

РОЗРОБКА МЕТОДІВ СИНТЕЗУ НОВИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 3-ЦІАНО-6-ФТОРХІНОЛОНІВ-4 НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

*Спиридонова Н. В., Сілін О.В., Коваленко С. М.**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

***Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків**

На сьогоднішній день проведені ретельні дослідження в області терапії антибактеріальними агентами хінолонового ряду. До теперішнього часу розроблені більше ніж 30 препаратів і більше 20 з них ретельно вивчені в клініці. Фторхінолонові препарати мають позитивні фармакокінетичні властивості, високу біодоступність при пероральному прийомі, широкий спектр антибактеріальної дії, добру переносимість.

Проте існує необхідність в продовженні досліджень в даній галузі у зв'язку з усуненням недоліків вже існуючих препаратів. Йдеться про прагнення до збільшення стабільності лікарських речовин, зниження токсичності, можливості їх введення як перорально, так і парентерально, а також терапевтичного призначення один раз на добу. Важливими є виключення негативної взаємодії з іншими лікарськими засобами, та бажання включити до спектру дії анаеробні мікроорганізми.

При розробці нових оригінальних лікарських засобів (ЛЗ) відбувається: пошук, скринінг, хімічна оптимізація молекули, цілеспрямований синтез, біологічний скринінг, доклінічні та клінічні дослідження. Найважливішим і найбільш актуальним етапом у фармацевтичних розробках, на наш погляд, є розробка та оптимізація методів синтезу нових сполук. Використання широкого ряду гетероциклічних похідних фторхінолонів безсумнівно представляє інтерес для поліпшення фармакологічних властивостей перспективних молекул активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

У нашій роботі ми використовували 3-ціан-6,7-дифторхінолон, як вихідний структурний фрагмент для виходу на різні гетероциклічні біоізостери карбоксильної групи або її похідних у 3-му положенні фторхінолонового ядра. Була розроблена найбільш ефективна стратегія формування і трансформації периферійних фрагментів в базовій структурі гетероциклічних похідних фторхінолонів, що дозволило значно збільшити різноманітність одержуваних сполук з максимальним виходом і при мінімальній кількості стадій.

Нами було здійснено синтез двох нових класів гетероциклічних систем, що містять в 3-му положенні фторхінолона 1,3-тіазол-2-ільний або 1,2,4-оксадіазол-3-ільний фрагменти. Далі на основі периферійних трансформацій і трансформацій нітрильного угруповання був розроблений і оптимізований шлях, що приводить до цільових полігетероциклічних класів. В ході роботи проведено ретельний підбір умов взаємодії. В результаті оптимізації останньої стадії ми домоглися простого й зручного способу одержання цільових сполук з високими виходами без додаткового очищення. Було синтезовано понад 70 сполук та підтверджена їх будова за допомогою ПМР-, ІЧ-, УФ- спектроскопії та мас-спектроскопії.

З метою подальшого відбору перспективних сполук було вивчено фізико-хімічні властивості (розчинність, температура плавлення), проведено порівняння фізико-хімічних характеристик. За результатами проведеного комп'ютерного прогнозування за допомогою програми PASS Professional синтезованих сполук найбільш ймовірно виявилася антибактеріальна активність.

Сполуки, що показали високу вірогідність антибактеріальної активності при проведенні комп'ютерного прогнозування та мали оптимальні фізико-хімічні властивості були направлені для подальших біологічних досліджень.