період 2019-2024 рр. щодо напрямків можливих структурних модифікацій нітроімідазолів для покращення їх ефективності.

- систематизувати та узагальнити дані сучасних наукових розробок щодо вивчення спектру біологічної активності похідних нітроімідазолів.

Об’єкт дослідження. Сучасні нітроімідазоли та їх модифіковані похідні.

Предмет дослідження. Систематизувати та узагальнити дані літературних джерел щодо синтетичних можливостей структурних модифікацій нітроімідазолів та вивчення спектру їх біологічної активності.

Методи дослідження – аналіз літературних першоджерел у мережі Internet. Здійснено електронний аналіз публікацій основних наукометричних баз: Willey, ScienceDirect, Google Scholar, Research Gate, NCBI, PubMed, Web of Science, Scopus. Пошук проводився з використанням різних комбінацій наступних термінів: «синтез нітроімідазолів», «біологічна активність нітроімідазолів», «антипротозойна активність нітроімідазолів». Основна увага приділялась науковим статтям, опублікованим за останні 5 років.

Практичне значення отриманих результатів. Систематизовані та узагальнені дані сучасних наукових публікацій допоможуть хімікам-синтетикам та біологам визначити пріоритетні напрямки структурних

модифікацій нітроімідазолів для розширення спектру їх біологічної активності та покращення фармакокінетичних властивостей.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді тез на XXX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» 17-19 квітня 2024 р. (див. додаток).

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаної літератури, який включає 74 джерела, з яких 22 кирилицею і 52 латиницею, та додатку. Основний зміст роботи викладений на 57 сторінках машинописного тексту, що містить 34 схеми метаболічних та синтетичних перетворень, 1 рисунок і 1 таблицю.

РОЗДІЛ І

ПРОТОЗОЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Протозойні захворювання – це група хвороб, які викликаються одноклітинними мікроорганізмами з царства найпростіших [1]. Ці захворювання є поширеними на планеті та можуть впливати на будь-яку людину. Спектр проявів протозойних інфекцій розширюється від легких випадків хвороб, які не завдають серйозної шкоди для здоров'я (наприклад лямбліоз), і часто можуть завершитися самотійним одужанням, до надзвичайно небезпечних захворювань, які без лікування можуть призвести до летального результату (африканський трипаносомоз, малярія) [2].

У сучасному світі існують серйозні виклики, пов'язані зі змінами клімату, глобалізацією, зростанням міграції та поширенням міжнародного туризму. Паразитарні хвороби стали об'єктом досліджень у зв'язку з цими тенденціями. Умови соціальної нестабільності, збройних конфліктів та природних катастроф можуть призвести до змін у природному біоті та порушенням екологічного балансу. Це може збільшити ризики потенційних епідемій і зашкодити людському здоров'ю.

Наразі відомо приблизно 50 протозоозів, проте найбільш поширені захворювання це амебіаз, лямбліоз, малярія, токсоплазмоз [3]. За даними ВООЗ, щорічно виявляється понад 200 мільйонів випадків малярії, 90% з яких припадає на країни Африканського континенту. У країнах, що розвиваються, 20-70% людей інфіковані дизентерійною амебою, і щороку у 500 000 людей діагностується клінічний лямбліоз.

В Україні зафіксовано кілька видів протозойних інфекцій, серед яких трихомоніаз, лямбліоз, малярія, токсоплазмоз та криптоспоридіоз. У 2021 році кількість випадків захворювання на протозойні кишкові хвороби становила 4 617 [2].

В Україні спостерігається значна поширеність протозойних захворювань, таких як трихомоніаз (близько 250 тис. хворих на рік), лямбліоз (щорічно 30-

40 тис. випадків), токсоплазмоз, криптоспоридіоз та інші [3]. За останні роки відзначається зростання кількості випадків криптоспоридіозу і токсоплазмозу, особливо серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Також реєструються і спорадичні випадки малярії, амебіазу та менш поширених бабезіозу, лейшманіозу, балантидіазу.

Проведений аналіз ситуації показав наявність ряду проблем, пов'язаних із збільшенням випадків захворювань на протозої [3]:

- широке розповсюдження протозойних захворювань у світі та їх значне збільшення пов'язані не лише з унікальними адаптивними можливостями збудників, а й із глобальними змінами у світі. За останні десятиліття збільшилась кількість переміщених людей, тварин, рослин та продуктів харчування, особливо з країн де розповсюджені різні ендемічні паразити.

- збільшення числа нових, раніше невідомих або рецидивуючих небезпечних інфекцій, призводить до виникнення нових проблем як для фахівців, так і для суспільства в цілому, зокрема хвороба Лайма, легіонельоз, ВІЛ/СНІД, ерліхіоз, бабезіоз, геморагічні лихоманки тощо.

- особливості поведінки найпростіших організмів у людини, наприклад, патогенні паразити та непатогенні коменсали, можуть існувати в організмі одночасно. Більшість паразитарних протозойних захворювань мають хронічний характер, без розвитку гострих симптомів, що може ускладнити їх раннє виявлення. Розвиток резистентних до сучасних лікарських засобів патогенів (наприклад, *P. falciparum*) та явище антигенної мімікрії, коли паразити можуть змінювати свою антигенну структуру під час розмноження в організмі, ускладнюють діагностику та лікування протозойних паразитозів через їх високу адаптивність та здатність до змін.

- погіршення екологічної ситуації та великі психоемоційні навантаження можуть сприяти збільшенню поширеності імунодефіцитних станів, що, в свою чергу, може призвести до зростання опортуністичних інфекцій.

- кількість хворих паразитарними захворюваннями, які офіційно реєструються, не відповідає реальній ситуації. Це пояснюється з одного боку, недостатністю знань медичних працівників щодо клініки та діагностики

паразитарних протозойних захворювань. З іншого боку – медичною неграмотністю населення, що викликає пізні звернення до лікаря та невчасну госпіталізацію хворих.

Отже подолання цих проблем вимагає комплексної програми по профілактиці і боротьбі з протозойними захворюваннями.

Один з основних способів профілактики більшості паразитарних захворювань полягає у поширенні та навчанні населення правильній харчовій поведінці, наприклад, у споживанні лише добре вимитих овочів, фруктів, ягід, рослин; у вживанні сертифікованого та правильно термічно обробленого м'яса; а також у дотриманні правил особистої гігієни та обов'язковому митті рук. У зв'язку з тим, що деякі паразити можуть передаватися від домашніх тварин до людини, важливою профілактичною мірою у випадку наявності у вас домашнього улюбленця є дотримання календаря вакцинацій для тварин. Також, для ліквідації природних осередків захворювань, які передаються від диких тварин, важливим запобіжним заходом є поховання тушок відстріляних мисливцями тварин, ретельна термічна обробка м'яса перед вживанням та недопущення годування домашніх тварин сирим м'ясом диких тварин.

Паразитичні захворювання, як підгрупа інфекційних захворювань, мають свої особливості, що пов'язані з унікальними взаємовідносинами між паразитом та організмом-господарем. Паразит використовує тіло свого господаря як джерело їжі та місце для життя, змушуючи організм людини адаптуватися до фізіології паразита для свого власного виживання, розмноження та поширення. Багато паразитів можуть існувати в організмі господаря без істотних симптомів або малосимптомно, проте в будь-якому випадку паразит впливає на організм шляхом механічних пошкоджень, прямого впливу на органи, спричиняє інтоксикацію продуктами обміну.



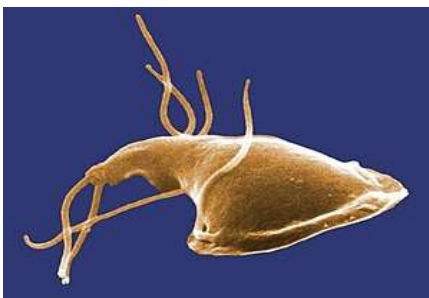
Трихомоніаз [4] – захворювання, спричинене вагінальними трихомонадами (*Trichomonas vaginalis*), може передаватись не лише статевим шляхом, але також через порушення санітарно-гігієнічних норм. Трихомонади

нестійкі до впливу довкілля та швидко гинуть, але при недостатній гігієні можливе зараження і нестатевим шляхом.

Хворіють і чоловіки, і жінки, проте у чоловіків інфекція трихомоніазу зазвичай протікає без симптомів. Якщо трихомоніаз не лікується, це може призвести до запалення придатків яєчок, що може призвести до безпліддя; також можливий перехід хвороби в хронічну форму, яку важко піддається лікуванню.

У багатьох випадках ускладнення лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, зумовлені наявністю невиявленого та невилікуваного трихомоніазу. Збудник цієї хвороби може захоплювати в середину менші мікроорганізми, що ускладнює дію антибактеріальних або противірусних препаратів на них. У зв'язку з цим діагностика та лікування цього захворювання у окремих випадках можуть становити значні труднощі.

Лікування трихомонозу тривале і невчасне самовільне припинення лікування може призвести до рецидиву хвороби та розвитку резистентності. Для лікування використовують секнідазол, який часто комбінують з азитро-міцином та флуконазолом для комплексного лікування статевих захворювань. Сьогодні менш ефективними є тинідазол, метронідазол, німоразол, орнідазол.



Лямбліоз (lambliosis, giardiasis) [2, 5, 6] – є інфекційним захворюванням, яке впливає головним чином на дванадцятипалу та інші відділи тонкої кишки людини через паразитування джгутикових найпростіших – лямблій, у більшості випадків протікає з малозначними симптомами.

Захворювання, яке викликане паразитом *Giardia lamblia* і передається через забруднену питну воду або їжу, зазвичай проявляється діареєю та різними шлунково-кишковими симптомами, при цьому лише у 10% хворих виникають слабо виражені клінічні прояви.

Захворюваність може виникати час від часу, але може носити й характер епідемії через забруднення питної води стічними водами або контакт з гноєм при вирощуванні овочів і фруктів. Часто спостерігається збільшення кількості хворих влітку та восени. Імунітет не забезпечує захист від повторних заражень.

Існує дві основні форми інвазії лямбліями: без клінічних проявів (латентна або лямбліоносійство) та виражений лямбліоз.

Для лікування використовують фуразолідон, ніфурател, метронідазол, орнідазол, тинідазол, альбендазол, німоразол. Лікування захворювання комплексне і має обов'язково включати жовчогінні засоби, замісники жовчі та пробіотики.



Амебіаз (або амебна дизентерія) [5, 6] – інфекційне захворювання, спричинене *Entamoeba histolytica*, яке передається фекально-оральним шляхом. Хвороба характеризується виразковим ураженням товстої кишки з кров'янистою діареєю, можливі також позакишкові прояви в інших органах та може мати хронічний перебіг.

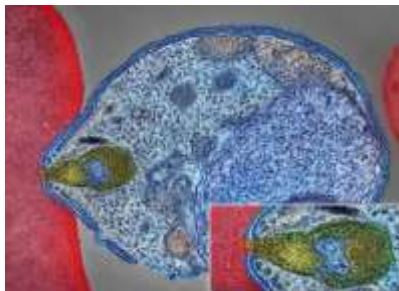
Згідно медичного класифікатора хвороб виділяють: гостру амебну дизентерію, хронічний кишковий амебіаз, амебний недизентерійний коліт, амебому кишечника, амебний абсцес печінки, легенів, головного мозку, шкірний амебіаз, амебну інфекцію іншої локалізації, амебіаз не уточнений.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, існує багато препаратів для лікування амебіазу у дорослих. Проте, деякі з них, такі як йодохінол, паромоміцин, ділоксанид та інші, сьогодні на території України не зареєстровані. У зв'язку з цим, для лікування амебіазу в нашій країні застосовуються такі препарати як метронідазол, тинідазол, орнідазол, ніфурател, хлорохін.



Лейшманіози [5, 6] – це група протозойних хвороб спричинених найпростішими роду *Leishmania* (близько 20 видів), які передаються москітами і поширені у тропічних і субтропічних країнах. Вони можуть вражати людей і тварин, спричиняючи вісцеральний або шкірний лейшманіоз.

В Україні наразі дозволений протилейшманіозний препарат – амфотерицин В, який призначають за відсутності ефекту від препаратів сурми або при тяжкому перебігу. Для лікування вісцерального лейшманіозу рекомендовано використовувати натрію стібоглюконат, меглумін антімонат, пентамідін ізотіонат, паромоміцин, амінозідін. Після проведення клінічних випробувань в Індії запропоновано перший препарат для лікування вісцерального лейшманіозу для прийому всередину – мілтефозін. Ймовірно, він може стати заміником препаратів з 5-валентною сурмою та амфотеріцином В як препарат першої лінії.



Малярія [5, 7] – інфекційне захворювання, спричинене плазмодіями роду *Plasmodium*, зокрема *Plasmodium falciparum*, яке може призвести до смерті – 80-90 % летальних випадків припадає на тропічну малярію, обумовлену укусами малярійних комарів роду *Anopheles*. Хвороба супроводжується гарячкою, ознобом, спленомегалією, гепатомегалією і анемією. Часто має хронічний перебіг та можливість рецидивів.

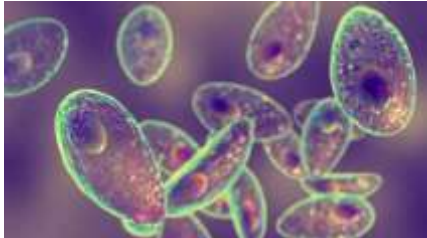
Згідно з рекомендаціями ВООЗ виділяються протималярійні засоби для лікування симптомів малярії, а також для радикального і профілактичного лікування хвороби. Усі наявні препарати поділяють на 3 групи в залежності від впливу на різні стадії розвитку малярійного пламодію:

– гематошизотропні – хлорохін, гідроксихлорохін, мефлохін, хінін, хінідин, амодіахін, галофантрін, люмефантрін, хлорпрогуаніл (бігуанід), піронарідін, сульфадоксин + піріметамін, атовахін (атоваквон) + прогуаніл,

тетрациклін, доксициклін, кліндаміцин, препарати артемізиніну (артеметр, артезунат, дігідроартемізин, артемотіл);

– гістошизотропні – примахін, тафенохін (тафеноквін), піріметамін, прогуаніл і хлорпрогуаніл;

– гамонтотропні – піріметамін, примахін, хінін, хлорохін, гідрооксихлорохін.



Токсоплазмоз [2, 8] – інфекційне захворювання людини і тварин, яке спричиняє протозойний паразит *Toxoplasma gondii*. Попри те, що у більшості людей може відбуватися безсимптомний перебіг, захворювання може бути дуже серйозним для вразливих груп населення, таких як вагітні жінки та люди з імунodefіцитними станами. Захворювання характеризується ураженням нервової системи, міокарда та очей, лімфаденопатією (збільшенням лімфатичних вузлів) і гепатоспленомегалією (збільшенням печінки та селезінки). Хвороба дійсно є дуже актуальною, оскільки вона є однією з ВІЛ-асоційованих хвороб і може призвести до серйозних ускладнень, зокрема енцефаліту, на пізніх етапах ВІЛ-інфекції. В Україні не зареєстровано офіційних випадків цього захворювання, тому немає статистики, а також розроблених протоколів лікування.

Основним джерелом інфікування людини токсоплазмозом є домашні, свійські та дикі тварини. Частіше за все зараження відбувається через споживання м'яса інвазованих тварин. Рідше інфекцію можна отримати через ооцисти від тварин родини котячих, якщо не дотримуватись правил особистої гігієни, а також при вживанні забруднених овочів та інших продуктів. Існує ризик зараження після проникнення патогену крізь слизові оболонки та у разі ушкодження шкіри, також можливий трансмісивний шлях передачі і внутрішньоутробне зараження.

Для лікування токсоплазмозу найчастіше використовують комбінації хлоридину (дараприм, піріметамін, тиндурин) та делагілу з сульфаніламідними засобами (бісептол, сульфален, сульфадимезин). Також ефективні антибіотики тетрациклінової групи. Більшість випадків набутої інфекції у імункомпетентних осіб може бути виліковано без специфічної терапії.



Трипаносомози [9] – група паразитарних інфекційних хвороб тварин і людей, які спричиняють найпростіші класу джгутикових з роду *Trypanosoma*.

Серед людей в деяких регіонах поширені африканський та американський трипаносомози.

Африканський трипаносомоз, також відомий як сонна хвороба [10], є інфекційним захворюванням, яке вражає людей і тварин, поширене лише в Африці. Викликає цю хворобу найпростіше *Trypanosoma brucei*, а переносником є муха цеце (*Glossina morsitans*). Смертність від сонної хвороби є дуже високою.

На першому етапі лікування застосовують препарати пентамідин або сурамін, для другого етапу використовують ефлорнітин або комбінацію ніфуртімоксу та ефлорнітину для *Trypanosoma brucei gambiense*. Меларсопрол є ефективним для обох випадків, але через серйозні побічні ефекти використовується зазвичай лише для *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

Хвороба Шагаса або американський трипаносомоз [11]- це трансмісивне паразитарне інфекційне захворювання людини і тварин, яку спричиняє *Trypanosoma cruzi*. Переносником хвороби є кровосисні клопи, головним чином *Triatominae*. Хвороба перебігає довготривало, на цьому фоні можуть розвиватися серйозні ураження серця та шлунково-кишкового тракту. Для лікування всіх випадків гострої або реактивованої хвороби, а також для хронічних форм застосовуються бензнідазол і ніфуртімокс.



Криптоспоридіоз [6, 12] – це паразитарна хвороба, викликана представниками роду *Cryptosporidium*, типу *Apicomplexa*. Серед зоонозних

видів велику частку захворювань у людей спричинює *C. parvum*. Уражається тонкий кишечник і респіраторний тракт, особливо часто ця хвороба виникає у дітей перших років життя. Зараз особлива увага приділяється хворим на ВІЛ-інфекцію через часті випадки одночасного протікання цих захворювань.

Для протипаразитарної терапії рекомендується використовувати такі лікарські засоби, як нітазоксанид, паромоміцин або паромоміцин у поєднанні з

азитроміцином. Варто зауважити, що в Україні нітазоксанид і паромоміцин не зареєстровані. Терапія цими препаратами дозволяє знизити важкість симптомів та скоротити тривалість захворювання. Паромоміцин, як самостійний засіб або у поєднанні з азитроміцином, застосовується для лікування криптоспоридіозу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

Висновки до розділу I

Вивчено та узагальнено дані літературних джерел щодо поширення протозойних захворювань у світі та, зокрема, в Україні, їх різноманіття, а також засоби протипаразитарної терапії.

РОЗДІЛ II

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИПРОТОЗОЙНИХ ЗАСОБІВ З ГРУПИ 5-НІТРОІМІДАЗОЛУ

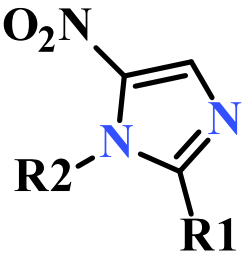
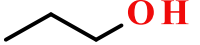
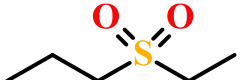
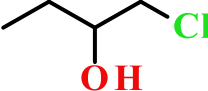
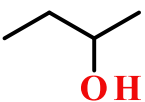
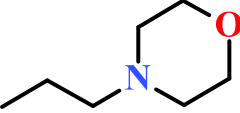
Для лікування пацієнтів інфікованих найпростішими застосовується група антипротозойних засобів [13-15].

В Україні використовуються різні лікарські засоби для лікування протозойних інфекційних захворювань, зокрема похідні нітроімідазолу, сульфаніламід, тетрациклінові антибіотики та похідні амінохінолінів.

2.1. Загальна характеристика 5-нітроімідазолів.

Лікарські засоби (ЛЗ) групи 5-нітроімідазолу [16-20] – високоактивні синтетичні антимікробні засоби широкого спектра. До цієї групи відносять метронідазол, тинідазол, орнідазол, секнідазол, німоразол та засіб для місцевого застосування тернідазол (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

	R1	R2	Лікарський засіб
	Me		метронідазол
	Me		тинідазол
	Me		орнідазол
	Me		секнідазол
	H		німоразол
	Me		тернідазол

Похідні 5-нітроімідазолу є групою антипротозойних препаратів, які широко використовуються для лікування інфекційних захворювань, спричинених трихомонадами, лямбліями, лейшманіями, амебами тощо, а також у складі комплексної терапії виразок шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori*. Ці похідні також активно використовуються у ветеринарії для лікування великої рогатої худоби та овець, свиней, хутрових звірів, собак та котів, домашньої птиці та медоносних бджіл.

Спектр активності. Нітроімідазоли є ефективними проти більшості грампозитивних і грамнегативних анаеробів, включно з анаеробними коками. Особливо важливою є їх дія проти бактероїдів, зокрема *B. fragilis* і клостридій, включаючи *C. difficile*. *P. acnes* виявляють стійкість до нітроімідазолів. У порівнянні з іншими антибіотиками, такими як кліндаміцин, β -лактами, нітроімідазоли менш ефективні, аніж карбапенеми та деякі нові фторхінолони. Також вони проявляють активність проти *Helicobacter spp.* (зокрема *H. pylori*), *G. vaginalis* та деяких найпростіших організмів, таких як *Trichomonas spp.*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *B. coli* та деякі штами *Leishmania spp.* Повний протистотичний ефект спостерігається через 1-3 доби в залежності від виду найпростіших, концентрації та тривалості дії лікарського засобу.

Механізм дії. Нітроімідазоли є ДНК-тропними антибіотиками, які мають специфічний бактерицидний ефект на деякі мікроорганізми, які можуть відновлювати нітрогрупу і каталізувати взаємодію білків групи феридоксинів із нітросполуками (рис. 2.1). Після проникнення в клітину мікроорганізму, нітроімідазоли перетворюються на токсичні метаболіти під впливом клітинних ферментів нітроредуктаз. Ці метаболіти можуть утворювати комплекси з ДНК, що призводить до її руйнування і порушення процесів реплікації та транскрипції. Також продукти метаболізму нітроімідазолів можуть мати цитотоксичні властивості та впливати на клітинне дихання [21, 22].

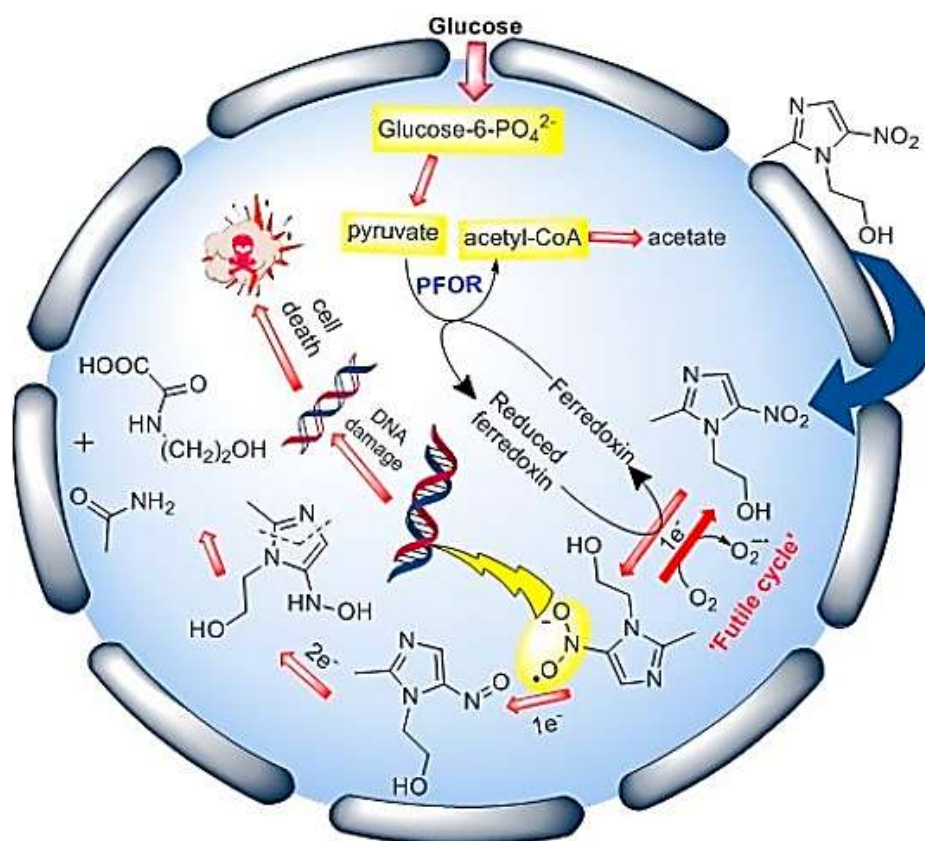


Рис. 2.1 Механізм дії 5-нітроімідазолів.

Фармакокінетика. Після прийому лікарських засобів всередину вони швидко та практично повністю всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, їх біодоступність складає 80-100%. Їжа не впливає на їх всмоктування. Ці препарати незначно зв'язуються з білками плазми, мають великий об'єм розподілу, проникають через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, добре проникають в рідини та тканини організму (спинномозкову рідину, тканини мозку, грудне молоко), а також виділяються зі слиною та шлунковим соком.

Концентрація нітроімідазолів у різних тканинах та рідинах організму становить 70-90% від сироваткових. У спинномозковій рідині, залежно від стану оболонок мозку, визначається 40-80% і більше від концентрації в крові. Лікарські засоби створюють високі концентрації в тканині мозку, що істотно відрізняє цю групу від більшості інших антимікробних препаратів і має важливе значення для лікування абсцесів мозку (часто змішаної аероб-анаеробної етіології) та уражень тканини мозку при позакишковому амебіазі.

Нітроїмідазоли добре всмоктуються в кров при ректальному введенні. Максимальні концентрації при інтравагінальному введенні в крові становлять близько 50% від спостережуваних при прийомі всередину. При зовнішньому застосуванні у вигляді мазевих форм нітроїмідазоли всмоктуються погано.

Нітроїмідазоли піддаються біотрансформації в печінці, у результаті чого утворюються як активні, так і неактивні метаболіти. Активними є гідрокси-похідні, які мають меншу антианаеробну та антипротозойну активність. Важливо відзначити синергію дії початкового лікарського засобу та його метаболітів.

Нітроїмідазоли повільно виводяться з організму через нирки. Період напіввиведення залежить від конкретного препарату і може коливатися від 6 до 20 годин, а в новонароджених може досягати 25 годин. Частково повільне виведення пов'язане з повторною сорбцією нирками. З сечею виводиться 60-85% від прийнятої дози, переважно у вигляді метаболітів, близько 20% у незмінному вигляді, а з калом – до 15%. При повторному застосуванні може виникнути накопичення лікарських засобів в організмі.

Резистентність. Мікроорганізми можуть розвивати стійкість до нітроїмідазолів через зниження активності нітроредуктаз у мікробній клітині, що призводить до зменшення внутрішньоклітинної трансформації ЛЗ та порушення транспортних систем клітини. Наразі ця проблема не є клінічно значущою, незважаючи на тривале використання цих препаратів у клінічній практиці.

Застосування. Нітроїмідазоли є важливими препаратами для лікування анаеробних і змішаних аеробно-анаеробних інфекцій, включаючи терапію важких генералізованих форм та інфекцій ЦНС (менінгітів, абсцесів мозку). Системний ефект досягається при комбінованій терапії з іншими лікарськими засобами, активними відносно бактерій аеробів. Нітроїмідазоли ефективно поєднуються з препаратами інших фармакологічних груп: антибактеріальними, антимікотиками, противірусними. Розроблено ефективні лікарські форми нітроїмідазолів для місцевого застосування. При важких аеробно-

анаеробних інфекціях рекомендоване парентеральне введення лікарських засобів або використання схем ступеневої терапії.

У зв'язку з високою активністю стосовно клостридій нітроїмідазоли рекомендовані для лікування псевдомембранозного (*C. difficile*) та некротичного (*C. perfringens*) колітів.

Нітроїмідазоли використовуються для терапії бактеріальних вагінозів, спричинених, зокрема, анаеробами та мікроаерофілом *G. vaginalis*, а також деяких форм місцевої гнійної інфекції (рожеві вугри, себорейний дерматит, дерматити, включаючи періоральний), етіологія яких пов'язана з анаеробною флорою.

Нітроїмідазоли широко використовуються для лікування протозойних захворювань, таких як трихомоніаз, амебіаз (менш ефективні у випадках безсимптомних форм амебної дизентерії та цистоспінності через погане всмоктування та недостатню концентрацію в кишечнику), а також гострих і хронічних форм лямбліозу і балантидіазу.

Метронідазол, орнідазол та тинідазол є широко використовуваними препаратами для лікування анаеробних та протозойних інфекцій, а також у комбінованій терапії виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, спричиненої *H. pylori*. Метронідазол також може бути використаний як радіосенсибілізуючий засіб під час радіаційної терапії пухлин та для зняття запальної реакції при дракункульозі. Німоразол та секнідазол рекомендовані переважно для лікування протозойних інфекцій, зокрема трихомоніазу. Секнідазол також може бути використаний для амебіазу та лямбліозу.

Як профілактичний засіб нітроїмідазоли використовуються для запобігання розвитку анаеробної інфекції під час хірургічного втручання в черевній порожнині, у ділянці малого таза, в колоректальній ділянці та в ротовій порожнині.

Побічні ефекти. Нітроїмідазоли є малотоксичними сполуками, проте їх використання може супроводжуватися певними побічними ефектами:

- ✓ шлунково-кишкові розлади можуть проявлятися сухістю та неприємними відчуттями в роті, порушенням смаку, запальною реакцією навколо-

зубних тканин, кандидозом порожнини рота, нудотою, блюванням, анорексією та порушенням нормальної мікрофлори кишечника з розвитком кандидозу;

✓ також можливий вплив на центральну нервову систему та виникнення периферичної невропатії, що проявляється головним болем, запамороченням, порушенням сну, порушенням координації рухів, судомами та подразненням периферичних нервів, такими як відчуття печіння та оніміння кінцівок;

✓ дисульфірамоподібна реакція може проявитися через 7 днів у разі вживання алкоголю;

✓ гематологічні реакції, такі як нейтропенія, лейкопенія;

✓ забарвлення сечі в темний колір за рахунок метаболітів;

✓ поява шкірно-алергічних реакцій – висип, шкірне свербіння;

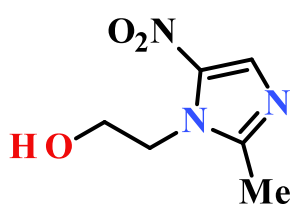
✓ після в/в введення флебіт, тромбофлебіт;

✓ при зовнішньому застосуванні фотодерматит;

✓ при введенні препаратів інтравагінально можливе виникнення свербіння, печіння в піхві, набряку вульви, поява або посилення виділень.

Лікарська взаємодія. Нітроімідазоли можна комбінувати з іншими протиінфекційними засобами для дії на аеробно-анаеробну асоціацію мікробів. Метронідазол, тинідазол, секнідазол порушують метаболізм алкоголю і викликають дисульфірамоподібні реакції (спазми в животі, нудоту, блювання, головний біль, прилив крові до обличчя, серцебиття, відчуття страху, озноб), можуть посилювати ефект непрямих антикоагулянтів. Активність нітроімідазолів зменшується при поєднанні з індукторами мікросомальних ферментів печінки (фенобарбітал, рифампіцин) і підвищується на фоні застосування інгібіторів цих ферментів (циметидин та ін.).

2.2. Метронідазол.



Метронідазол (Metronidazole, 2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етан-1-ол) [15, 17, 20, 23-32].

Торгові марки: Flagyl, Flagystatin, Likmez, Metrocream, Metrogyl, Metro lotion, Nidagel, Noritate,

Nuessa, Protostat, Pylera, Rosadan, Vandazole, Кліон, Трихопол, Ефлоран.

Форми випуску: таблетки по 0,2 г, 0,25 г, 0,4 г; капсули по 0,5 г; оральна суспензія 40 мг/мл; розчин для інфузій 5 мг/мл; таблетки і свічки вагінальні по 0,5 г; крем, гель для зовнішнього і вагінального застосування 10 мг/г.

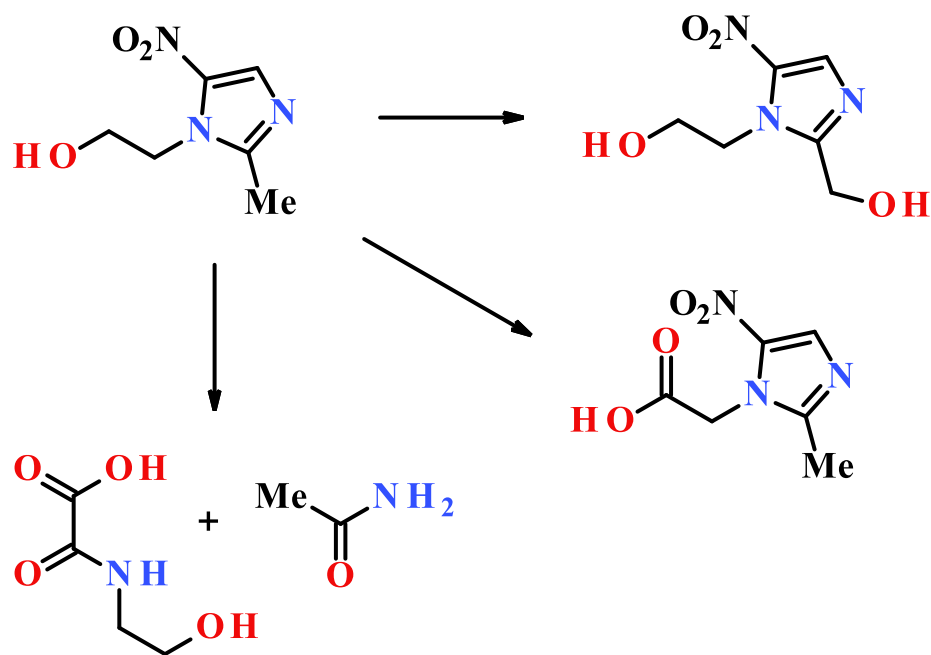
Метронідазол почав комерційно використовуватися в 1960 році у Франції [33], входить до списку основних лікарських засобів ВООЗ [34].

Фармакотерапевтична група: J01XD01 – антибактеріальні засоби для системного застосування, похідні імідазолу; P01AB01 – ЛЗ для лікування амєбіазу та інших протозойних захворювань, антипротозойні ЛЗ.

Основна фармакотерапевтична дія: синтетичний 5-нітроімідазол анти-мікробний та антипротозойний засіб, який виявляє чутливість до *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas*, *Bilophila*, *Helicobacter pylori*, *Prevotella spp.*, *Veillonella*; пригнічує розвиток найпростіших: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* (*Lamblia intestinalis*); має перемінну чутливість до *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, і нечутливий до штамів *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Фармакокінетика. Біодоступність метронідазолу при пероральному прийомі становить приблизно 80%, а максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1-2 години. Їжа може уповільнювати всмоктування, але не зменшувати його. Близько 20% речовини зв'язується з білками плазми. Добре проникає в тканини й рідини організму, створюючи бактерицидні концентрації в плазмі крові, слині, сім'яній рідині, вагінальному секреті, спинномозковій рідині, легенях, нирках, печінці, жовчі, проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, секретується в грудне молоко. При повторних прийомах кумулює. Період напіввиведення – 8-10 годин.

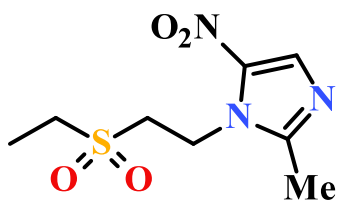
Близько 60 % метронідазолу метаболізується в печінці шляхом гідроксильовання з утворенням активного метаболіту гідроксиметронідазолу та окиснення бічного ланцюга до похідної карбонової кислоти, а також шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою (схема 2.1) [27, 31, 35-38].



Метронідазол та його метаболіти в основному виводяться нирками (60-80 %) і меншою мірою з калом (6-15 %), близько 20 % у незміненому вигляді.

Метронідазол застосовують при амебіазі, урогенітальному трихомоніазі, неспецифічному вагініті, лямбліозі, хірургічних інфекціях, що спровоковані чутливими до метронідазолу анаеробними мікроорганізмами; при лікуванні та профілактиці інфекцій ЦНС – абсцесу мозку, менінгіту; інфекцій легень – пневмонії, абсцесу легень; ендокардиту; інфекцій шлунково-кишкового тракту – перитоніту, абсцесу печінки, інфекцій товстої або прямої кишки, гнійних уражень абдомінальної або тазової порожнини; гінекологічних інфекціях – ендометрит після гістеректомії або кесаревого розтину, септичний аборт; інфекцій ЛОР-органів і ротової порожнини; інфекцій кісток і суглобів; газової гангрени; септицемії з тромбофлебітом; а також профілактично перед операціями з високим ризиком анаеробних інфекцій.

2.3. Тинідазол.



Тинідазол (Tinidazole, 1-(2-етилсульфоніл-етил)-2-метил-5-нітроімідазол) [17, 20, 23, 25, 26, 29-31, 35, 39, 40].

Торгові марки: Fasigin, Simplotan, Tinaprot, Tindamax, Tiniba, Tinimed, Tinisan.

Форми випуску: таблетки по 0,25 г і 0,5 г; оральна суспензія 15 мг/мл; розчин для інфузій 2 мг/мл; таблетки вагінальні по 0,25 г.

Тинідазол широко відомий у Європі та країнах, що розвиваються, як засіб для лікування різноманітних анаеробних амебних та бактеріальних інфекцій, уперше синтезований у лабораторії корпорації «Pfizer» у 1972 р. [41], входить до списку основних лікарських засобів ВООЗ [42].

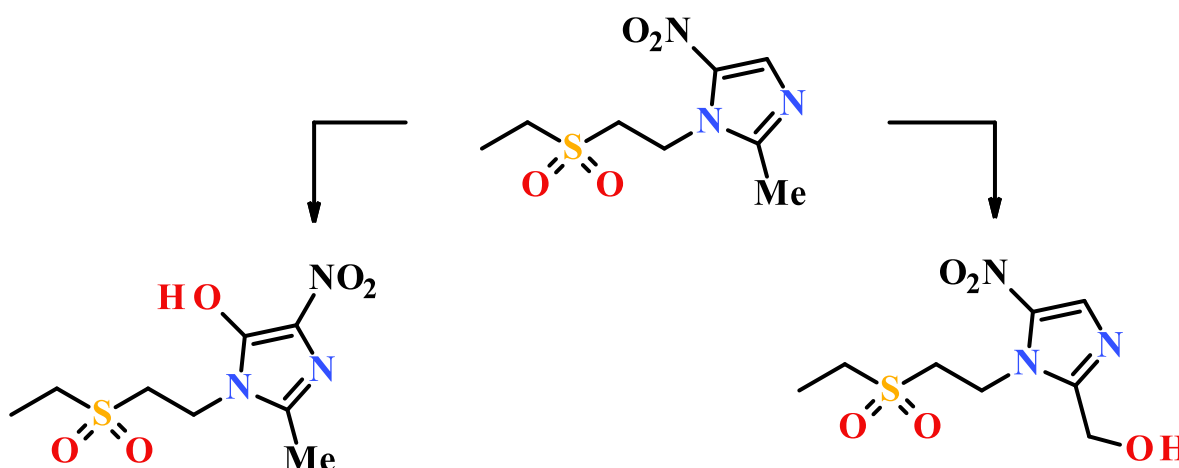
Фармакотерапевтична група: J01XD02 – антибактеріальні засоби для системного застосування, похідні імідазолу.

Тинідазол є активним відносно таких протозойних мікроорганізмів як *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* та *Giardia lamblia*, у т. ч. *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* і облигатно-анаеробних бактерій – *Bacteriodes fragilis*, *Bacteriodes melaninogenicus*, *Bacteriodes spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та *Veillonella spp.*

Фармакокінетика. Після перорального застосування засіб швидко та повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту (біодоступність 90-100 %). Максимальна концентрація у сироватці крові виявляється приблизно через 2 год та утримується протягом 12 год. Застосування з їжею призводить до затримки T_{max} приблизно на 2 год та зниження C_{max} приблизно на 10 %. З білками плазми крові зв'язується майже 12% препарату. Високі концентрації тинідазолу утворюються в більшості тканин та рідин організму, він проникає крізь гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, а також виділяється з грудним молоком. Період напіввиведення препарату становить 11-12 годин.

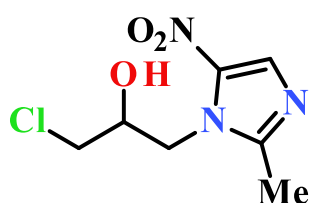
Препарат метаболізується в печінці, утворюючи активні метаболіти шляхом гідроксильовання в імідазольному циклі з одночасною міграцією нітрогрупи, гідроксильовання метильної групи та кон'югації з глюкуроною кислотою (схема 2.2) [43]. Тинідазол виводиться з організму переважно нирками (20-25% в незміненому вигляді, 12% у формі метаболітів) та в меншій кількості з калом (приблизно 12%).

Схема 2.2



Тинідазол застосовують для профілактики післяопераційних інфекцій, що викликані анаеробними бактеріями, особливо після операцій на шлунково-кишковому тракті та після гінекологічних операцій; для ерадикації *Helicobacter pylori*; для лікування анаеробних інфекцій – перитоніт, абсцес, ендометрит, ендоміометрит, тубооваріальний абсцес, бактеріальної септицемії, післяопераційних інфекцій ран, інфекцій шкіри та м'яких тканин, пневмонії, емпієми, абсцесу легень, неспецифічного вагініту, виразкового гінгівіту; уrogenітального трихомоніазу; лямбліозу; кишкового амебіазу; амебного ураження печінки.

2.4. Орнідазол.



Орнідазол (Ornidazole, 1-хлоро-(2-метил-5-нітро-1H-імідазол-1-іл)пропан-2-ол) [20, 23, 25, 29, 35, 44, 45].

Торгові марки: Ornida, Dazolic, Onidaz.

Форми випуску: таблетки по 0,25 г, 0,5 г; капсули по 0,5 г; розчин для інфузій 5 мг/мл.

Фармакотерапевтична група: J01XD03 – антибактеріальні засоби для системного застосування, похідні імідазолу. P01AB03 – ЛЗ для лікування амебіазу та інших протозойних захворювань.

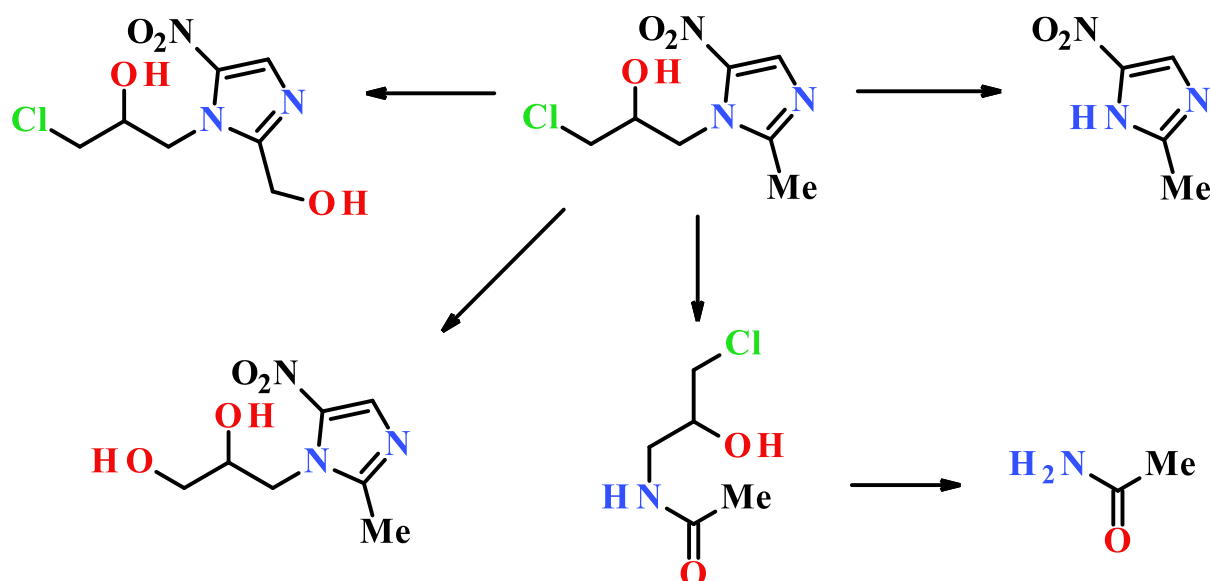
Основна фармакотерапевтична дія орнідазолу полягає в ефективності проти *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), *Helicobacter pylori*, деяких анаеробних бактерій (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium*), анаеробних коків. Він також має протипротозойну дію проти *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Trichomonus foetus*, *Giardia intesinalis*.

Фармакокінетика. Після прийому орнідазол швидко всмоктується з травного тракту, досягає максимальної концентрації в крові через 3 години. Біодоступність препарату становить 90 % при пероральному прийомі. Лише менше 15 % препарату зв'язано з білками плазми. Високий вміст орнідазолу виявляється у більшості тканин та рідин організму, особливо у жовчі, слині, перитонеальній та плевральній рідині, кістковій тканині, печінці та еритроцитах. Препарат проходить крізь гемато-енцефалічний та плацентарний бар'єри та виділяється з грудним молоком. Період його напіввиведення становить у середньому 13 годин.

Метаболізується препарат в печінці шляхом гідроксилювання, деалкілювання з утворенням активних метаболітів (схема 2.3) [46]. Виводиться орнідазол з організму переважно у вигляді метаболітів з сечею (60-80%), з калом (20-25 %), близько 5 % виводиться в незмінному вигляді нирками, частково з жовчю.

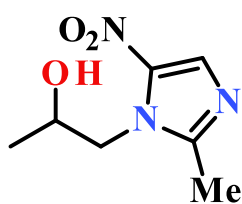
Орнідазол застосовують при анаеробних системних інфекціях, які викликані чутливою до орнідазолу мікрофлорою – септицемія, менінгіт, перитоніт, післяопераційні ранові інфекції, післяпологовий сепсис, септичний аборт та ендометрит; для профілактики інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями, при хірургічних втручаннях на ободовій та прямій кишці, при

Схема 2.3



гінекологічних операціях; амєбній дизентерії з тяжким перебігом, лямбліозі, трихомоніазі, амєбіазі. У схемах ерадикації *Helicobacter pylori* при лікуванні пептичних виразок шлунку та дванадцятипалої кишки у комбінації з інгібіторами протонної помпи, іншими антибактеріальними засобами. Не має дисульфірамоподібного ефекту.

2.5. Секнідазол.



Секнідазол (Secnidazole, 1-(2-метил-5-нітро-1H-імідазол-1-іл)пропан-2-ол) [20, 23, 25, 29, 47, 48].

Торгові марки: Flagentyl, Sindose, Secnil, Solosec.

Форми випуску: таблетки по 0,5 та 1,0 г.

Фармакотерапевтична група: P01AB07 – протипротозойні засоби; похідні нітроімідазолу.

Основна фармакотерапевтична дія: секнідазол проявляє антибактеріальну та протипротозойну дію; характеризується широким бактерицидним та амєбіцидним ефектом, особливо активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*.

Фармакокінетика. Після застосування секнідазолу всередину швидко та повністю всмоктується з травного тракту. Біодоступність цього препарату близько 80%, за 3 години у плазмі крові спостерігається його максимальна

концентрація, зв'язування з білками плазми менше 5%. Високі концентрації секнідазолу виявляються в більшості тканин і рідин організму. Він проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, а також виділяється з грудним молоком. Час напіввиведення препарату більше 20 годин.

Метаболізується препарат в печінці з утворенням активних метаболітів. Секнідазол, швидше за все, піддається окисленню – у сечі виявляється гідроксиметилловий метаболіт та кон'югати з глюкуроновою кислотою [49]. Виводиться повільно (16 % від дози виводиться протягом 72 год, а 50 % – протягом 120 год) переважно з сечею.

Показання для застосування: трихомонадні уретрити та вагініти; бактеріальний вагіноз; амебіаз кишечника та печінки; лямбліоз.

Висновки до розділу II

Вивчено та узагальнено літературні джерела щодо спектру антипаразитарної активності, механізму дії, фармакокінетичних властивостей, розвитку резистентності, побічних ефектів та лікарських взаємодій лікарських засобів з групи 5-нітроімідазолу.

Представлена характеристика окремих представників лікарських засобів з групи 5-нітроімідазолу.

Засоби з групи 5-нітроімідазолу мають широкий спектр протипаразитарної дії та демонструють високу ефективність у боротьбі з протозойними інфекціями. У більшості випадків антипротозойні засоби з групи нітроімідазолу добре переносяться хворими, з незначними побічними ефектами. Для досягнення максимальної ефективності лікування необхідно обов'язково дотримуватися встановленого дозування та режиму прийому препарату, а також дотримуватись медичних рекомендацій та нагляду з боку лікаря-інфекціоніста.

РОЗДІЛ III

СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ НІТРОІМІДАЗОЛІВ ТА ВИВЧЕННЯ СПЕКТРУ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Зростання стійкості мікроорганізмів до антибіотиків, противірусних, протигрибкових та протипротозойних препаратів є серйозною проблемою: згідно зі звітом Міжвідомчої координаційної групи з протимікробної резистентності для Генерального секретаря ООН [50], до 2050 року це може призвести до 10 мільйонів смертей щорічно. Таким чином, існує постійна потреба в нових антимікробних препаратах, які придатні не тільки для лікування бактеріальних інфекцій, а й для паразитарних захворювань. Захворюваність на шістнадцять найпоширеніших паразитарних інфекцій, більшість із яких внесено до списку тропічних хвороб, на які не звертає увагу ВООЗ, складає близько 3 мільярдів випадків.

Така ситуація вимагає постійних зусиль у напрямку розробки нових антимікробних препаратів, які були б ефективними не тільки проти бактерійних інфекцій, але і проти паразитарних захворювань. 5-Нітроімідазоли (див. розділ II) відомі своїм потенціалом у лікуванні паразитарних інфекцій. Модифікація структури сучасних нітроімідазолів спрямована на одержання більш ефективних та безпечних антипротозойних засобів шляхом покращення ефективності (підвищення сили та розширення спектру дії або покращення терапевтичного індексу), зменшення токсичності, подовження періоду напіввиведення для збільшення ефективності та тривалості дії, поліпшення фармакокінетичних властивостей (ліпофільності, розчинності, кислотно-основних властивостей).

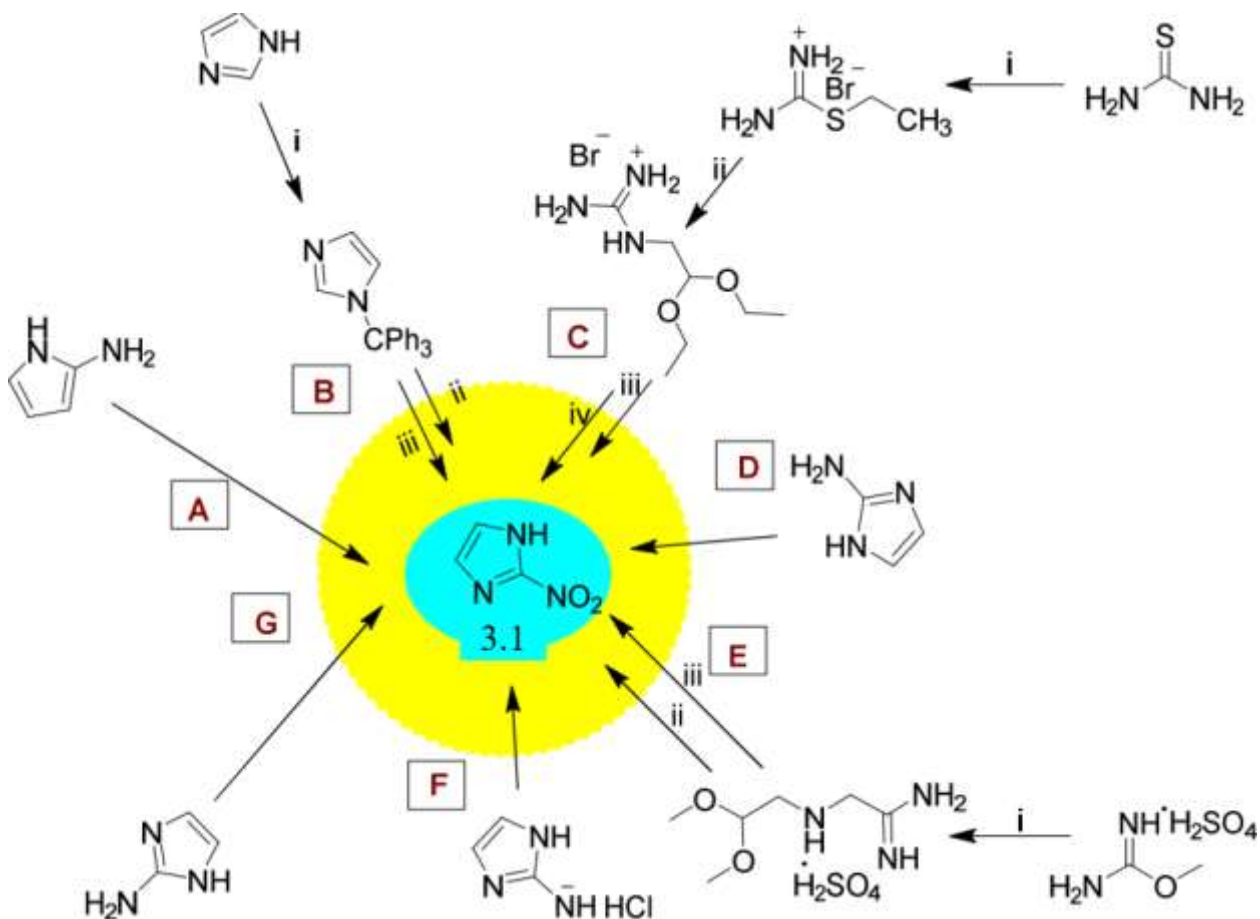
Синтез нових похідних може допомогти створити сполуки з більш вибірковою дією на конкретні види паразитів або на певні стадії їхнього

життєвого циклу, а також подолати резистентність паразитів до існуючих лікарських засобів.

3.1. Похідні 2-нітроімідазолу.

Азоміцин (3.1) являє собою першу сполуку на основі нітроімідазолу для терапевтичного застосування, яку вперше було виділено з культури бактерій *Streptomyces* та *Trichomonas*, після чого були зроблені спроби його синтезу (схема 3.1, методи А-Г) [21].

Схема 3.1

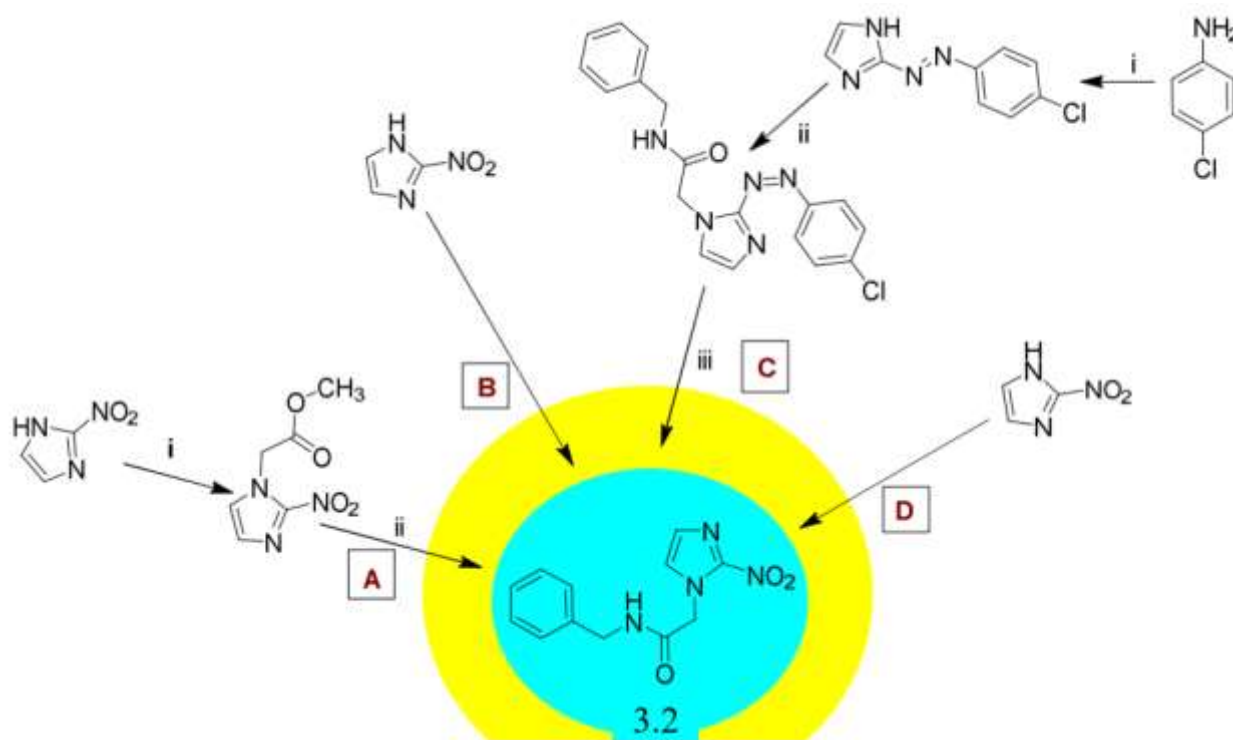


Реагенти та умови: (A) NaNO_2 , HNO_3 , CuSO_4 ; (B) (i) Ph_3CCl , Et_3N , (ii) $n\text{-BuLi}$, THF, (iii) $n\text{-PrONO}_2$; (C) (i) EtBr , (ii) β -аміноацетальдегід диметил ацеталь, (iii) конц. HCl , 65°C ; (iv) NaNO_2 , HCl ; (D) NaNO_2 , глина, MW, 100°C ; (E) (i) конц. H_2SO_4 , 50°C ; (ii) 2 год, 100°C ; (iii) H_2SO_4 , NaNO_2 , CuSO_4 , газ. NH_3 ; (F) NaNO_2 , HBF_4 з подальшим додаванням мідного порошку та NaNO_2 ; (G) оксон, вода, 40°C .

Азоміцин продемонстрував потужну активність проти трихомоніазу, паразитарного захворювання, що передається статевим шляхом, викликаного *Trichomonas vaginalis*.

Бензнідазол (3.2), що належить до препаратів на основі 2-нітроімідазолу, використовується для лікування хвороби Шагаса, захворювання, викликаного найпростішим паразитом *Trypanosoma cruzi*. Бензнідазол вперше був розроблений і комерціалізований Roche в Бразилії у 1970 році [21]. У 2017 році, FDA схвалило його для використання у педіатрії. Бензнідазол продемонстрував хороші результати *in vitro* проти кількох штамів *Trypanosoma* на трьох різних стадіях, а також показав хорошу активність як проти гострих, так і хронічних інфекцій. На схемі синтезу бензнідазолу 2.4 (схема 3.2, методи A-D) показано, що зусилля щодо його синтезу були докладені багатьма дослідниками [21].

Схема 3.2

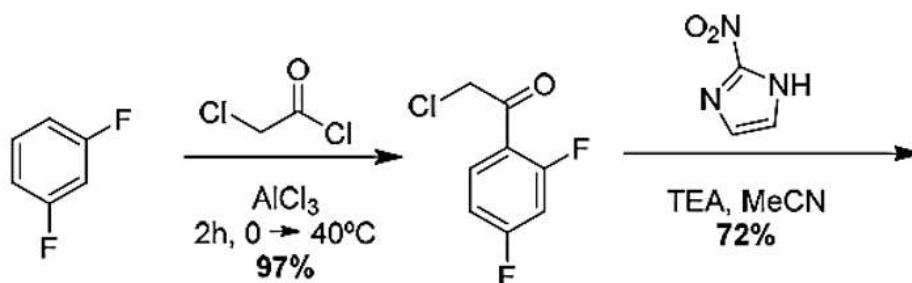


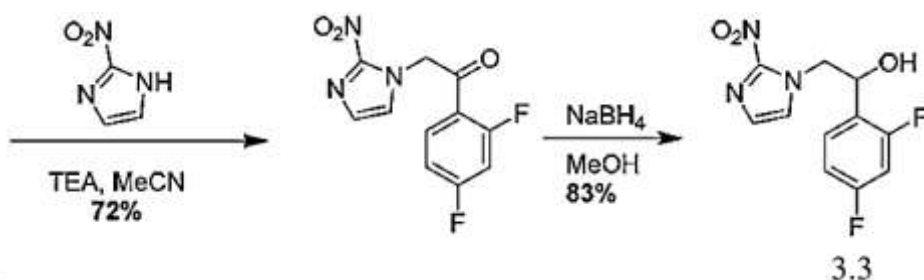
Реагенти та умови: (A) (i) метил хлороацетат, MeONa, DMF, 150 °C; (ii) , бензиламін, 100 °C; (B) N-бензил-2-гідроксиацетамід, MW; (C) (i) NaNO₂, HCl, <5 °C з наступним додаванням імідазолу, (ii) N-бензил-2-хлороацетамід, Na₂CO₃, H₂O, rt, >-5 °C, (iii) NaNH₂, DMF, 60 хв, 0-25 °C; (D) етилбромоеацетат, K₂CO₃, EtOH, 70 °C, 110 хв з наступним додаванням бензиламіну, 50 °C, 16 год.

Бензнідазол (3.2) має не тільки паразитоцидні властивості [51], а також протизапальну дію [52-54], механізми яких до кінця не з'ясовані. При лікуванні низькими дозами бензнідазолу спостерігалось пригнічення експресії медіаторів запалення та запалення тканин в експериментальній моделі хвороби Шагаса. Дослідження *in vitro* з використанням первинної культури кардіоміоцитів, інфікованих вірулентним штамом *Trypanosoma cruzi*, показали, що 15 мкМ бензнідазолу є оптимальною концентрацією для зменшення паразитарного навантаження, а також медіаторів запалення в інфікованих клітинах.

З метою синтезу потенційних антитрипаносомних засобів були одержані структурні аналоги бензнідазолу (3.3) [55]. Дослідники використали простий синтетичний шлях – ацилюванням за Фріделем–Крафтом 1,3-дифторбензолу хлорацетилхлоридом у присутності AlCl_3 отримали проміжну сполуку 2-хлоро-1-(2,4-дифторфеніл)-етанон, нуклеофільним заміщенням якого з 2-нітро-1*H*-імідазолом при кімнатній температурі одержано 1-(2,4-дифторфеніл)-2-(2-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етанон з виходом 72% (схема 3.3). Карбонільне похідне відновлювали за допомогою NaBH_4 у метанолі при кімнатній температурі, утворюючи гідроксильоване похідне 3.3 – 1-(2,4-дифторфеніл)-2-(2-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етанол з виходом 83%. Оцінка *in vitro* активності похідного 3.3 проти *Trypanosoma cruzi* показала, що сполука поступається препарату порівняння бензнідазолу (значення IC_{50} 3,05 мкМ і 1,5 мкМ відповідно).

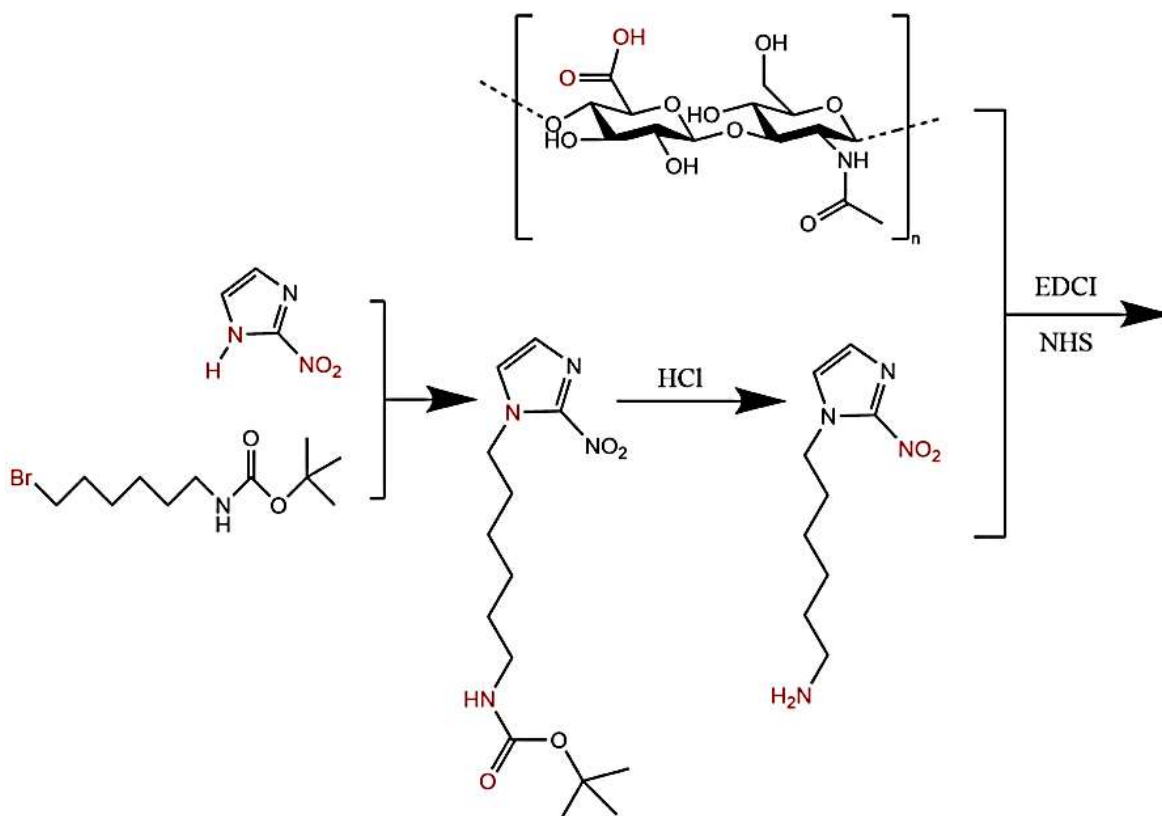
Схема 3.3

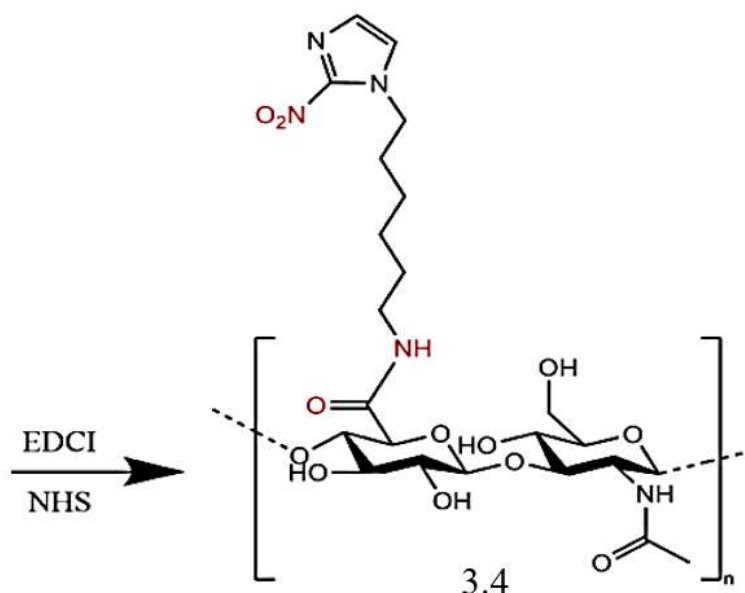




Амфифільні полімери на основі 2-нітроімідазолу були отримані шляхом сполучення гіалуронової кислоти і 6-(2-нітроімідазоліл)гексиламіну (схема 3.4) [56]. Отриманий полімер (3.4) у вигляді наночастинок є транспортером хіміотерапевтичних препаратів генцитабін та паклітаксел для комбінованої хіміотерапії раку молочної залози. Наночастинки можуть переважно накопичуватися в місцях пухлини і проникати в пухлинні клітини, де швидко дисоціюють під дією біовідновлювача NADPH, вивільняючи генцитабін та паклітаксел у цитоплазму для прояву протипухлинної дії. Було проведено серію експериментів *in vitro*, що продемонструвати доцільність і переваги такої системи доставки нанопрепаратів.

Схема 3.4





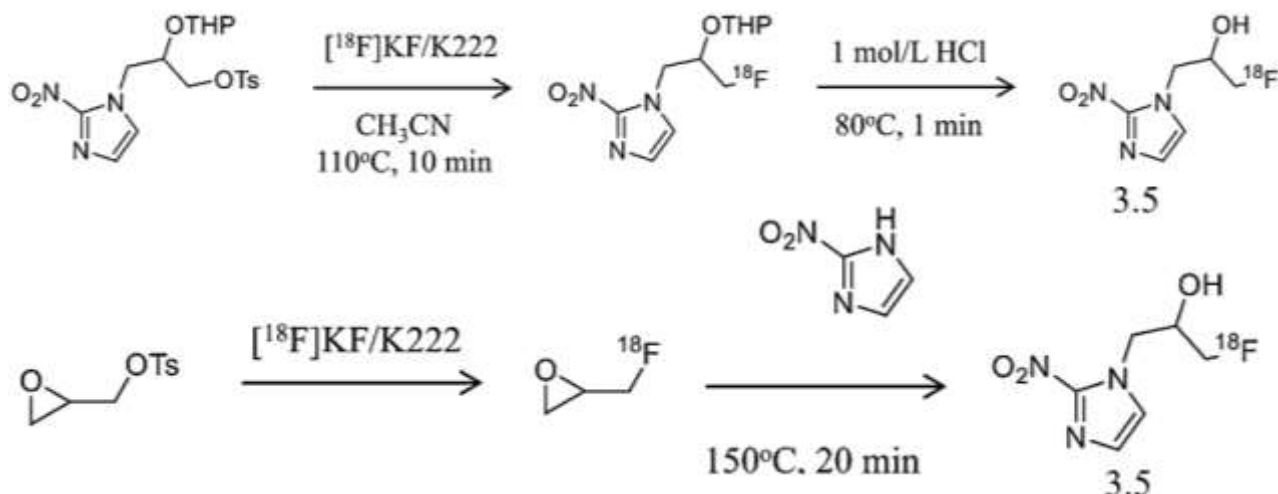
Гіпоксія пухлини розглядається як один із основних факторів, відповідальних за прогресування пухлини, метастази, інвазію та резистентність до лікування, що призводить до низького місцевого контролю пухлини та рецидиву після променевої терапії при різних типах раку. Тому нові засоби гіпоксії дуже потрібні для точного виявлення, візуалізації та моніторингу гіпоксії пухлини.

Клінічно випробувані радіоактивні індикатори для ПЕТ-візуалізації гіпоксії пухлин представляють собою ^{18}F -мічені 2-нітроімідазоли. Неінвазивні методи візуалізації, такі як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), є передовими у виявленні та моніторингу змін тканинної гіпоксії *in vivo*, що застосовується для діагностики пухлин. Нітроімідазоли проникають у клітини пухлин шляхом пасивної дифузії з подальшим їх відновленням до нітрорадикальних аніонів, які далі в умовах гіпоксії відновлюються до нітрозо- та гідроксиламінових сполук, що призводить до внутрішньоклітинного захоплення шляхом утворення білкових аддуктів. Ця унікальна властивість робить їх ідеальними для націлювання на гіпоксичні клітини пухлин як цитотоксини, так і радіосенсибілізатори.

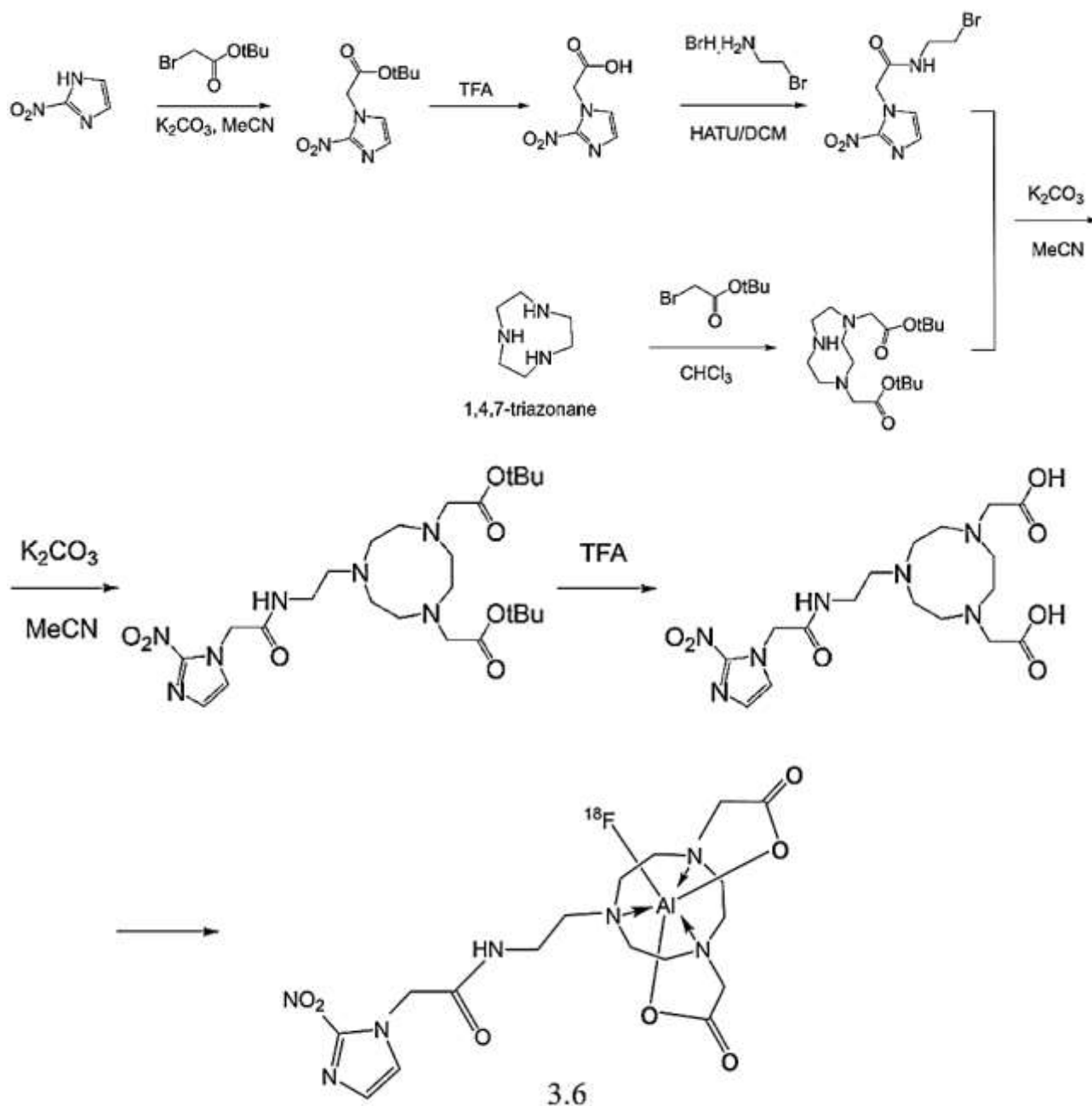
Серед радіофармацевтичних препаратів для ПЕТ-візуалізації гіпоксії пухлини 1*H*-1-(3- ^{18}F фтор-2-гідроксипропіл)-2-нітроімідазол (^{18}F -FMISO

3.5) є найбільш вивченим і першим ПЕТ-радіоіндикатором на основі 2-нітро-імідазолу, який використовується клінічно. Синтез [^{18}F]-FMISO може бути здійснений за схемою 3.5 [57, 58].

Схема 3.5



^{18}F -MISO (3.5) наразі є кращим вибором маркерів гіпоксії ПЕТ у клінічній практиці, але має серйозні недоліки, пов'язані зі складними методами мічення та низькою ефективністю візуалізації через ліпофільність. З метою усунення цих недоліків синтезовано перспективний кандидат – нітроімідазоловий радіоіндикатор 3.6 (Al^{18}F -NOTA-NI, схема 3.6) – для візуалізації гіпоксії з високою чутливістю та роздільною здатністю [59]. Біологічна поведінка сполуки 3.6 була проаналізована за допомогою дослідження поглинання в нормоксичних і гіпоксичних клітинах ECA109, а також дослідження біорозподілу та мікроПЕТ-зображень у мишей з ксенотрансплантатом ECA109. Результати показали, що нітроімідазоловий гідрофільний індикатор 3.6 підходить для візуалізації гіпоксії завдяки своїм покращеним фармакокінетичним властивостям, таким як ідеальна інфільтрація в гіпоксичні пухлини, швидке виведення вільного індикатора та низьке поглинання нормальними тканинами.

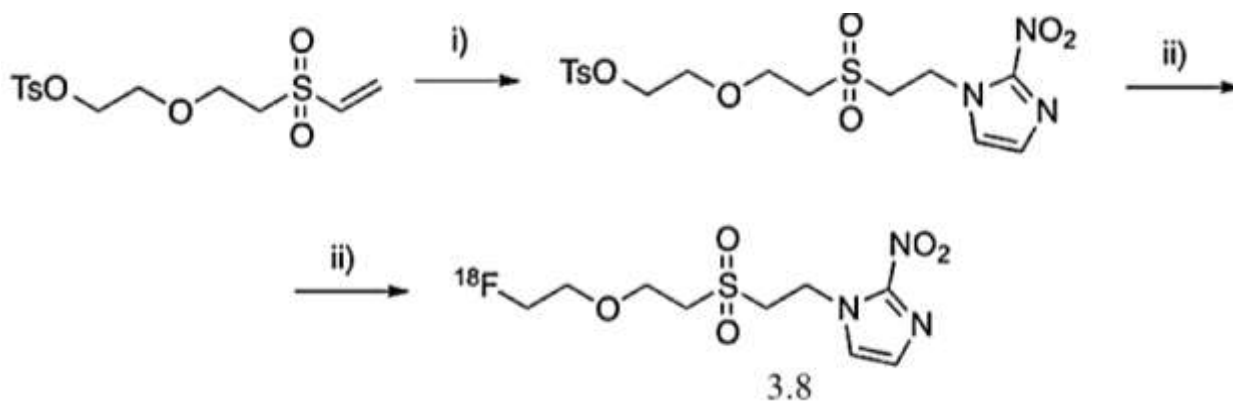


Також розроблено новий високоліпофільний, простий у приготуванні, ПЕТ-радіофармацевтичний препарат – N-(4-[^{18}F]фторбензил)-2-(2-нітро-1H-імідазол-1-іл)ацетамід ([^{18}F]FBNA 3.7), аналог бензнідазолу, що демонструє високу спорідненість до гіпоксичних клітин пухлини (схема 3.7) [60].



Було синтезовано та оцінено гіпоксичний агент на основі 2-нітроімідазолу, що містять сульфоніловий лінкер $[^{18}\text{F}]$ -3.8 (схема 3.8) [61]. Дослідження ПЕТ на дрібних тваринах показало значне поглинання пухлиною $[^{18}\text{F}]$ -3.8 з відносно низьким поглинанням м'язами. Співвідношення поглинання $[^{18}\text{F}]$ -3.8 пухлиною та м'язами ($2,46 \pm 0,48$ через 2 години на дюйм) значно покращилося порівняно з позитивним контролем ($[^{18}\text{F}]$ -FMISO 3.5, $1,25 \pm 0,14$ через 2 години на дюйм). Встановлено, що $[^{18}\text{F}]$ -3.8 є перспективним агентом ПЕТ для візуалізації гіпоксії та вартий подальшої оцінки в майбутніх дослідженнях ПЕТ-індикаторів гіпоксії та/або засобів для лікування гіпоксії.

Схема 3.8

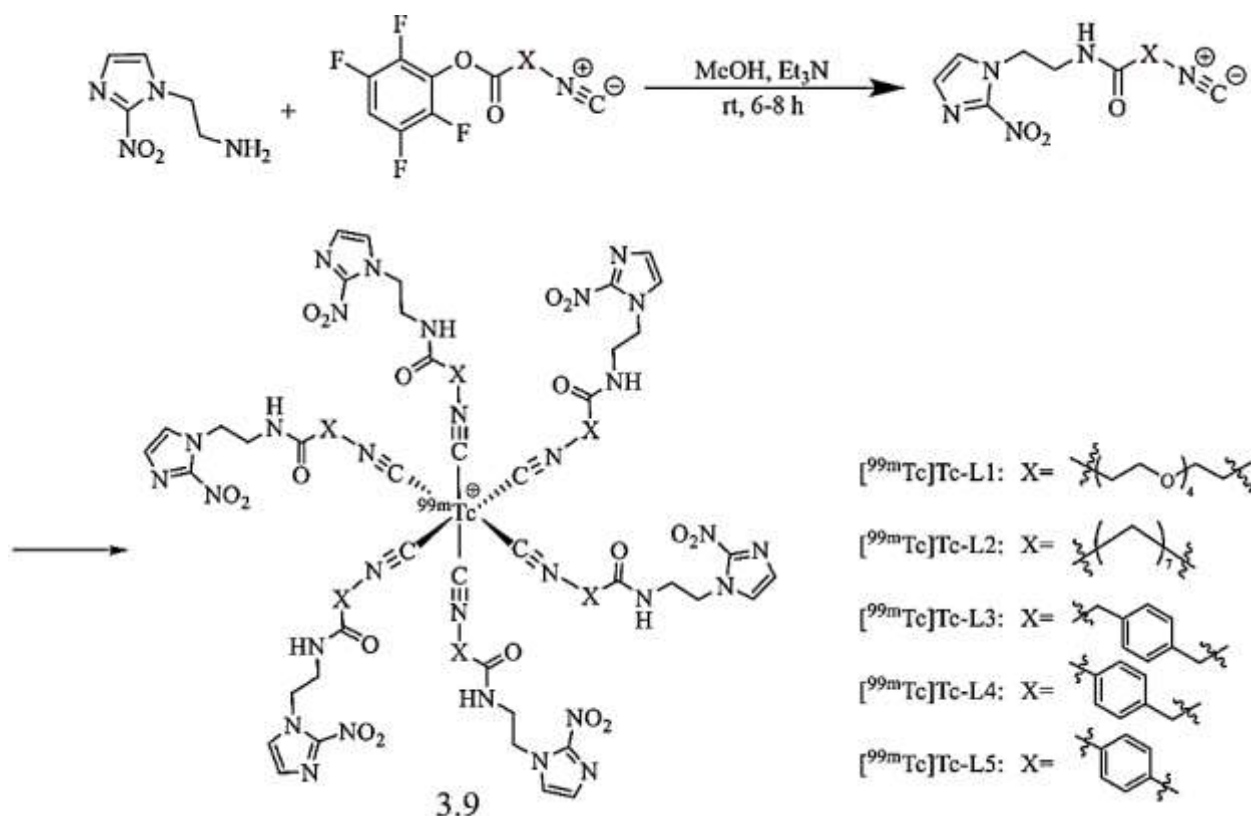


Реагенти та умови: i) 2-нітроімідазол, боратний буфер, pH 8.5, DMSO; ii) $[^{18}\text{F}]$ -TBAF, 110 °C, ацетонітрил, 20 хв.

При розробці нових радіофармацевтичних препаратів лінкерна частина між хелатором і націлюючим вектором може мати вирішальний вплив на регулювання афінності індикатора та його біорозподіл в організмах. З цієї

метою були розроблені та синтезовані радіоактивно мічені технецієм-99m ізоціанід-вмісні похідні 2-нітроімідазолу з різними лінкерами (3.9, схема 3.9) [62]. Експерименти на клітинах *in vitro* показали, що комплекси ^{99m}Tc мають більший рівень поглинання гіпоксичними клітинами порівняно з аеробними клітинами, що вказує на хорошу селективність комплексів до гіпоксії.

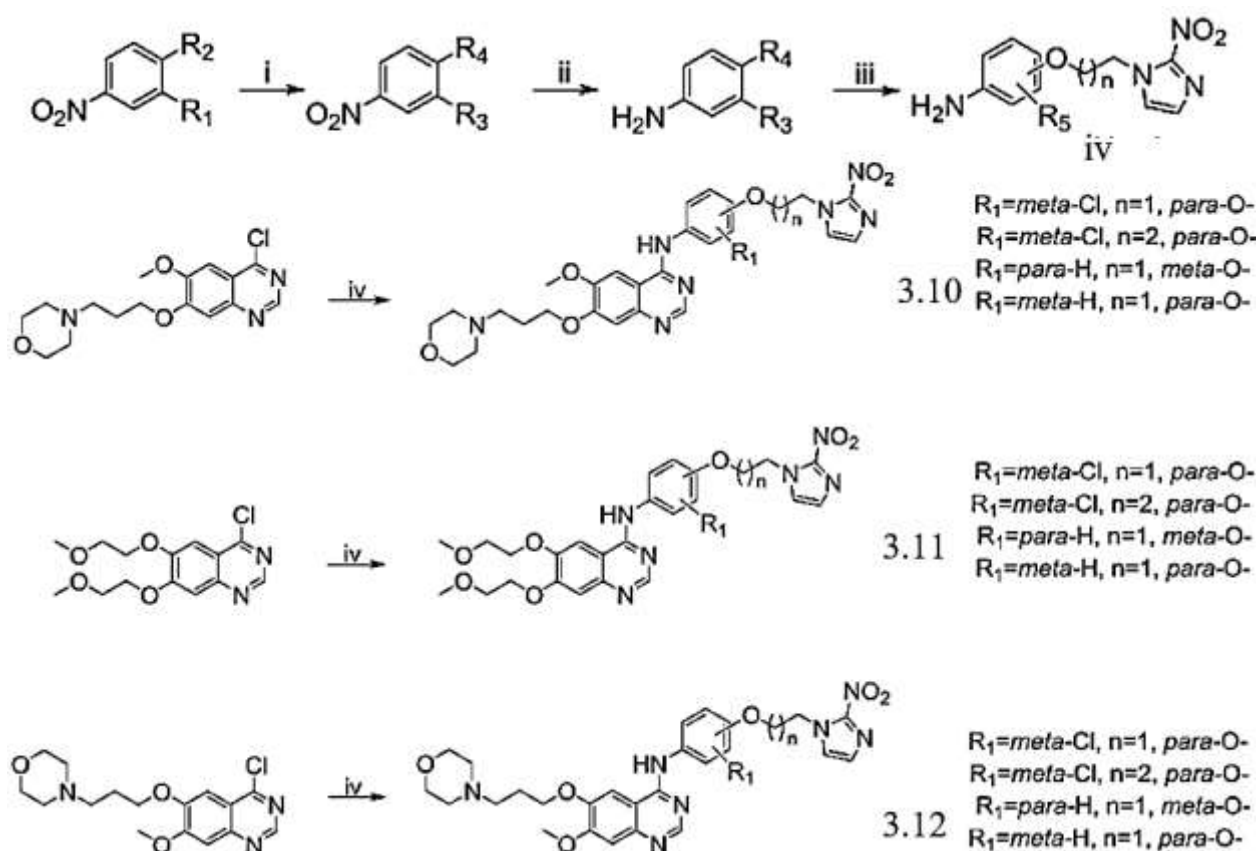
Схема 3.9



Було розроблено та синтезовано серію 4-[(2-нітроімідазол-1H-алкіл-оксил)анілін]-хіназолінів 3.10-3.12 (схема 3.10), а також оцінено їх цитотоксичність *in vitro* та інгібіторну активність EGFR (інгібітори рецептора епідермального фактора росту) [63]. Дослідження SAR показали, що введення хлору в *мета*-положення та 2-нітроімідазол-1H-алкоксизалишок у пара-положенні аніліну є вирішальним для інгібуючої активності EGFR. При цьому оптимальним алкільним лінкером між аніліном і 2-нітроімідазольним фрагментом у цих сполуках були два атоми карбону. Антипроліферативна активність відповідала інгібуючій активності EGFR, і майже всі нові сполуки виявляли більш сильну

цитотоксичність при гіпоксії, ніж при нормоксії. Зокрема, найбільш перспективна сполука 3.12 ($R = meta\text{-Cl}$, $n = 1$, $para\text{-O-}$), продемонструвала хорошу інгібіторну активність щодо EGFR (значення IC_{50} 0,12 мкМ) і більш сильну цитотоксичність (клітини лінії A549: значення IC_{50} 1,59 і 1,09 мкМ відповідно за нормоксії та гіпоксії; клітини лінії HT-29: IC_{50} значення 2,46 і 1,35 мкМ за нормоксії та гіпоксії відповідно), ніж лапатиніб.

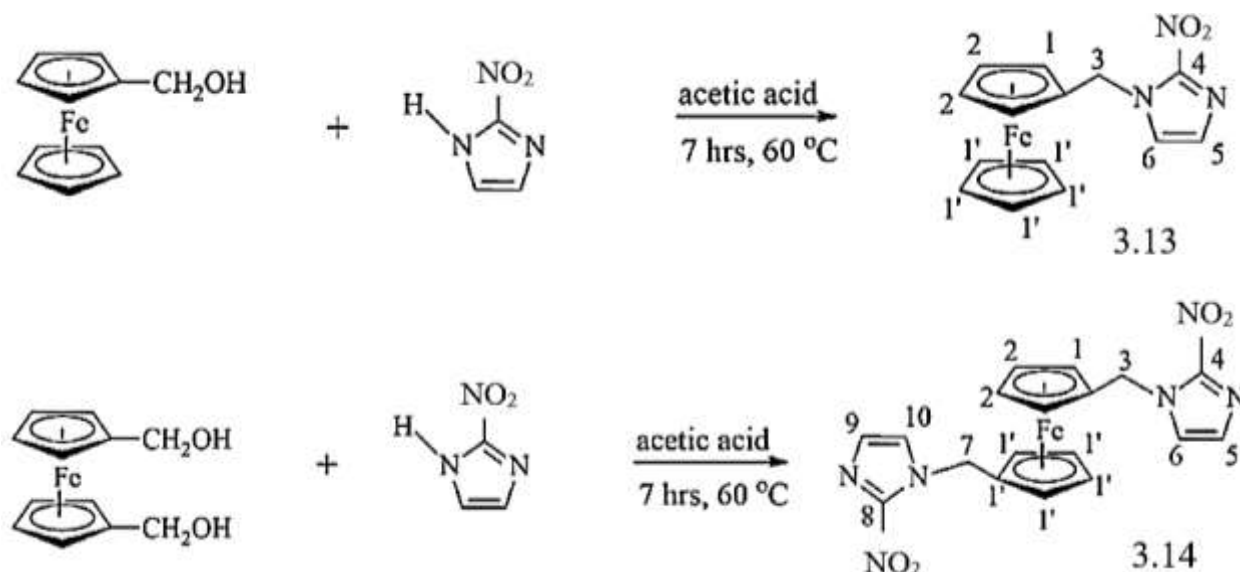
Схема 3.10



Моно- (3.13) та дизаміщені (3.14) сполуки фероценлімідазолу були синтезовані реакцією фероценметанолу та 1,10-фероцендиметанолу відповідно з 2-нітро-1*H*-імідазолом у присутності крижаної оцтової кислоти з відносно високими виходами (схема 3.11) [64]. Дослідження УФ-спектру в ацетонітрилі показало, що смуга $\pi\text{-}\pi^*$ сполук 3.13 і 3.14 з'являється на більшій довжині хвилі порівняно з 2-хлор(метил)заміщеними аналогами, що пов'язане з різною

електронною густиною навколо імідазольних фрагментів. У циклічному вольтамперометричному аналізі всі сполуки показали квазіоборотну окислювально-відновну хвилю для фероценільного та імідазольного фрагментів. Рентгенівський кристалографічний аналіз монокристалів сполуки 3.14 показав переважну конформацію в твердому стані та симетрію дизаміщеного фероценільного фрагмента.

Схема 3.11

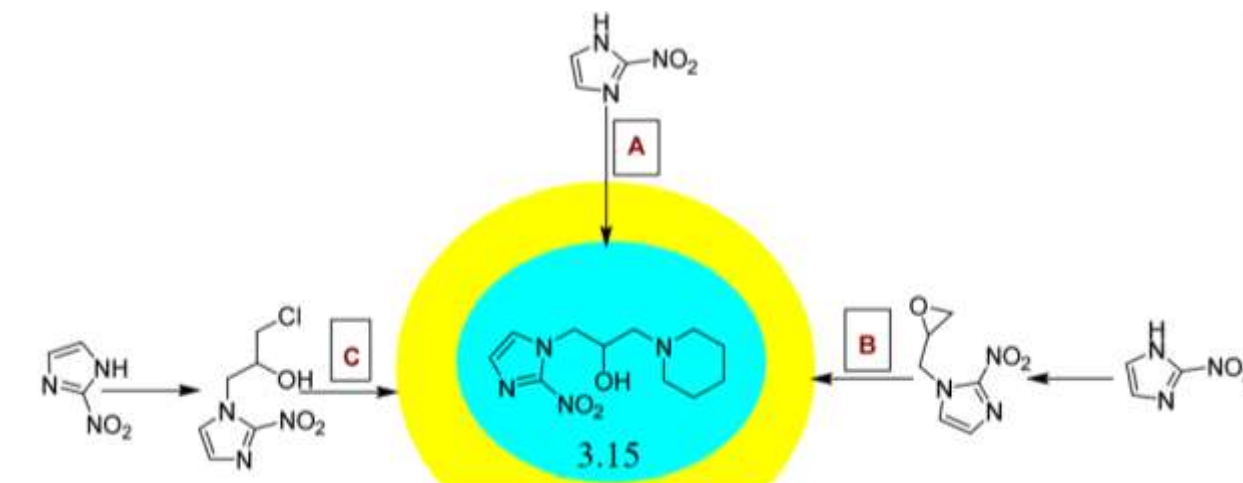


Пімонідазол (3.15) розроблено як діагностичний маркер для визначення стану гіпоксії пухлини [21], наразі досліджується для діагностики таких видів раку, як рак простати та рак голови та шиї. Пімонідазол також продемонстрував кращу біодоступність при пероральному прийомі, ніж інші маркери гіпоксії. Також повідомляється, що пімонідазол підвищує чутливість пухлинних клітин до радіації. Радіосенсибілізуюча властивість пояснюється накопиченням утворених комплексів у гіпоксичних пухлинах, що призводить до виснаження радіозахисних тілових сполук.

Синтез пімонідазолу (3.15) можна здійснити трьома методами (схема 3.12, метод А-С). Метод А – конденсацією 2-нітроімідазолу з 3-(1-піперидино)пропіленоксидом в киплячому етанолі. Метод В – взаємодією нітроімідазолу з епіхлоргідрином з подальшою конденсацією з піперидином у

киплячому етанолі. Метод С – взаємодією 1,3-дихлорпропан-2-олу з 2-нітро-імідазолом з наступною конденсацією утвореного проміжного продукту (1-(3-хлор-2-гідроксипропіл)-2-нітроімідазолу) з піперидином в етанолі.

Схема 3.12



Реагенти і умови: **(A)** 3-(1-піперидино)пропіленоксид, етанол, кипіння зі зворотним холодильником; **(B)** (i) 1,3-дихлоропропан-2-ол, карбонат калію, DMF, (ii) піперидин, EtOH, кипіння із зворотним холодильником; **(C)** (i) епіхлоргідрин, K₂CO₃, 60 °C, (ii) піперидин, EtOH, кипіння зі зворотним холодильником.

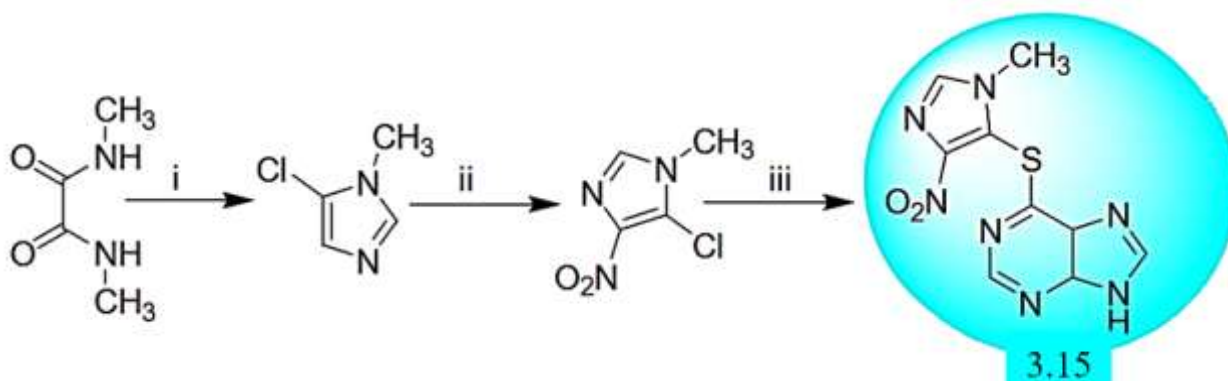
3.2. Похідні 4-нітроімідазолу.

Азатіоприн (3.16) є проліками 6-меркаптопурину, вперше був синтезований у 1956 році для отримання похідного 6-меркаптопурину в метаболічно активній, але замаскованій формі з кращим терапевтичним індексом [21]. Застосовується при ревматоїдному артриті, гранулематозі, хворобі Крона, виразковому коліті та при трансплантації нирок для запобігання відторгненню. Він схвалений USFDA для використання при трансплантації нирки та ревматичному артриті та входить до списку основних лікарських засобів ВООЗ. Глутатіон та подібні сполуки кишкової стінки, печінки та еритроцитів опосередковують відновне розщеплення тіоефіру (-S-), завдяки якому

азатіоприн перетворюється на 6-меркаптопурин. Азатіоприн перешкоджає синтезу пурину та порушує ДНК і РНК, таким чином викликаючи імуносупресію.

Синтез азатіоприну (схема 3.13) здійснено реакцією N,N-диметилксаміду з пентахлоридом фосфору з утворенням 5-хлор-1-метилімідазолу, обробка якого нітратом калію і концентрованою сірчаною кислотою дає 4-хлор-1-метил-5-нітро-1*H*-імідазол. Заключний етап включає конденсацію 4-хлор-1-метил-5-нітро-1*H*-імідазолу з 6-меркаптопурином з використанням диметилсульфоксиду як розчинника та ацетату натрію як основного каталізатора [21].

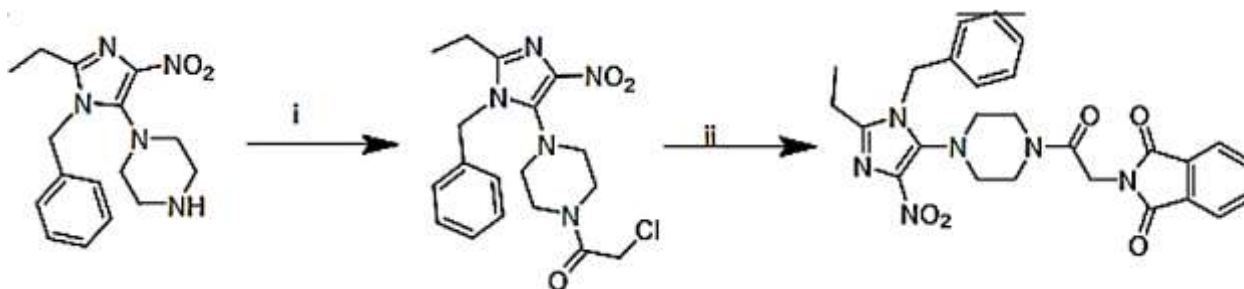
Схема 3.13

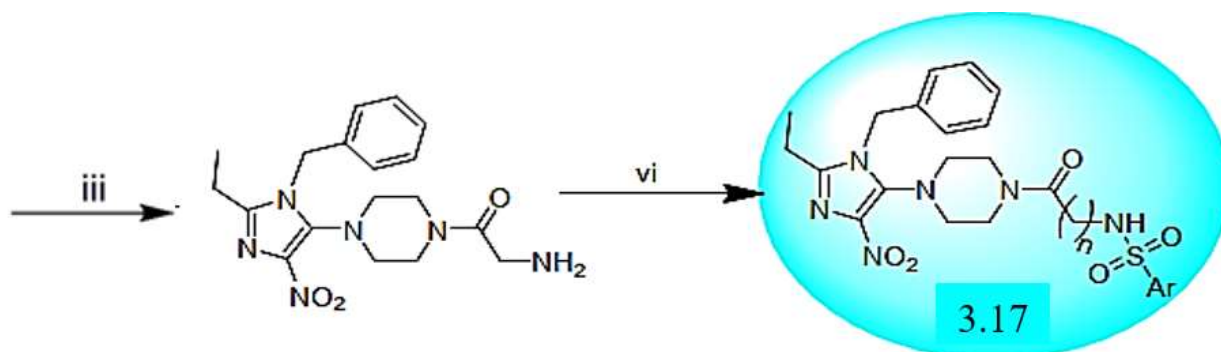


Реагенти і умови: (i) PCl₅, (ii) KNO₃, H₂SO₄, (iii) 6-меркаптопурин, DMSO, NaOAc.

Розроблено нові похідні 5-заміщеного піперазиніл-4-нітроімідазолу (3.17, Ar = 4-NO₂-Ph, 4-Me-Ph, 4-Cl-Ph, 4-NHAc-Ph) як анти-ВІЛ агенти (схема 3.14) [21] Встановлено, що аналог піперазиніл-4-нітроімідазолу 3.17 (Ar = 4-Cl-Ph) вибірково пригнічує реплікацію вірусу HIV-1.

Схема 3.14

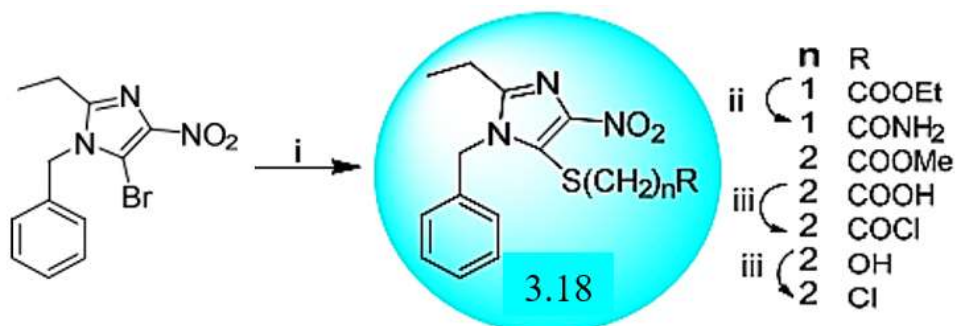




Реагенти і умови: (i) 2-хлорацетилхлорид, Et₃N, CH₂Cl₂, 23 °C, 3 год.; (ii) фталімід калію, DMF, 120-130 °C, 24 год.; (iii) NH₂NH₂·H₂O, кипіння зі зворотним холодильником, 4 год; (vi) RSO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂, 23 °C, 16 год.

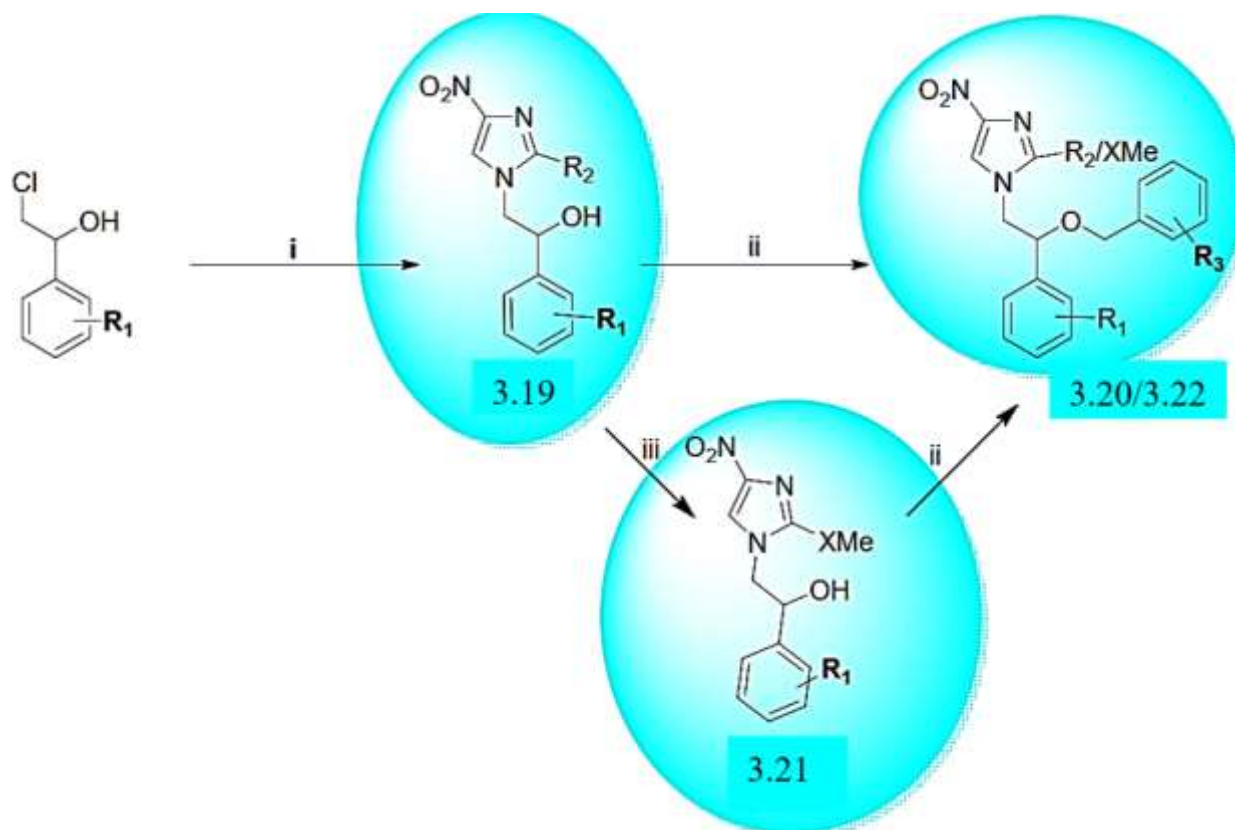
Синтезованої похідні на основі 1-бензил-2-етил-5-R-алкілтіо-4-нітро-імідазолу (3.18) як анти-ВІЛ агенти (схема 3.15), серед них дві сполуки 3.18 (n = 2, R = Cl, COCl) продемонстрували краще інгібування EC₅₀ та кращий індекс безпеки [21].

Схема 3.15



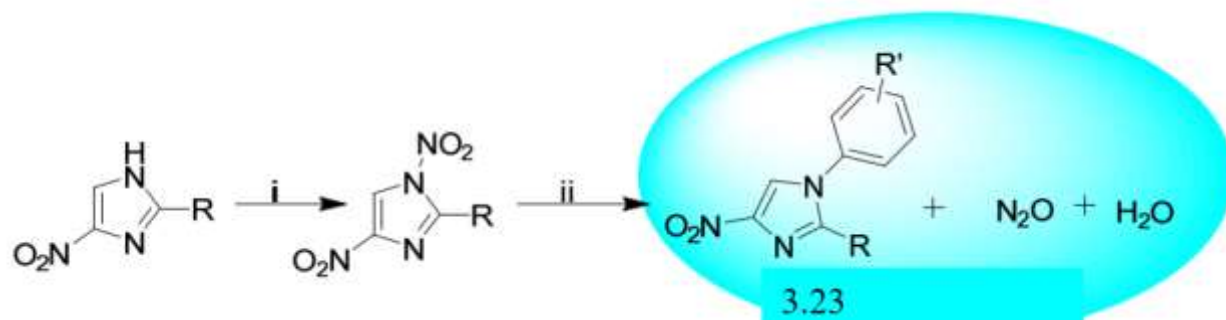
Реагенти і умови: (i) R(CH₂)_nSH, K₂CO₃, i-PrOH, 60-70 °C; 4 год. (ii) NH₃/MeOH, 23 °C, 10 год., 90%; (iii) SOCl₂, CHCl₃, 23 °C, 18 год.

Синтезовано аналоги 2-заміщених 4-нітроімідазолів на основі еконазолу (3.19-3.22, R₁ = 4F, 4-Cl, 4-NO₂, 4-Ph, 2,4-дихлоро, 2,4-дифторо, R₂ = H, Me, Br, R₃ = 2-F, 4-F, 4-Cl, 4-OCF₃, 2,4-дифторо, 2,5-дифторо, 3,5-дифторо, X = O, S) і вивчена їх протитуберкульозна активність (схема 3.16) [21]. Встановлено, що введення нітрогрупи в 4 положення імідазольних аналогів еконазолу приводить до втрати протитуберкульозної активності, у той же час введення атома кисню в положення 2 нітроімідазолів 3.21 і 3.22 сприяє підвищенню протитуберкульозної активності.



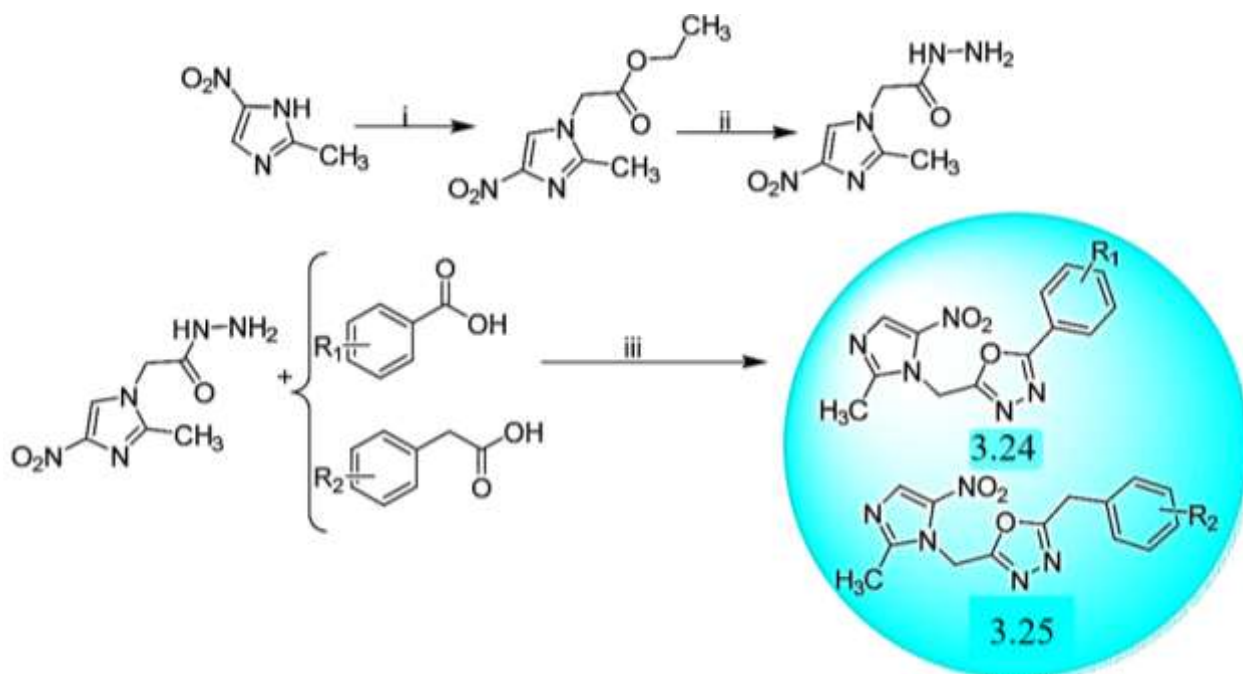
Реагенти і умови: (i) 4-нітроімідазол, TBAI, K_2CO_3 , MeOH або EtOH, кипіння зі зворотним холодильником, 12 год.; (ii) бензилбромід, NaN, TBAI, DMF, 2.5 год.; (iii) NaOMe або NaSMe, MeOH, rt, 12 год.

Розроблені нові 1-арилзаміщені похідні 4-нітроімідазолів (3.23) та вивчена їх активність щодо африканського трипаносомозу людини (схема 3.17) [21]. Серед усіх сполук лише 4-нітро-1-(4-(трифторметокси)феніл)-1*H*-імідазол та 1-(3,4-дихлорфеніл)-4-нітро-1*H*-імідазол продемонстрували потужну та селективну антитрипаносомну активність на моделях гострого і хронічного африканського трипаносомозу мишей, включаючи важку форму другої стадії африканського трипаносомозу людини, хронічну модель з ураженням ЦНС. Сполука 3.23 з *para*-трифторметоксифенільним замісником розглядається як перспективний кандидат для подальшого вивчення.



Реагенти і умови: (i) HNO_3 , $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$; (ii) заміщений анілін, $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$.

Вивчена антимікробна активність синтезованих похідних 4-нітроімідазолу, що містять фрагмент 1,3,4-оксадіазолу (3.24: $\text{R}_1 = 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 3\text{-F}, 3\text{-Br}, 4\text{-NO}_2, 3\text{-OMe}, 2\text{-OMe}, 2\text{-Me}$) і (3.25: $\text{R}_2 = 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 3\text{-F}, 3\text{-Br}, 4\text{-NO}_2, 3\text{-OMe}, 2\text{-OMe}, 2\text{-Me}$) (схема 3.18) [21]. Серед усіх синтезованих сполук найбільшу активність проти досліджених штамів бактерій *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* і *S. aureus* виявили похідні 3.24 ($\text{R}_1 = 2\text{-OMe}$) і 3.25 ($\text{R}_2 = 2\text{-Me}$) з МІК 1,56-3,13 $\mu\text{г}/\text{мл}$ та 1,56-6,25 $\mu\text{г}/\text{мл}$ відповідно.

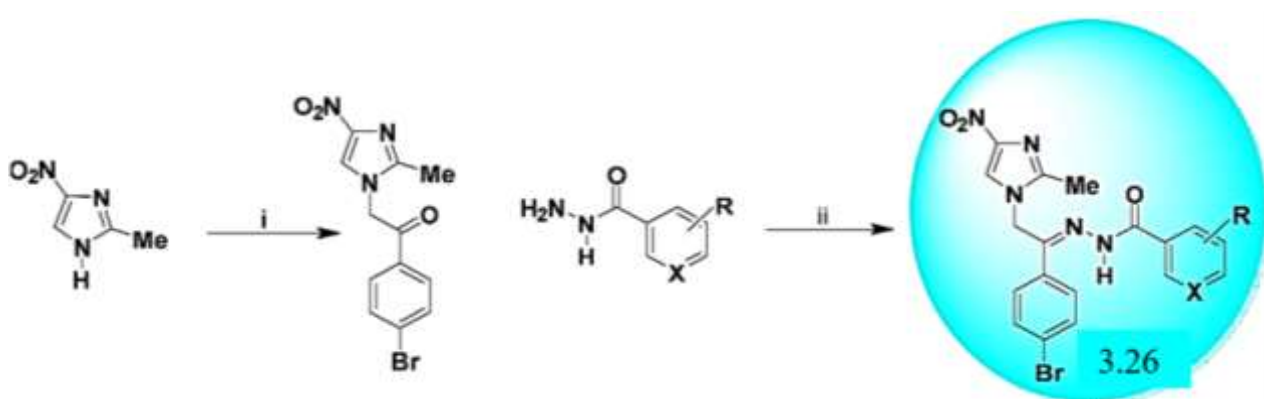


Реагенти і умови: (i) $\text{ClCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, K_2CO_3 , ацетон; (ii) $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH ; (iii) POCl_3 .

Синтезовані основи Шиффа, що містять фрагмент 4-нітроімідазолу (3.26 $\text{X} = \text{CH}$, $\text{R} = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-Cl}, 2\text{-OH}, 2\text{-NH}_2, 4\text{-OH}, 4\text{-NH}_2$; $\text{X} = \text{N}$, $\text{R} = \text{H}$) (схема

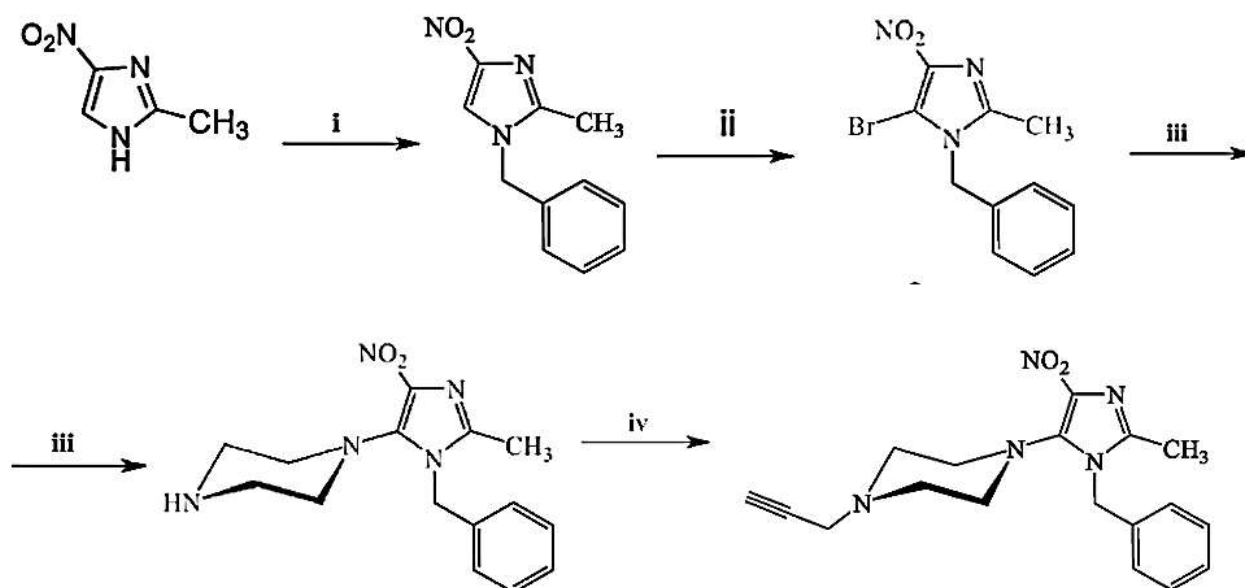
3.19) [21] і перевірено на антибактеріальну та інгібіторну активність EGFR (інгібітори рецептора епідермального фактора росту) з метою розробки більш ефективної цільової молекули. Сполуки 3.26 ($X = \text{CH}$, $R = 2\text{-OH}$, 4-OH , 4-NH_2) були визнані найбільш ефективними для антипроліферації та інгібування EGFR, а сполуки 3.26 ($X = \text{CH}$, $R = 4\text{-Me}$, 4-Cl , 2-NH_2 ; $X = \text{N}$, $R = \text{H}$) проявили виражену антибактеріальну активність. Сполука 3.26 ($X = \text{CH}$, $R = 4\text{-OH}$) продемонструвала ефективне інгібування при $\text{IC}_{50} 0,21 \pm 0,02 \mu\text{M}$ шляхом зв'язування з активним сайтом рецептора EGFR з мінімальною енергією зв'язування ($\Delta G_b = -49,4869$ ккал/моль).

Схема 3.19

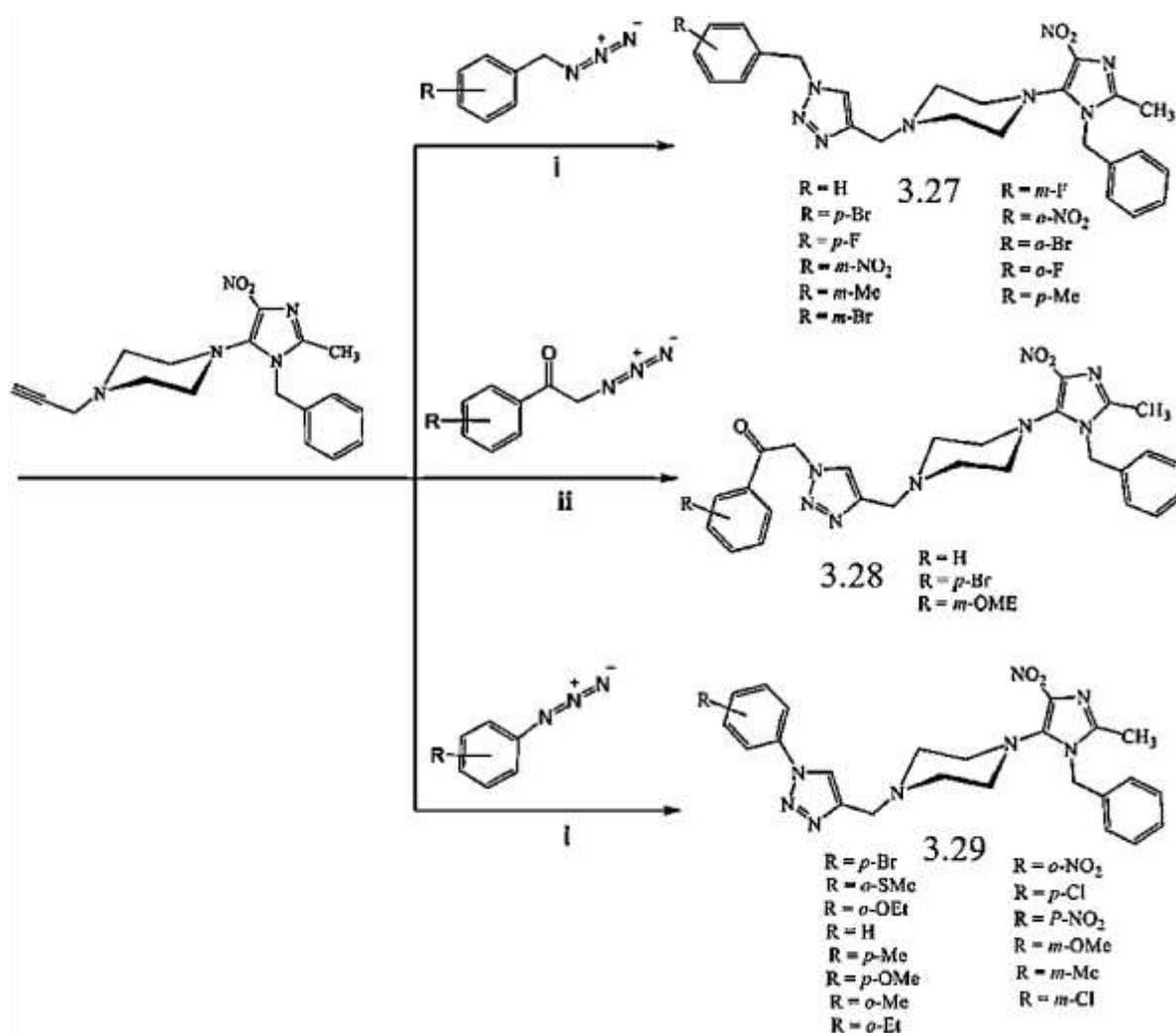


Реагенти і умови: (i) 2-бromo-1-(4-бromoфеніл)етан-1-он, K_2CO_3 , ТВАВ, MeCN; (ii) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, етанол, гт.

У пошуках нових сполук із потужною біологічною активністю реакцією 1-(N1-бензил-2-метил-4-нітроімідазол-5-іл)-4-(проп-2-ін-1-іл)піперазину з азидопохідними синтезовано заміщені похідні 1,2,3-тріазолу – 1-((N1-заміщений бензил-1H-1,2,3-тріазол-4-іл)метил)-4-(N1-бензил-2-метил-4-нітроімідазол-5-іл)-піперазин (3.27), 2-(4-((4-(N1-бензил-2-метил-4-нітро-1H-імідазол-5-іл)піперазин-1-іл)метил)-1H-1,2,3-тріазол-1-іл)-1-заміщений фенілетанон (3.28), 1-((N1-заміщений арил-1H-1,2,3-тріазол-4-іл)метил)-4-(N1-бензил-2-метил-4-нітроімідазол-5-іл)піперазин (3.29) (схема 3.20) [65]. Протипухлинна активність синтезованих сполук протестована на панелі ліній ракових клітин: MCF-7 (аденокарцинома молочної залози людини), HepG2 (гепатоцелюлярна карцинома), PC3 (карцинома передміхурової залози людини) та нормальний



Реагенти і умови: (i) безилхлорид, NaH, DMF; (ii) Br₂, DMF, K₂CO₃, 60-70 °C, 4 год.; (iii) піперазин, ізопропанол, 90-100 °C, 5 год.; (iv) пропаргілбромід, NaH, THF, 0 °C, 30 хв.



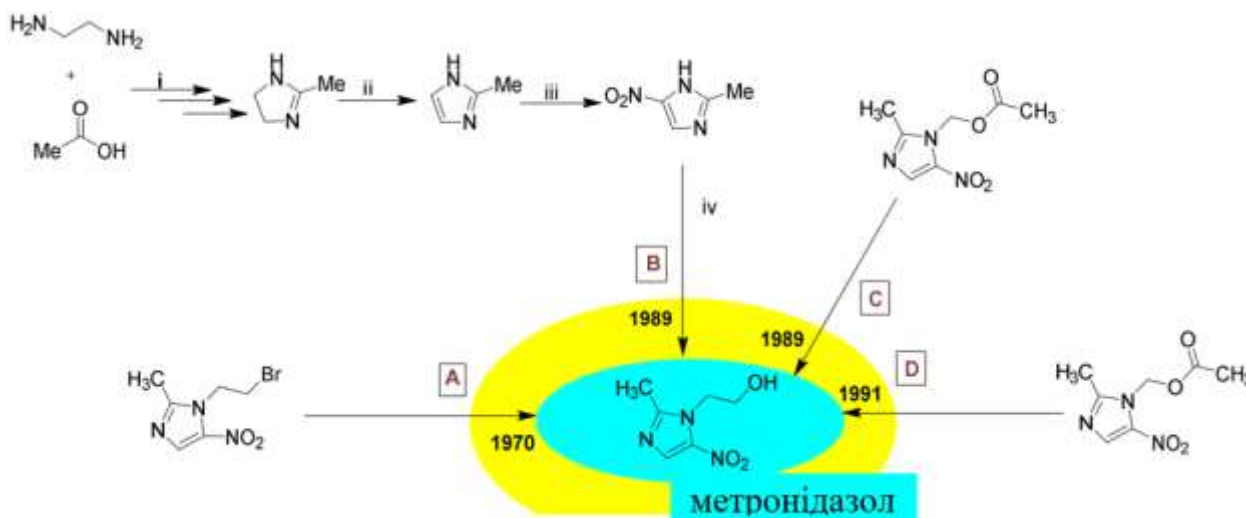
Реагенти і умови: (i) 1 mol % CuI/TEA, толуол, rt, 12 год.; (ii) CuSO₄·5H₂O, Na L-аскорбат, DMF : H₂O (3:2 v/v), rt, 2 год.

дермальний/фібробласт людини у порівнянні з доксорубіцином і цисплатином. Сполуки 3.27 ($R = 3\text{-F}, 4\text{-Me}$) виявляють багатообіцяючу активність проти лінії клітин (MCF-7) з $IC_{50} = 2,0$ і $5,0$ мкМ відповідно. До того ж похідна 3.27 ($R = 3\text{-F}$) не виявила цитотоксичної дії в діапазоні досліджуваних концентрацій 1-300 мкг/мл, була лише цитостатичною. Решта сполук не виявили помітної активності проти тестованих клітинних ліній.

3.3. Похідні 5-нітроімідазолу.

Як показано на схемі 3.21 існує кілька підходів для отримання метронідазолу [28, 35, 41, 66, 67]. Метод А полягає у гідролізі бром-етилімідазолу з допомогою мурашиної кислоти у водному формаміді. Синтез метронідазолу можна здійснити з 2-метилімідазолу, який, у свою чергу, був отриманий за допомогою підходу Дебюса-Радзішевського (метод В). При цьому етилендіамін реагує з оцтовою кислотою, що призводить до утворення N,N'-діацетилетилендіаміну, після обробки якого вапном утворюється 2-метилімідазолін, який далі обробляють нікелем Ренея для отримання 2-метилімідазолу. Подальше нітрування 2-метилімідазолу і алкілювання етиленоксидом або 2-хлоретанолом призводить до метронідазолу.

Схема 3.21



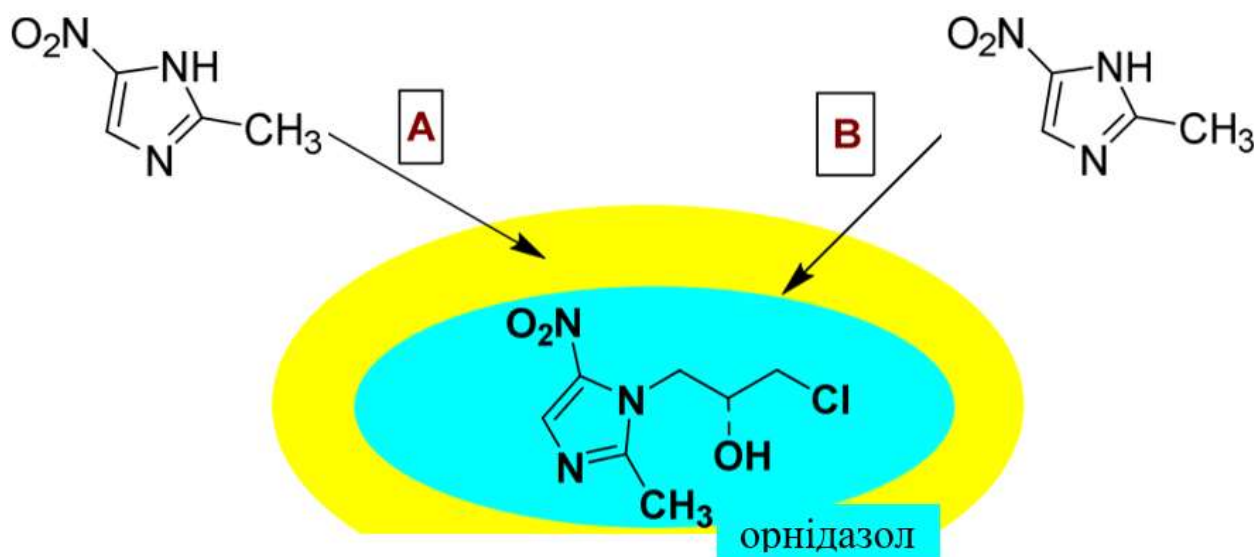
Реагенти і умови: (A) мурашина кислота, водн. формамід, $115\text{ }^{\circ}\text{C}$; (B) (i) $220\text{--}250\text{ }^{\circ}\text{C}$, CaO; (ii) Ni-Raney, 90%; (iii) $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{NaHSO}_4$; (iv) етиленоксид/2-хлоретанол,

$\text{H}_3\text{PO}_4/\text{Ac}_2\text{O}$; (C) біс-(2-ацетоксиетил)сульфат/диметилсульфат, H_2SO_4 , EtOH, кипіння зі зворотним холодильником; (D) етиленоксид, триоксид сірки водному розчині H_2SO_4 , 85 °C.

Метронідазол можна отримати також алкілуванням 1-(ацетоксиметил)-2-метил-4-нітроімідазолу біс-(2-ацетоксиетил)сульфатом в диметилсульфаті з подальшим гідролізом (метод C). Відповідно до методу D метронідазол отримано шляхом взаємодії 1-(ацетоксиметил)-2-метил-4-нітроімідазолу з етиленоксидом у присутності триоксиду сірки з подальшим гідролізом у водному розчині сірчаної кислоти.

Запропоновано ферментативний метод синтезу оптично чистих енантіомерів орнідазолу (схема 3.22, метод A). У цьому методі 2-метил-4-нітроімідазол у реакції з епіхлоргідрином утворює галогідрин (орнідазол), при подальшій естерифікації ліпазою одержано оптично чисті ізомери орнідазолу [21]. Рацемічну форму орнідазолу можна отримати шляхом взаємодії 2-метил-5-нітроімідазолу з епіхлоргідрином у основних умовах (метод B) [21, 35].

Схема 3.22

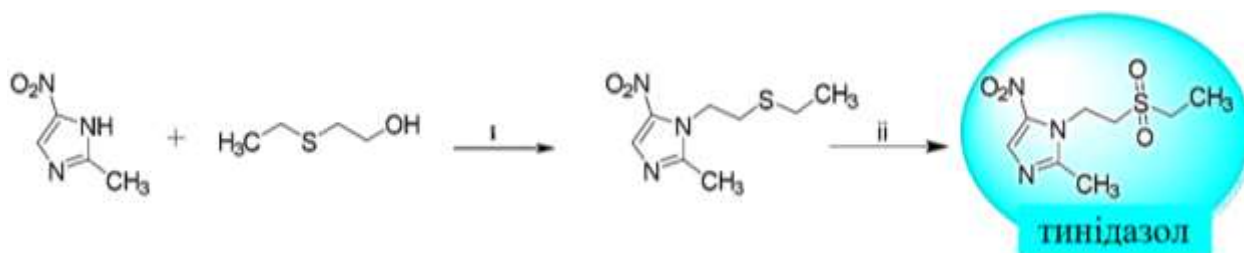


Реагенти і умови: (A) епіхлоргідрин, K_2CO_3 , DMF; (B) AlCl_3 , EtOAc, епіхлоргідрин, 0 °C-rt, 24 год.

Для отримання тинідазолу (схема 3.23) 2-метил-5-нітроімідазол піддають конденсації з утворенням 1-(2-етилтіостанол)-2-метил-5-нітроімідазолу, який далі окиснюють в присутності пероксиду водню та $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ [21, 35].

Каталізатор, який використовується в цій реакції, можна повторно використувати п'ять разів без втрати селективності.

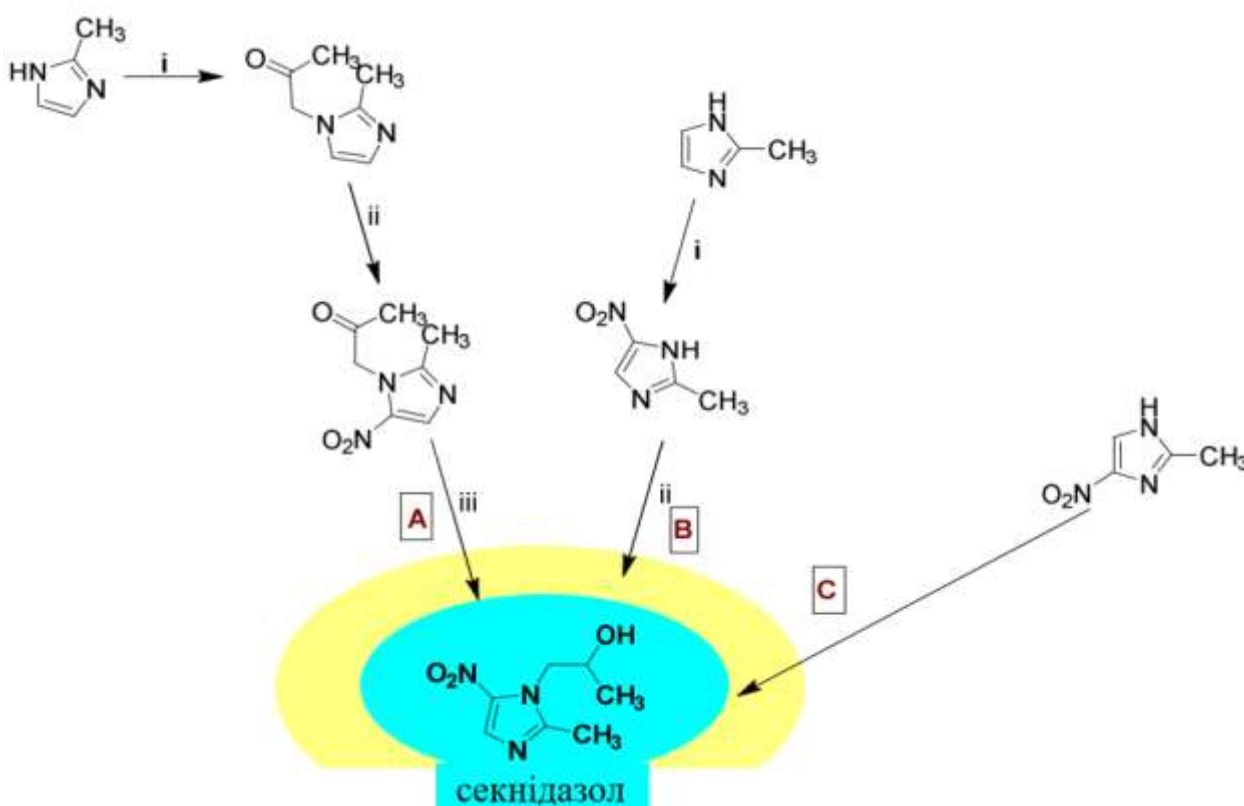
Схема 3.23



Реагенти і умови: (i) $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$, H_2SO_4 , 80-85 °C, 9 год.; (ii) $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$, H_2O_2 (надл.).

Існує три методи синтезу секнідазолу (схема 3.24) [21]. Запатентований метод А синтезу секнідазолу полягає у взаємодії 2-метилімідазолу з хлор-ацетилхлоридом з отриманням (2-метилімідазол-1-іл)ацетону, який після реакції з HNO_3 і P_2O_5 утворює відповідну нітросполуку з подальшим відновленням.

Схема 3.24



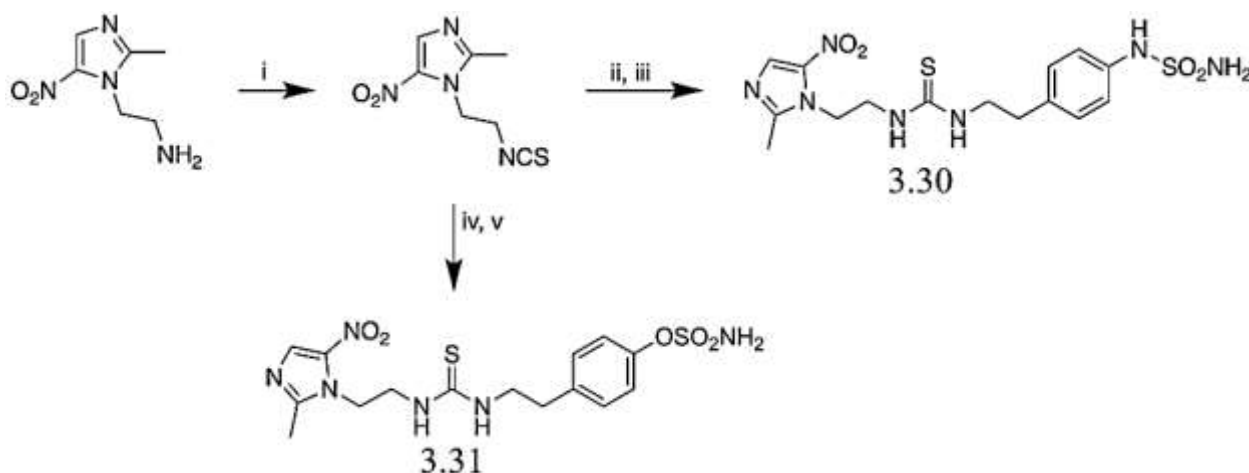
Реагенти і умови: (A) (i) хлорацетилхлорид, K_2CO_3 , ацетон, кипіння зі зворотним холодильником; (ii) HNO_3 , P_2O_5 , (iii) NaBH_4 , MeOH , rt; (B) (i) H_2SO_4 , HNO_3 , (ii) еокси-

пропан, EtOH, 20 °C/ хлорацетилхлорид, K₂CO₃, ацетон, кипіння зі зворотним холодильником; (С) епіхлоргідрин, AlCl₃, EtOAc, 1.5 год, 45 °C.

Метод В синтезу секнідазолу включає нітрування 2-метилімідазолу з наступною конденсацією з 1-хлорізопропанолом або пропіленоксидом. Інший шлях синтезу секнідазолу (метод С) полягає у взаємодії 2-метил-5-нітроімідазолу з епіхлоргідрином.

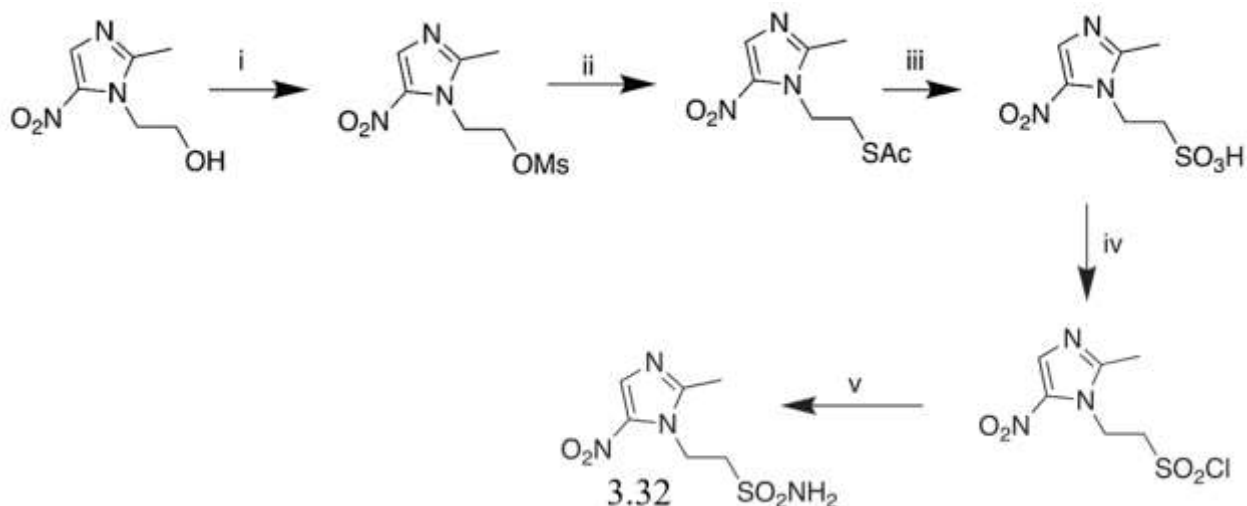
Для вивчення впливу фрагмента 5-нітроімідазолу та розробки нових потужних і безпечніших інгібіторів карбоангідрази СА I, СА II та СА IX людини синтезована серія нових похідних тіосечовини 3.30 і 3.31 (схема 3.25) та сульфонамідів 3.32 (схема 3.26) [68]. Ці білки відіграють важливу патофізіологічну роль у захворюваннях людини – СА IX у прогресуванні пухлин, а СА I та СА II у набряку сітківки та головного мозку, глаукомі, епілепсії та гірській хворобі. Похідні тіосечовини 3.30 і 3.31 продемонстрували інгібуючу дію проти всіх ізоформ СА. Сполука 3.31 показала найбільш ефективне інгібування hCA II, а сульфонамід 3.22 – помірне інгібування hCA II і hCA IX, тоді як менш слабо інгібував hCA I.

Схема 3.25



Реагенти і умови: (i) тіофосген, NaOH, CHCl₃, 0 °C-rt; (ii) 4-(2-аміноетил)анілін, CH₃CN, rt; (iii) NH₂SO₂Cl, DMA, rt; (iv) 4-(2-аміноетил)фенол, CH₃CN, rt; (v) NH₂SO₂Cl, DMA, rt.

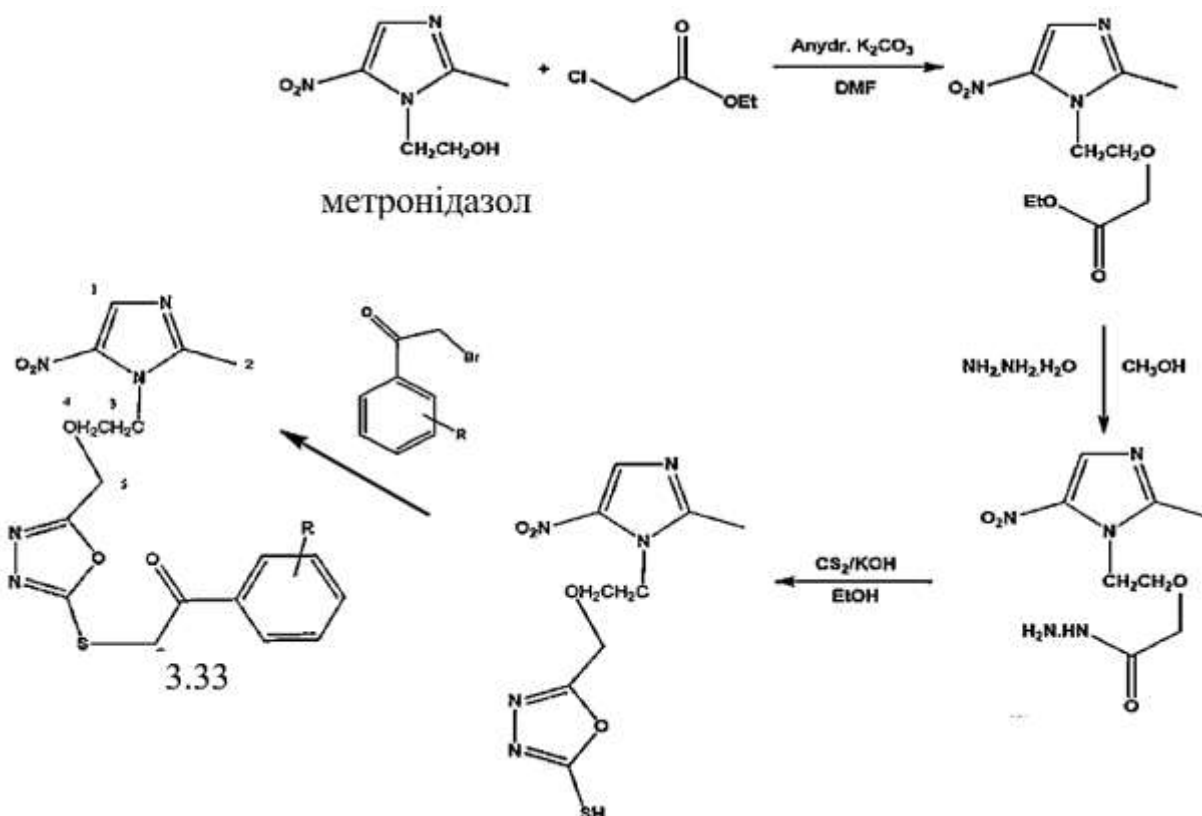
Схема 3.26



Реагенти і умови: (i) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, NEt_3 , DMAP, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$ – rt ; (ii) KSAc , DMF, rt ; (iii) 35% H_2O_2 - CH_3COOH , rt ; (iv) фосген, кат. сух. DMF, сух. DCM, rt , (v) NH_3 в 1,4-діоксані, бензол, rt .

З метою зменшення побічних ефектів метронідазолу та запобігання розвитку резистентності мікроорганізмів синтезовані нові тіозаміщені похідні з 1,3,4-оксадіазольною частиною 3.33 ($\text{R} = 4\text{-Cl}$, 4-Br , 4-F , 4-OH , 4-NO_2 , 3-F-4-OMe) (схема 3.27) [69].

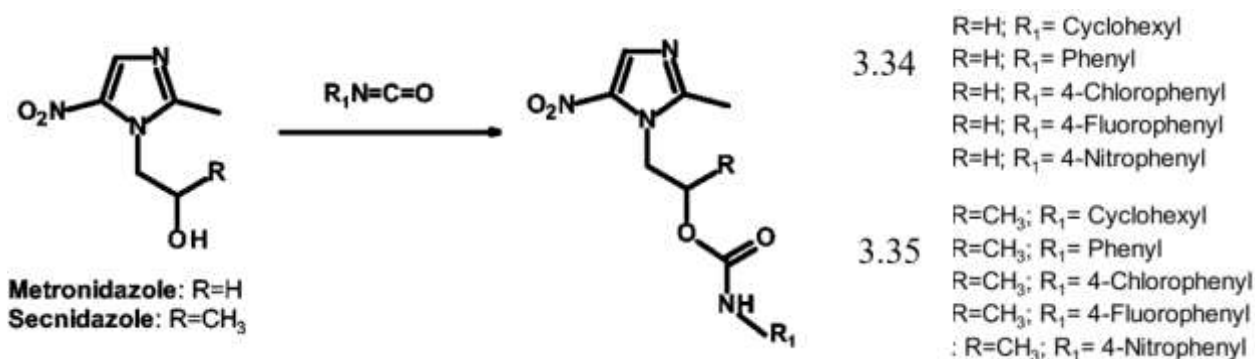
Схема 3.27



Синтезовані сполуки 3.33 виявили значну антиоксидантну активність (IC становило відповідно $70,42 \pm 0,15$, $70,52 \pm 0,54$, $85,21 \pm 0,85$, $80,10 \pm 0,46$, $82,52 \pm 0,13$ та $70,45 \pm 0,12$ г/мл). Усі тіозаміщені оксадіазолові похідні продемонстрували антимікробну активність проти аеробних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *viridans streptococci*, *Providencia spp.*, *Serratia marcescens* і *Enterobacter cloacae*), на відміну від метронідазолу, який є активним тільки відносно анаеробних бактерій. Оцінка антигاردіальної активності показала, що всі похідні володіють біологічною активністю проти лямблій (IC₅₀ від $1,31 \pm 0,11$ мкМ до $2,26 \pm 0,49$ мкМ, тоді як для метронідазолу IC₅₀ $3,71 \pm 0,27$ мкМ). Сполука 3.33 (R = 3-F-4-OMe) може бути використана для розробки нового протипаразитарного препарату (IC₅₀ $0,88 \pm 0,52$ мкМ).

Отримана серія похідних карбаматів (схема 3.28) на основі двох поширених протипротозойних препаратів: метронідазолу (3.34) і секнідазолу (3.35) [70]. Сполуки були протестовані *in vitro* проти двох амітохондріальних найпростіших: *Giardia duodenalis* і *Trichomonas vaginalis*. Усі сполуки показали сильну антипротозойну активність у порівнянні з вихідними препаратами. Похідна 3.34 (R = H, R₁ = Cyclohexyl) була найактивнішою проти *G. duodenalis* (IC₅₀ 460 nM) і *T. vaginalis* (IC₅₀ 60 nM). Ефективність цієї сполуки була у 10 разів більшою, ніж у метронідазолу проти обох паразитів.

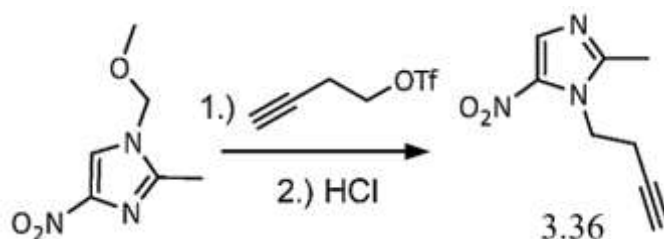
Схема 3.28



1-(Бут-3-ініл)-2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол (3.36) утворюється шляхом взаємодії 1-(метоксиметил)-2-метил-4-нітро-1*H*-імідазолу з бут-3-ініл трифторметансульфонатом з подальшим видаленням метоксиметилацетальної захисної

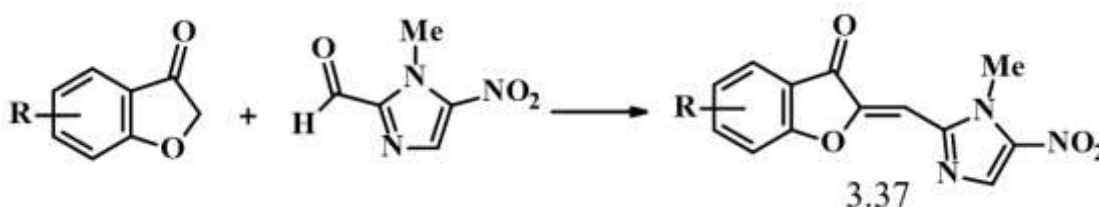
групи додаванням кислоти (схема 3.29) [71]. Тестування *in vitro* проти штаму *G. lamblia* показало, що сполука 3.36 активніша за метронідазол, що може пояснюватися його дещо більшою прогнозованою гідрофобністю з розрахунковим значенням $\log P$ 0,95 порівняно з -0,46 для метронідазолу. Сполука також була ефективною *in vivo* –пероральне введення стандартної дози 10 мг/кг протягом 3 днів усувало кишкову інфекцію *G. lamblia* на моделі лямбліозу у молочних мишей.

Схема 3.29



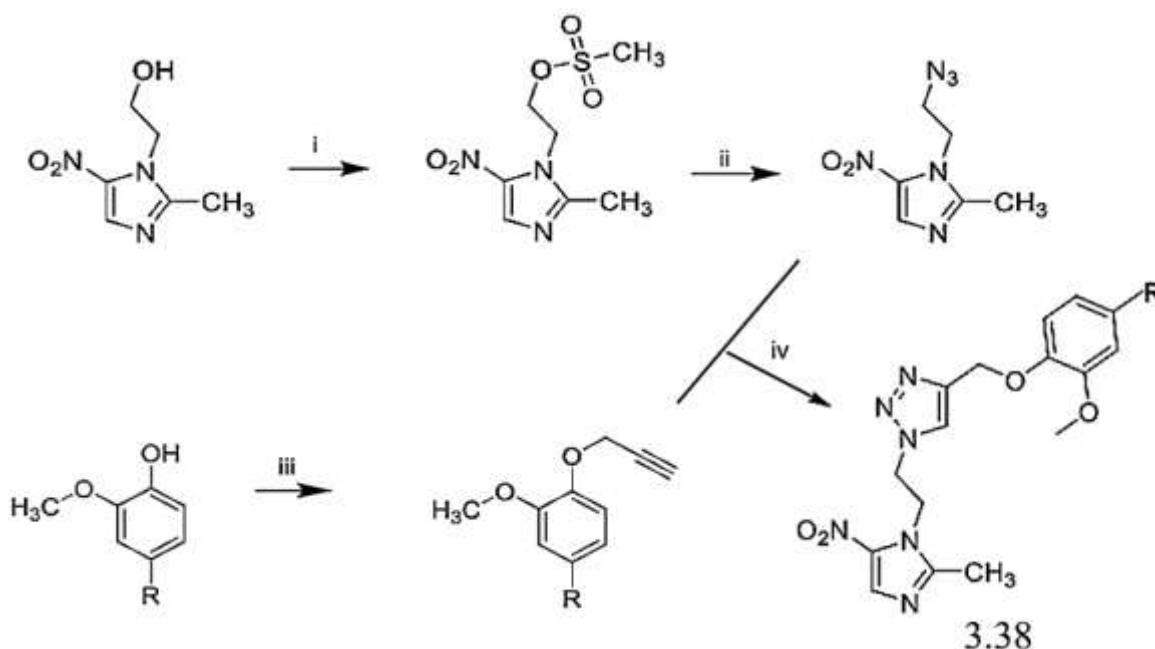
Заміщені (Z)-2-(1-метил-5-нітроімідазол-2-ілметил)-3(2H)-бензофуранони (3.37, R = 5-Cl, 5-Br, 5-I, 5-Me, 5-OMe, 5-NO₂, 6-Cl, 6-Me, 6-OMe, 6-OH, 7-Cl, 7-Me, 7-OMe, 6,7-(OMe)₂), були отримані шляхом конденсації відповідних 3(2H)-бензофуранонів з 1-метил-5-нітроімідазол-2-карбальдегідом (схема 3.30) [72]. Похідні (3.37) продемонстрували помірне або значне пригнічення росту промастигот *Leishmania major in vitro*, а також були додатково досліджені на амастиготах *L. donovani* і показали значно вищу активність проти цього штаму (у 17-88 разів). (Z)-7-Метокси-2-(1-метил-5-нітроімідазол-2-ілметил)-3(2H)-бензофуранон виявив найвищу активність щодо *L. donovani* з IC₅₀ 0,016 mM. Дослідження способу їх дії показали, що сполуки 3.37 біоактивуються переважно нітроредуктазою 1 та, ймовірно, ця біоактивація призводить до виробництва нітросо- та гідроксиламінових метаболітів, які є цитотоксичними для паразита *Leishmania*.

Схема 3.30



Синтезовано нові гібриди 3.38 ($R = H, CH_2CH=CH_2, C_3H_7$), що містять фрагменти метронідазолу та аналоги евгенолу поєднані тріазоловим лінкером (схема 3.31) [73]. Сполуки 3.38 ($R = CH_2CH=CH_2, C_3H_7$) виявили виражену трипановидну активність проти епімастиготної та трипомастиготної форм *Trypanosoma cruzi* подібну до контрольного препарату бензнідазолу.

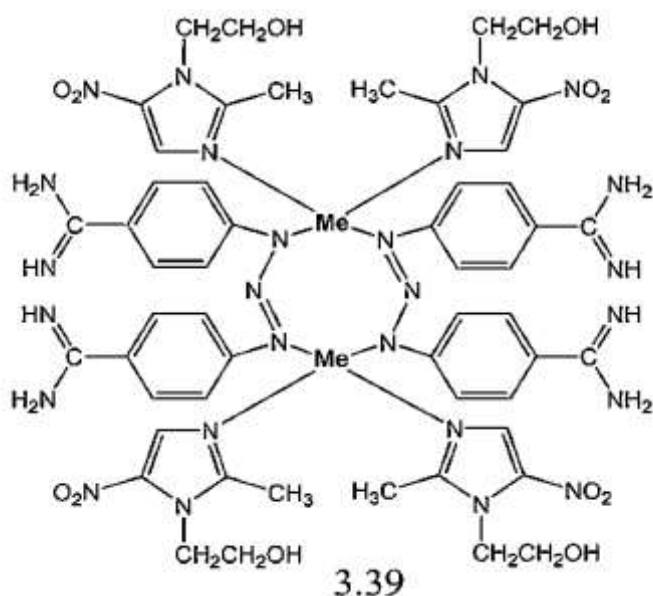
Схема 3.31



Реагенти і умови: (i) CH_3SO_2Cl , Py, 0 °C, 24 год.; (ii) $NaNO_2$, DMF, 80 °C, 12 год.; (iii) пропаргіл бромід, DMF, 80 °C, 12 год.; (iv) аскорбат натрію, $CuSO_4$, t-BuOH, rt, 12 год.

Нові комплекси перехідних металів (3.39, Me = Au, Pd, Pt) з беренілом та метронідазолом були отримані шляхом двостадійного синтезу [74]. На першій стадії синтезу неорганічні солі металів золота, паладію та платини обробляли 2-(1-метил-5-нітроімідазол-2-іл)етанолом для отримання стабільних проміжних продуктів, на другій стадії отримані раніше сполуки обробляли водним розчином $AgNO_3$, потім беренілом у 10% NaCl. Аналіз цитотоксичності сполук 3.39 проти клітин раку молочної залози показав, що нові сполуки є більш ефективними, ніж цисплатин. Зроблено припущення, що саме фрагменти 5-нітроімідазолів мають антипроліферативну активність у відповідній хімічній системі. Крім того, встановлено, що ця активність змінюється в залежності від металу присутнього в структурі – цитотоксична активність цих сполук зростала

в такому порядку: $\text{Pd} > \text{Pt} > \text{Au}$. Також виявлено, що підвищена активність топоізомерази $\text{II}\alpha$, спричинена досліджуваними сполуками, потенційно може призвести до фрагментації ДНК, що призведе до загибелі клітин через апоптоз. Результати дослідження свідчать, що нові синтетичні комплекси перехідних металів з беренілом і 5-нітроімідазолом можуть становити нову групу протипухлинних засобів для лікування хворих на рак молочної залози.



Висновки до розділу III

У третьому розділі узагальнено літературні джерела щодо методів отримання сучасних лікарських засобів з групи нітроімідазоів, а також систематизовані данні щодо можливих структурних модифікацій 2-нітро-, 4-нітро- та 5-нітроімідазолів з метою виявлення нових перспективних кандидатів для подальшого вивчення.

Нові похідні модифікованих нітроімідазолів є цінними терапевтичними засобами з широким спектром антипротозойної дії, включаючи активність проти трихомонад, трипаносом, лямблій, лейшманій, а також проявили себе як перспективні антибактеріальні, протитуберкульозні, противірусні, протипухлинні, антиоксидантні агенти та радіоактивні індикатори для візуалізації гіпоксії пухлин.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі наведено результати проведеного огляду наукових літературних першоджерел, узагальнення сучасних наукових даних щодо:

- поширення протозойних захворювань у світі та, зокрема, в Україні, їх різноманіття, а також щодо засобів протипаразитарної терапії;

- спектру антипаразитарної активності, механізму дії, фармакокінетичних властивостей, розвитку резистентності, побічних ефектів та лікарських взаємодій лікарських засобів з групи 5-нітроїмідазолу;

- характеристики окремих представників лікарських засобів з групи 5-нітроїмідазолу, які мають широкий спектр протипаразитарної дії та проявляють високу ефективність у боротьбі з протозойними інфекціями;

- методів отримання сучасних лікарських засобів з групи нітроїмідазоів, а також систематизовані данні щодо можливих структурних модифікацій 2-нітро-, 4-нітро- та 5-нітроїмідазолів з метою виявлення нових перспективних кандидатів для подальшого вивчення.

Нові похідні модифікованих нітроїмідазолів є цінними терапевтичними засобами з широким спектром антипротозойної дії, а також проявили себе як перспективні антибактеріальні, протитуберкульозні, противірусні, протипухлинні, антиоксидантні агенти та радіоактивні індикатори для візуалізації гіпоксії пухлин.

Систематизовані та узагальнені дані сучасних наукових публікацій допоможуть хімікам-синтетикам та біологам визначити пріоритетні напрямки структурних модифікацій нітроїмідазолів для розширення спектру їх біологічної активності та покращення фармакокінетичних властивостей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Протозойні хвороби. URL: <https://uk.wikipedia.org> (дата звернення: 28.03.2024).
2. Некрасова Н. О., Смалько Є. О. Актуалізація вивчення провідних нейропаразитарних захворювань в Україні. *Інфекційні хвороби*. 2023. № 4 (114). С. 82–88.
3. Мещерякова І. П., Бородіна О. С. Сучасний погляд на проблему протозойних захворювань. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* : матеріали наук.-практ. міжнар. дистанц. конф., м. Харків, 26 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 14–16.
4. Степаненко В. І., Коновалова Т. С. Урогенітальні інфекції: трихомоніаз, кандидоз, генітальний герпес : монографія. Київ : КіМ, 2008. 287 с.
5. Інфекційні хвороби: підручник / О. А. Голубовська та ін. ; за ред. О. А. Голубовської. 2-ге вид. допов. і перероб. Київ : ВСВ «Медицина», 2018. 688 с.
6. Сидорчук А. С. Забуті протозойні тропічні інвазії: стан та перспективи вакцинації на сучасному етапі (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 221–223.
7. Malaria. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (Date of access: 28.03.2024).
8. Kaye A. Toxoplasmosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention in Congenitally Exposed Infants. *Journal of Pediatric Health Care*. 2011. № 25 (6). P. 355–364.
9. Maudlin I., Holmes P., Miles M. W. The trypanosomiasis. Cambridge : CABI Publishing, 2004. 624 p.
10. Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness). URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness)) (Date of access: 28.03.2024).
11. Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)) (Date of access: 28.03.2024).
12. Інфекційні хвороби : енциклопедичний довідник / за ред. С. О. Крамарьова, О. А. Голубовської. 2-е вид. допов. та перероб. Київ : ТОВ «Гармонія», 2019. 712 с.

13. Велика українська енциклопедія. URL: <https://vue.gov.ua> (дата звернення: 25.03.2024).
14. Антипротозойні засоби. URL: <https://uk.wikipedia.org> (дата звернення: 25.03.2024).
15. Нековаль І. В., Казанюк Т. В. Фармакологія : підручник. 4-е вид. виправ. Київ : ВСВ «Медицина», 2011. 520 с.
16. Синтетичні протиінфекційні препарати. Нітроїмідазоли. URL: <https://pidru4niki.com/90939/meditsina/nitroimidazoli> (дата звернення: 25.03.2024).
17. Клінічна фармакологія : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / С. В. Нальотов та ін. ; за ред. І. А. Зупанця, С. В. Нальотова, О. П. Вікторова. Харків : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2007. 312 с.
18. Клінічна фармакологія : навч. посіб. : у 2-х ч. / І. А. Зупанець та ін. ; за ред. І. А. Зупанця. Харків : НФаУ, 2023. Ч. 1. 238 с.
19. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практичний посібник з антиінфекційної хіміотерапії. Мінськ, 2007. 1463 с.
20. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 15. Київ, 2023. 1291 с.
21. Functionalized Nitroimidazole Scaffold Construction and Their Pharmaceutical Applications: A 1950-2021 Comprehensive Overview / R. Gupta et al. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. № 15 (5). P. 561.
22. Transcriptional profile of *Trichomonas vaginalis* in response to metronidazole / Y. Xie et al. *BMC Genomics*. 2023. № 24 (1). P. 318.
23. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 15. URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua> (дата звернення: 25.03.2024).
24. Метронідазол (Metronidasole). URL: <http://preparaty.org/info/2707> (дата звернення: 25.03.2024).
25. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 25.03.2024).
26. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 25.03.2024).
27. Metronidazole. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Metronidazole> (Date of access: 28.03.2024).

28. Metronidazole. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00916> (Date of access: 28.03.2024).
29. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <https://mozdocs.kiev.ua> (дата звернення: 25.03.2024).
30. BNF 82 (British National Formulary). September 2021 – March 2022. London : Pharmaceutical Press, 2022. 1805 p.
31. Foye's principles of medicinal chemistry / ed. by T. L. Lemke, D. A. Williams. 7-th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 1499 p.
32. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry / ed. by M. John, Jr. Beale, J. H. Block. 12th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 1022 p.
33. Corey E. J. Drug discovery practices, processes, and perspectives. Hoboken, N. J. : John Wiley & Sons, 2013. 27 p.
34. World Health Organization. World Health Organization model list of essential medicines : 21st list 2019. Geneva : World Health Organization, 2019. 65 p.
35. Alagarsamy V. Textbook of Medicinal Chemistry. Edinburgh : Elsevier, 2010. Vol. II. 547 p.
36. Essentials of Foye's principles of medicinal chemistry / T. L. Lemke et al. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2017. 989 p.
37. Gut microbiome affects the metabolism of metronidazole in mice through regulation of hepatic cytochromes P450 expression / N. Zemanová et al. *PLoS One*. 2021. № 16 (11). DOI : 10.1371/journal.pone.0259643 (Date of access: 06.05.2024).
38. Biochemical and structural characterization of Haemophilus influenzae nitroreductase in metabolizing nitroimidazoles / D. Liu et al. *RSC Chem Biol*. 2022. № 3 (4). P. 436–446.
39. Тинідазол. URL: <https://uk.wikipedia.org> (дата звернення: 25.03.2024).
40. Tinidazole. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00911> (Date of access: 28.03.2024).
41. Imidazole and Derivatives / Ebel K. et al. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim : Wiley-VCH, 2002. P. 28-49.
42. World Health Organization. World Health Organization model list of essential medicines : 22st list 2021. Geneva : World Health Organization, 2021. 71 p.

43. Pharmacokinetics and metabolism of ¹⁴C-tinidazole in humans / S. G. Wood et al. *J Antimicrob Chemother.* 1986. № 17 (6). P. 801–809.
44. Ornidazole. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Ornidazole> (Date of access: 28.03.2024).
45. Ornidazole. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13026> (Date of access: 28.03.2024).
46. Metabolic studies of ornidazole in the rat, in the dog and in man / D. E. Schwartz et al. *Xenobiotica.* 1979. № 9 (9). P. 571–581.
47. Секнідазол. URL: <https://uk.wikipedia.org> (дата звернення: 25.03.2024).
48. Secnidazole. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12834> (Date of access: 28.03.2024).
49. Gillis J. C., Wiseman L. R. Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. *Drugs.* 1996. № 51 (4). P. 621–638.
50. No Time to Wait: Securing the Future from Drug-Resistant Infections. Geneva : World Health Organisation, 2019. 28 p.
51. Unraveling the antitrypanosomal mechanism of benznidazole and related 2-nitroimidazoles : From prodrug activation to DNA damage / D. Ambika et al. *Mol Microbiol.* 2021. № 116 (2). P. 674–689.
52. Low-dose benznidazole treatment results in parasite clearance and attenuates heart inflammatory reaction in an experimental model of infection with a highly virulent trypanosoma cruzi strain / Á. C. Cevey et al. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2016. № 6. P. 12–22.
53. IL-10/STAT3/SOCS3 Axis Is Involved in the Anti-inflammatory Effect of Benznidazole / Á. C. Cevey et al. *Front Immunol.* 2019. № 10. P. 1267.
54. Benznidazole Anti-Inflammatory Effects in Murine Cardiomyocytes and Macrophages Are Mediated by Class I PI3Kδ / Á. C. Cevey et al. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.782891 (Date of access: 06.04.2024).
55. Anti-Trypanosoma cruzi Activity, Mutagenicity, Hepatocytotoxicity and Nitroreductase Enzyme Evaluation of 3-Nitrotriazole, 2-Nitroimidazole and Triazole Derivatives / C. A. C. Menozzi et al. *Molecules.* 2023. № 28 (22). P. 7461.

56. Preparation and anti-triple-negative breast cancer cell effect of a nanoparticle for the codelivery of paclitaxel and gemcitabine / F. Yang et al. *Discov Nano*. 2023. № 18 (1). P. 119.

57. Automated radiosynthesis of two ¹⁸F-labeled tracers containing 3-fluoro-2-hydroxypropyl moiety, [¹⁸F]FMISO and [¹⁸F]PM-PBB3, via [¹⁸F]epifluorohydrin / T. Ohkubo et al. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021. № 6 (1). P. 23.

58. Synthesis of [¹⁸F]FMISO, a hypoxia-specific imaging probe for PET, an overview from a radiochemist's perspective / T. Kniess et al. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2023. № 8. P. 5.

59. Synthesis and Preliminary Evaluation of a Novel ¹⁸F-Labeled 2-Nitroimidazole Derivative for Hypoxia Imaging / J. Lu et al. *Front Oncol*. 2021. № 10. DOI: 10.3389/fonc.2020.572097 (Date of access: 06.04.2024).

60. Synthesis of a 2-nitroimidazole derivative N-(4-[¹⁸F]fluorobenzyl)-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-acetamide ([¹⁸F]FBNA) as PET radiotracer for imaging tumor hypoxia / A. P. Nario et al. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2022. № 7 (1). P. 13.

61. Development of Novel ¹⁸F-PET Agents for Tumor Hypoxia Imaging / L. Wang et al. *J Med Chem*. 2021. № 64 (9). P. 5593–5602.

62. Synthesis and Evaluation of ^{99m}Tc-Labelled 2-Nitroimidazole Derivatives with Different Linkers for Tumour Hypoxia Imaging / Q. Ruan et al. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. № 16 (9). P. 1276.

63. Design, synthesis, and biological study of 4-[(2-nitroimidazole-1H-alkyloxy)aniline]-quinazolines as EGFR inhibitors exerting cytotoxicities both under normoxia and hypoxia / W. Cheng et al. *Drug Des Devel Ther*. 2019. № 13. P. 3079–3089.

64. Labulo A. H., Omondi B., Nyamori V. O. Synthesis, crystal structures and electrochemical properties of ferrocenyl imidazole derivatives. *Heliyon*. 2019. № 5 (10). DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02580 (Date of access: 06.04.2024).

65. Novel hybrid motifs of 4-nitroimidazole-piperazinyl tagged 1,2,3-triazoles : Synthesis, crystal structure, anticancer evaluations, and molecular docking study / S. O. W. Saber et al. *Heliyon*. 2023. № 9 (9). e19327. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023 (Date of access: 06.04.2024).

66. Chemotherapeutics / P. Actor et al. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim : Wiley-VCH. 2000. P. 38-57.
67. Synthesis of metronidazole from ethylenediamine / M. Y. Kraft et al. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1989. № 23 (10). P. 861–863.
68. Design, synthesis, in vitro inhibition and toxicological evaluation of human carbonic anhydrases I, II and IX inhibitors in 5-nitroimidazole series / A. Aspatwara et al. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020. № 35 (1). P. 109–117.
69. Mohammed M., Haj N. Synthesis and Pharmacological Characterization of Metronidazole-Oxadiazole Derivatives. *Iran J Med Sci*. 2023. № 48 (2). P. 167–175.
70. Metronidazole and Secnidazole Carbamates: Synthesis, Antiprotozoal Activity, and Molecular Dynamics Studies / G. Rocha-Garduño et al. *Molecules*. 2020. № 25 (4). P. 793.
71. Click chemistry-facilitated comprehensive identification of proteins adducted by antimicrobial 5-nitroimidazoles for discovery of alternative drug targets against giardiasis / T. Lauwaet et al. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020. № 14 (4). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008224> (Date of access: 06.04.2024).
72. Antileishmanial Activities of (Z)-2-(Nitroimidazolylmethylene)-3-(2H)-Benzofuranones : Synthesis, In Vitro Assessment, and Bioactivation by NTR 1 and 2 / L. Navidpour et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022. № 66 (11). DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.00583-22> (Date of access: 06.04.2024).
73. Synthesis of New Hybrid Derivatives from Metronidazole and Eugenol Analogues as Trypanocidal Agents / M. F. Pelozo et al. *J Pharm Pharm Sci*. 2021. № 24. P. 421–434.
74. Evaluation of the Anticancer Activities of Novel Transition Metal Complexes with Berenil and Nitroimidazole / R. Czarnomysy et al. *Molecules*. 2020. № 25 (12). P. 2860.

ДОДАТОК



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СЕРТИФІКАТ учасника

Цим засвідчується, що

Немашкало К.В., Сидоренко Л.В., Горохова О.В.

брав(ла) участь у роботі

XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА



17-19 квітня 2024 р, м. Харків