

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ХОЛОДНЯК ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 547.496.3.03/.04.057-048.25 : 615.015.4

ДИСЕРТАЦІЯ

N-(*R*-КАРБАМОТІОЛ)ЦИКЛОАЛКІЛКАРБОКСАМІДИ: СИНТЕЗ,
МОДИФІКАЦІЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

22 «Охорона здоров'я»

226 «Фармація, промислова фармація»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. В. Холодняк

Науковий керівник Коваленко Сергій Іванович, доктор фармацевтичних наук,
професор

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Холодняк О. В. *N*-(*R*-карбамотіоїл)циклоалкілкарбоксаміди: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розробці препаративних методик синтезу, встановленню будови, вивченню фізико-хімічних та біологічних властивостей *N*-циклоалкілкарбоніл-*N'*-арилтіосечовин, *N*-[2-(циклоалкіл-(феноксо(фенілтіо-)ацетил-, ароїл-, гетароїл-)гідрозин-1-карбонотіоїл)циклоалкілкарбоксамідів, 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіоїл)-гідрозин-1-карбо-(тіо)-амідів та продуктів їх гетероциклізації.

Проведений ретельний аналіз літератури щодо теми дослідження, показав, що ацил-(ароїл-, гетароїл)-ізотіоціанати та продукти їх модифікації не достатньо досліджений клас сполук, незважаючи на їх застосування у галузі хімії (каталізатори, ліганди, координаційні сполуки, колориметричні хемосенсиори), матеріалознавстві (рідкокристалічні матеріали) та медичної хімії (об'єкти спрямованого пошуку біологічно активних речовин). Більш того, на сьогодні циклоалканкарбоніл ізотіоціанати залишаються реагентами з нерозкритим потенціалом для молекулярного дизайну та структурної модифікації біологічно активних сполук. Зокрема, введення ліпофільних «фармакофорних» фрагментів забезпечує додаткові міжмолекулярні взаємодії з ензимами, що може привести до посилення або зміни вектору біологічної активності названих речовин.

В ході виконання наукового дослідження адаптовано та апробовано однореакторні методи синтезу неописаних *N*-циклоалкілкарбоніл-*N'*-арилтіосечовин, які передбачали послідовне додавання еквімолекулярних кількостей амонію тіоціанату та *N*-нуклеофілів (заміщені аніліни) до циклоалканкарбоніл

хлоридів. Показано, що нові заміщені (циклоалканкарбонілтїоуреїдо)бензил-(арил-)(сульфо-)карбонових кислот у однореакторному методі синтезу утворюються легко і без особливостей, як продукти взаємодії вихідних сполук з аміноарил(бензил-)карбовоними кислотами, 4-амінобензенсульфокислоти та її амїду. Встановлено особливості взаємодії генерованих *in situ* циклоалканкарбонїл ізотїоціанатів з *o*-фенїлендіамїном і показано, що основними продуктами реакції є *N*-((2-амїнофенїл)карбамотїоїл)циклоалканкарбоксамїди та 3,4-біс(3-(циклоалканкарбонїл)тїоуреїдо)фенїлени, які розділені перекристалїзацією із метанолу.

Проведено детальне дослідження реакції циклоалканкарбонїл ізотїоціанатів з гїдразин гїдратом та встановлено, що результатом реакції є *N*-(2-(циклоалканкарбонїл)гїдразин-1-карбонотїоїл)циклоалканкарбоксамїди. Останні є результатом взаємодії вихідних сполук з циклоалканкарбогїдразидами, що підтверджує їх біелектрофїльнїсть. Розроблений метод з успіхом був застосований для синтезу цілого ряду *N*-(2-(фенїлоксо-(тїо)ацетил-(ароїл-, гетароїл-)гїдразин-1-карбонотїоїл)циклоалканкарбоксамїдів та 2-(циклопропанкарбонїл)карбонотїоїл)гїдразин-1-карбо-(тїо-)амїдів. Підібрані оптимальнї умови синтезу (тривалїсть реакції, температура) зазначених сполук для запобїгання їх спонтанної циклізації або гетероциклїзації у відповіднї заміщенї триазол-5-тїони.

Вперше синтезованї оригїнальнї 4-циклоалканкарбонїл-3-(амїно-, фенїлоксо-(тїо)метил-1,5-дигїдро-4*H*-1,2,4-триазол-5-тїони тривалим нагрїванням відповідних дизамїщених тїосемикарбазидів. Розширити дану реакцію на іншї діацилтїосемикарбазиди не вдалося, останнї зазнають гетероциклїзації у присутності натрїй гїдроксиду з утворенням вїдомих 5-*R*-2,4-дигїдро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тїонїв.

Встановлено, що діацилсємикарбазиди за умов реакції циклізації у концентрованих мїнеральних кислотах утворюють вїдомї 5-*R*-2-амїно-1,3,4-тїадїазоли. Показано, що останнї зазнають додаткового гїдролїтичного вїдщеплення циклоалканкарбамїдного залишку вїд молекули.

Вперше синтезовані *N*-(4-оксо-3-*R*-тіазолідин-2-іліден)-циклоалканкарбоксаміди взаємодією дизаміщених тіосечовин або діацилтіосемикарбазидів з метил(бутил) хлорацетатом у присутності калію ацетату або у ДМФ у присутності триетиламіну. Запропонований однореакторний метод синтезу 5-ариліденпохідних 3-*R*-4-тіазолідинонів, заснований на [2+3]-циклоконденсації сполук 3 з бутил хлорацетатом та подальшою конденсацією з 4-нітробензальдегідом за Кневенагелем.

Всі синтезовані речовини очищено методом кристалізації. Будову синтезованих сполук підтверджено сучасними фізико-хімічними методами аналізу, а саме елементним аналізом, ІЧ-спектрофотометрією, ¹H та ¹³C ЯМР-спектрометрією, а їх індивідуальність – методом хромато-мас-спектрометрії. В роботі детально обговорені ¹H ЯМР-спектри, показані особливості резонування протонів ключових функціональних груп.

В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано 100 (85 вперше) сполук, для яких проведено дослідження біологічної активності з використанням підходів віртуального (молекулярний докінг), високоефективного (мікробіологічні дослідження) та традиційного скринінгу. Дослідження біологічної активності проведено на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету, кафедр фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки ЗДМУ, фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології ЗДМУ, мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ, загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», дослідження фунгіцидної та мутагенної дії – на базі факультету сільського господарства та науки про харчові продукти Університету прикладних наук (м. Нойбранденбург, Німеччина), дослідження впливу синтезованих на показники росту зернових культур – на базі лабораторії ДП «Державний центр сертифікації і експертизи сільськогосподарської продукції» (м. Запоріжжя).

Розроблена стратегія пошуку діуретиків серед *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів дозволила виявити ефективну «сполуку-лідер», яка за

діуретичним ефектом конкурує з референс-препаратом «Гідрохлоротіазид», та згідно результатів молекулярного докінгу має подібний механізм дії.

Запропонована стратегію пошуку нових протисудомних агентів на основі структурної модифікації діацилтіосемикарбазидів, яка включала в себе віртуальний мішень-орієнтований скринінг синтезованих сполук до активних центрів GABA_A-, GABA_T-рецепторів та NVSCs відомих протиепілептичних лікарських засобів, а за результатами біологічного скринінгу на моделі пентилентетразольних судом виявлена сполука, яка перевищує референс-препарат «Депакін». Проведені подальші дослідження «сполуки-лідера» на моделі хронічних судом (пентилентетразольний кіндлінг) показали, що вона нормалізує функціонально-біохімічну систему NO, запобігає розвитку нітрозативного стресу при епілептогенезі і за ефектом не поступається відомому протисудомному засобу «Ламотриджину», що є вагомим аргументом щодо подальшого її вивчення на моделях нейродеструктивних патологій.

Проведені дослідження на антибактеріальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук, а саме *N*-(2-*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідів, як високоактивних протимікробних агентів щодо *St. aureus* та *P. aeruginosa* (МІК 3.125-25.0 мкг/мл) з ДГФР-інгібуючою дією. На основі молекулярного докінгу та традиційного мікробіологічного скринінгу розроблена стратегія пошуку фунгіцидних засобів та виявлено ряд перспективних сполук, активність яких перевищує активність препаратів-порівняння «Ципроконазол» та «Гімексазол». Встановлено, що дизаміщені тіосечовини та тіосемикарбазиди не є мутагенними і можуть знайти застосування як ефективні рістрегулятори з фунгіцидною дією.

В ході вивчення біологічної активності та проведеного аналізу взаємозв'язку «структура-активність» серед похідних *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів виявлені сполуки, які проявили високі показники антиконвульсивної, сечогінної, протимікробної, протигрибкової, рістстимулюючої та антифолатредуктазної дії. Виявлено 2 потенційні фунгіцидні агенти, які за значеннями мінімальної інгібуючої концентрації, широтою спектра дії щодо

фітопатогенних грибів, перевищують препарат «Ципроконазол» та не проявляють мутагенну дію по відношенню до *Salmonella* TA 98 та TA 100.

Результати дослідження біологічної дії, а також встановлені закономірності залежності «будова-дія», можуть бути застосовані для подальшого цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук в ряду *N*-(*R*-карбамотіоїл)циклоалкілкарбоксамідів та продуктів їх гетероциклізації.

Результати дисертаційної роботи, впроваджено в навчальний та науково-дослідний процес кафедр фармацевтичного, хімічного та біологічного профілів закладів вищої освіти України.

Ключові слова: циклоалканкарбоніл ізотіоціанати, *N*-(*R*-карбамотіоїл)циклоалкілкарбоксаміди, гетероциклізація, спектральні характеристики, біологічна активність, взаємозв'язок «структура-активність».

ANNOTATION

Kholodniak O. V. *N*-(*R*-carbamoithioyl)cycloalkylcarboxamides: synthesis, modification, physicochemical and biological properties. – The manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge "Health" in the specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy». - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

The thesis is devoted to the development of preparative methods of synthesis, structure determination, study of physicochemical and biological properties of *N*-cycloalkylcarbonyl-*N'*-arylthioureas, *N*-[2-(cycloalkyl-(phenoxy-(phenylthio))-acetyl-, aroyl-, hetaroyl-)hydrazine-1-carbonothioyl]cycloalkylcarboxamides, 2-(cyclopropanecarbonyl)carbonothioyl-hydrazine-1-carbo-(thio-)-amides and products of their heterocyclization.

A detailed analysis of the literature on the research topic showed that acyl-(aroyl-, hetaroyl)-isothiocyanates and products of their modification are insufficiently studied class of compounds, despite their usage in chemistry (catalysts, ligands, coordination compounds, colorimetric chemosensors), materials

science (liquid crystalline materials) and medical chemistry (objects or purposeful search of biologically active substances). Besides, cycloalkancarboxyl isothiocyanates remain reagents with untapped potential for molecular design and structural modification of biologically active compounds. Moreover, the introduction of lipophilic "pharmacophore" fragments provide additional intermolecular interactions with enzymes what potentially resulted the increasing or change of the biological activity vector of named substances.

In the course of the scientific research, one-pot methods for the synthesis of undescribed *N*-cycloalkylcarbonyl-*N'*-arylthioureas were adapted and tested. Abovementioned protocol provides the sequential addition of equimolecular amounts of ammonium thiocyanate and *N*-nucleophiles (substituted anilines) to chlorides of cycloalkanecarbonylchlorides. It was shown that novel substituted (cycloalkanecarbonylthioureido)benzyl-(aryl-)(sulfo-)carboxylic acids in the one-pot synthesis method were formed easily and without features as products of interaction of starting compounds with aminoaryl(benzyl-)carboxylic acids, 4-aminobenzenesulfonic acid and their amides. Specifics of interaction between generated *in situ* cycloalkanecarbonyl isothiocyanates and *o*-phenylenediamine were established. It was shown that the main reaction products were *N*-((2-aminophenyl)carbamothioyl)cycloalkanecarboxamides and 3,4-bis(3-(cycloalkanecarbonylthioureido)phenylenes), which were separated by recrystallization from methanol.

A detailed study of the reaction of cycloalkanecarbonyl isothiocyanates with hydrazine hydrate was performed. It was found that the reaction resulted in formation of *N*-(2-(cycloalkanecarbonyl)hydrazine-1-carbonothioyl)-cycloalkanecarboxamides. The latter are the result of the interaction of the starting compounds with cycloalkanecarbohydrazes, what confirms their dielectrophilic nature. The developed method was successfully used for the synthesis of a series of *N*-(2-(phenyloxo-(thio)acetyl-(aroyl-, heteroyl-)hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides and 2-(cyclopropanecarbonyl)carbonothioyl)hydrazine-1-carbonothioamides. The optimal synthesis conditions (reaction duration, temperature) of

these compounds were selected to prevent their spontaneous cyclocondensation into the corresponding substituted triazole-5-thiones.

For the first time, the original 4-cycloalkanecarbonyl-3-(amino-, phenyloxy-)(thio-)methyl-1,5-dihydro-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiones were synthesized by long-term heating of the corresponding disubstituted thiosemicarbazides. Usage of this reaction with other diacylthiosemicarbazides was not successful. The latter undergo heterocyclization in the presence of sodium hydroxide with the formation of the known 5-*R*-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones.

It was found that diacylsemicarbazides form known 5-*R*-2-amino-1,3,4-thiadiazoles under the conditions of the cyclization reaction in concentrated mineral acids. It is shown that the latter undergo an additional hydrolytic cleavage of the cycloalkane urea residue.

For the first time *N*-(4-oxo-3-*R*-thiazolidin-2-ylidene)-cycloalkanecarboxamides were synthesized by the interaction of disubstituted thioureas or diacylthiosemicarbazides with methyl-(butyl) chloroacetate in the presence of potassium acetate or in DMF in the presence of the triethylamine. The proposed synthesis method of 5-arylidene derivatives of 3-*R*-4-thiazolidinones is based on [2+3]-cyclocondensation of compounds **3** with butyl chloroacetate and subsequent condensation with 4-nitrobenzaldehyde according to Knoevenagel.

All synthesized substances were purified by crystallization from solvents. The structure of the synthesized compounds was confirmed by modern physicochemical methods of analysis, namely elemental analysis, IR spectrophotometry, ¹H and ¹³C NMR spectrometry, and their individuality - by chromatomass spectrometry. The ¹H NMR spectra of synthesized compounds were discussed in detail and features of key functional groups signals were revealed.

During studies 100 compounds (85 for the first time) were synthesized and studied for biological activity by virtual (molecular docking), high throughput (microbiological studies) and traditional screening approaches. The study of biological activity was conducted on the basis of the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University, Departments of

Pharmacology, Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany ZSMU, Pharmacology and Medical Recipes with a course of normal physiology ZSMU, microbiology, virology and immunology, of general and clinical pharmacy of Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, study of fungicidal and mutagenic activity - on the basis of the Faculty of Agriculture and Food Science, University of Applied Sciences (Neubrandenburg, Germany), study of the effect of synthesized on growth rates grain crops - on the basis of the laboratory of the State Enterprise "State Center for Certification and Examination of Agricultural Products" (Zaporozhzhia).

The developed strategy of diuretics search among *N*-(*R*-carbamothioyl)cycloalkanecarboxamides revealed an effective "compound-leader", which competes with the reference drug "Hydrochlorothiazide" in terms of diuretic effect, and according to the results of molecular docking has a similar mechanism of activity.

A strategy for elaboration of novel anticonvulsant agents based on the structural modification of diacylthiosemicarbazides, which included a virtual target-oriented screening of synthesized compounds to the active centers of GABA_A-, GABA_T-receptors and NVSCs of known antiepileptic drugs on the biological model, and the results of pentylenetetrazol seizures found a compound that exceeds the reference drug "Depakine". Further studies of the "lead-compound" in the model of chronic convulsions (pentylenetetrazol kindling) showed that it normalizes the functional-biochemical system of NO, prevents the development of nitrosative stress in epileptogenesis and the effect is not inferior to the known anticonvulsant "Lamotrigine". That is a strong argument for its further study on a neurodestructive pathologies models.

Antibacterial activity studies have revealed several promising compounds, namely *N*-(2-*R*-hydrazine-1-carbonothioyl)cycloalkanecarboxamides, as highly active antimicrobial agents against *St. aureus* and *P. aeruginosa* (MIC 3.125-25.0 µg/ml) with DHFR-inhibitory activity. Based on molecular docking and traditional microbiological screening, a strategy for the search for fungicides was developed

and several promising compounds with activity exceeds the activity of the comparison drugs Cyproconazole and Hymexazole were identified. It was found that disubstituted thioureas and thiosemicarbazides are not mutagenic and can be used as effective growth-regulators with fungicidal activity.

[The compounds that showed high rates of anticonvulsant, diuretic, antimicrobial, antifungal, growth stimulating and antifouling activities were found during the study of biological activity and analysis of the "structure-activity" relationship among the derivatives of *N*-(*R*-carbamothioyl)cycloalkylcarboxamides. Two potential fungicidal agents that exceed Cyproconazole in terms of minimum inhibitory concentration, broad spectrum of activity and no mutagenic effect against phytopathogenic fungi were identified.

The results of the study of biological activity, as well as the established "structure-activity" relationship, could be used for further purposeful search of biologically active compounds among *N*-(*R*-carbamothioyl)cycloalkylcarboxamides and their heterocyclization products.

The results of the thesis are introduced into the educational and research process of the departments of pharmaceutical, chemical and biological profiles of higher education institutions of Ukraine.

Key words: cycloalkanecarbonyl isothiocyanates, *N*-(*R*-carbamothioyl)-cycloalkylcarboxamides, heterocyclization, spectral characteristics, biological activity, structure-activity relationship.

Список публікацій здобувача

1. Novel acyl thiourea derivatives: synthesis, antifungal activity, gene toxicity, drug-like screening and molecular docking. Antypenko L., Meyer Fatuma, Kholodnyak O., Jirásková T., Troianova A., Buhaiova Vl., Cao Surui, Sadykova Z., Kovalenko S., Garbe L., Steffens K. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2018. e1800275. (Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою,

виконувала хімічну та частково біологічну експериментальну частину, узагальнювала результати, підготувала статтю до друку).

2. Novel *N*-cycloalkylcarbonyl-*N'*-arylthioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. Kholodniak O. V., Kazunin M. S., Fatuma Meyer, Kovalenko S. I., Steffens K. G. *Chemistry and Biodiversity*. 2020. Vol. 17. e2000212. (Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну та біологічну експериментальну частину, брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці статті до друку).

3. Kholodniak O. V., Sokolova K. V., Kovalenko S. I., Podpletnya O. A. Directed search for compounds that affect the excretory function of rat kidneys, among new cycloalkylcarbonyl thioureas and thiosemicarbazides derivatives. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22. №2. С. 5-16. (Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну експериментальну частину, брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).

4. Kholodnyak O. V., Stavytskyi V. V., Kovalenko S. I. Substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl-)carboxylic(sulfonic) acids: synthesis, antimicrobial and growth-regulating activity. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2021. Т. 14. №1 (35) С. 4-11. (Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну та частково біологічну експериментальну частину, брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).

5. Kholodniak O. V., Stavytskyi V. V., Kazunin M. S., Bukhtiayrova N. V., Berst G. G., Belenichev I. F., Kovalenko S. I. Design, synthesis and anticonvulsant activity of new Diacylthiosemicarbazides. *Biopolymers and Cell*. 2021. Vol. 37. №2. P. 125-142. (Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала хімічну експериментальну частину,

брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).

6. Determination of gene toxicity of novel acyl thioureas derivatives. Buhaiova V., Cao S., Troianova A., Jirásková T., Antypenko L., Sadykova Zh., Hassan F., Kholodniak O., Kovalenko S., Steffens K. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації»* (до 50-річчя заснування ЗДМУ, 18-25.04.2018, 30.04.2018). Запоріжжя, 2018, С.145-146. (Особистий внесок - виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).

7. Antifungal activity examination of novel acyl thioureas. Troianova A., Jirásková T., Buhaiova V., Cao S., Antypenko L., Sadykova Zh., Hassan F., Kholodniak O., Kovalenko S., Steffens K. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації»* (до 50-річчя заснування ЗДМУ, 18-25.04.2018, 30.04.2018). Запоріжжя, 2018, С.175-176. (Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).

8. Novel acyl thioureas derivatives: antifungal activity, drug-like screening and molecular docking. O. Antypenko, L. Antypenko, F. Meyer, O. Kholodnyak, T. Jirásková, A. Troianova, V. Buhaiova, S. Cao, Z. Sadykova, S. Kovalenko, L. A. Garbe, K. G. Steffens. *Матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»* (27-28.09.2018). – Тернопіль: ТДМУ, 2018. – 251-252. (Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).

9. Холодняк О. В., Троянова А., Бугайова В. Нові ацилтіосечовини з циклопропановим фрагментом, як перспективний клас протигрибкових засобів. *Мат. науково-практична конференція студентів «Студенти науковці ЗДМУ в сучасній медицині та фармації – 2019»* (06-07.02.19). - Запоріжжя,

2019: С. 92. (*Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

10. Холодняк О. В., Ставицький В. В. Спрямований пошук рідстимуляторів з протигрибковою активністю серед $N-N'$ -дизаміщених тіо- та семикарбазидів. *Мат. III Всеукраїнської наукової конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи.»* (17.04.2019 р.). - Житомир, Житомирський державний університет ім. І. Франка, 2019. - С. 302. (*Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

11. Холодняк О. В., Коваленко С. І. N -(R -карбамотіол)циклоалкілкарбоксаміди – перспективний клас біологічно активних речовин. *Матер. VI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії»* (16-17.10.2020), Запоріжжя: СоруArt, 2020, С. 196-197. (*Особистий внесок – виконала експериментальне дослідження, брала участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку*).

12. Kholodniak O., Kovalenko S., Belenichev I.. Design, synthesis and anticonvulsant activity cycloalkylcarbonyl thiosemicarbazides derivatives. *International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!»* (23.10.2020). Lithuania, Kaunas, 2020, С.52. ISBN 978-9955-15-669-7. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез*).

13. Холодняк О. В. Протисудомна активність нових діацилтіосемикарбазидів. *Матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка «Topical issues of new medicines development»* (18-19 березня 2021 р., Харків). – Харків: НФаУ, 2021.- С.364-365. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез*).

14. Холодняк О. В. N -(R -Карбамотіол)циклоалкілкарбоксаміди у реакціях циклізації. *Мат. Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та*

студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021», 15-16 квітня 2021 р., Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. С. 145-146. (Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).

15. Синтез та діуретична активність нових тіосечовин. Холодняк О. В., Соколова К. В., Коваленко С. І., Подплетня О. А. *Мат. науково-практичної конференція «Current Trends in Pharmaceutical Chemistry and Standardization of Medicines», 25-26 травня 2021р., Тернопіль: ТДМУ, 2021. С. 15-16. (Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 ЗАМІЩЕНІ АЦИЛТІОСЕЧОВИНИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1 Експериментальна хімічна частина.....	47
2.2. Експериментальна біологічна частини.....	52
2.3. Методи <i>in silico</i> (молекулярний докінг) дослідження.....	60
РОЗДІЛ 3 <i>N</i> -(<i>R</i> -КАРБАМОТІОЛ)ЦИКЛОАЛКАНКАРБОКСАМІДИ: СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ...	61
3.1 Циклоалканкарбоніл ізотіоціанати з реакціях з ароматичними амінами.....	61
3.2. Циклоалканкарбоніл ізотіоціанати з реакціях з аміновмісними ароматичними кислотами (сульфо кислотами) та їх похідними.....	71
3.3. Циклоалканкарбоніл ізотіоціанати у реакціях з гідразин гідратом та його функціональними похідними.....	76
3.4. Синтез ряду азолів на основі циклоалканкарбонових кислот та їх функціональних заміщених.....	88
3.5 Висновки.....	99
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК	101
4.1. Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок експериментальних тварин.....	101
4.2. Протисудомна та нейропротекторна активність синтезованих сполук.....	112
4.2.1 Первинний скринінг синтезованих сполук на протисудомну активність на моделі пентилентетразольних судом.....	112
4.2.2 Нейропротекторна активність діацилтіосемикарбазиду (9.3) на моделі пентилентетразольного кіндлінга.....	125

4.3. Антибактеріальна та ДГФР-інгібуюча активність синтезованих сполук.....	129
4.4. Фунгіцидна дія синтезованих сполук щодо фітопатогенних грибів та мутагенна активність.....	138
4.5. Скринінгові дослідження рістрегуляторної активності синтезованих сполук.....	155
4.6 Висновки	163
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	167
ДОДАТКИ.....	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБП	- антибактеріальні препарати;
ГАМК	- гамма-аміномасляна кислота;
ДГФР	- дигідрофолатредуктаза;
ДМСО	- диметилсульфоксид;
ДМФ	- диметилформахід;
ІОК	- індоліл-3-оцтова кислота (гетероауксин);
ІЧ	- інфрачервоний;
м.ч.	- масова частка;
ПЕЛЗ	- протиепілептичні лікарські засоби;
ПК	- пентилентетразольний кіндлінг;
хромато-мас	- хромато-мас-спектрометрія;
¹ H ЯМР	- протонний ядерний магнітний резонанс;
¹³ C ЯМР	- вуглецевий ядерний магнітний резонанс;
GABA _A -рецептор	- ГАМК _A -рецептор головного мозку;
GABA _T -рецептор	- ГАМК _T -рецептор головного мозку;
GSH	- глутатіон відновлений;
СА II	- карбоангідраза II типу;
NVSCs	- нейрональні натрієві канали напруги;
SAR-аналіз	- structure-activity relationship (взаємозв'язок «структура активність»)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В ряду ефективних реагентів, які широко використовуються в органічній хімії для створення нових органічних молекул, важливе місце займають ацилізотіоціанати. Значний інтерес до даного класу сполук пов'язаний, по-перше, з можливістю синтезу на їх основі різних типів як ациклічних (заміщені тіосечовини, тіосемикарбазиди тощо), так і гетероциклічних речовин або похідних (тіазол, тіадіазол, триазол, оксадіазол та інші); по-друге, з широким застосуванням продуктів їх модифікації у різних галузях промисловості (ліганди комплексних сполук, фотосенсибілізатори, антикорозійні засоби, оптичні матеріали); по-третє, з можливістю проектування масивів біологічно активних речовин, які б забезпечували високу спорідненість до «біомішеней». Тим більш, що ациклічні та гетероциклічні сполуки, синтезовані на їх основі, виявляють різнобічну біологічну активність і застосовуються як лікарські засоби для корекції та лікування різноманітних патологічних станів.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених синтезу, перетворенню та біологічній активності ацилізотіоціанатів та їх похідних, маловивченими реагентами на сьогодні залишаються циклоалкілкарбоніл ізотіоціанати. З позиції молекулярного дизайну та структурної модифікації біологічно активних речовин введення ліпофільних «фармакофорних» циклоалкільних (циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан та інших) фрагментів до молекул забезпечує додаткові міжмолекулярні взаємодії з ензимами і, безперечно, приведе до посилення або зміни вектору біологічної активності. Зазначене дасть змогу розширити потенціал біологічно активних речовин, які можуть послужити базою створення нових лікарських засобів з високою біодоступністю, мінімальною токсичністю та відсутністю побічних ефектів або знайти застосування у інших галузях.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт

Запорізького державного медичного університету за темою: ««Циклоалкілкарбонілізотіоціанати – ефективні прекурсори для синтезу заміщених тіосечовин та побудови гетероциклічних систем» (проблема «Фармація», № держреєстрації 0118U004261; строк виконання 2017-2022 рр.)

Дисертантом особисто синтезовано невідомі *N*-циклоалкілкарбоніл-*N'*-арилтіосечовини, *N*-[2-(циклоалкіл-(феноксо-(фенілтіо-)ацетил-, ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоїл)]циклоалканкарбоксаміди та ряд азолів (1,3,4-тіадіазол, 1,2,4-триазол, тіазолідин) на їх основі, досліджені та обговорені їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

Мета і задачі дослідження. Метою даної роботи є розробка препаративних методів синтезу та модифікація *N*-(*R*-карбамотіоїл)циклоалкілкарбоксамідів, дослідження їх фізико-хімічних та біологічних властивостей одержаних сполук, встановлення взаємозв'язків «структура-біологічна дія» та рекомендація найактивніших сполук для поглиблених фармакологічних досліджень.

Для досягнення мети вирішувались наступні задачі:

- на основі узагальнення даних літератури окреслити дизайн дослідження серед невідомих *N*-(*R*-карбамотіоїл)-циклоалкілкарбоксамідів та гетероциклічних сполук на їх основі, як потенційних біологічно активних речовин;
- обґрунтувати та опрацювати однореакторний синтез нових *N*-циклоалкілкарбоніл-*N'*-арилтіосечовин та дослідити особливості взаємодії циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів з *моно*- та *ди*-нуклеофілами;
- розробити препаративні методи синтезу *N*-[2-(циклоалкіл-(феноксо-(фенілтіо-)ацетил-, ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоїл)]циклоалканкарбоксамідів, з'ясувати фактори, що впливають на дані реакції;
- показати можливість застосування невідомих *N*-(*R*-карбамотіоїл)циклоалкілкарбоксамідів для синтезу ряду азолів (1,3,4-тіадіазолів, 1,2,4-триазолів, тіазолідинів);
- встановити будову синтезованих сполук та вивчити особливості їх спектральних характеристик з використанням комплексу сучасних фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР- та хромато-мас-спектри);

- з використанням методології віртуального скринінгу (молекулярний докінг) визначитись з напрямками пошуку біологічно активних сполук (діуретична, протисудомна, антибактеріальна, фунгіцидна, рістрегулююча дія) серед нових *N*-(*R*-карбамотіоїл)циклоалкілкарбоксамідів;
- для сполук з високою антибактеріальною дією дослідити можливий механізм дії *in vitro* (інгібування дигідрофолатредуктази);
- за результатами *in vitro* та *in vivo* скринінгу встановити якісну (SAR-аналіз) закономірність «будова-дія», окреслити основні «фармакофорні» фрагменти відповідальні за певні види біологічної дії, рекомендувати найбільш активні сполуки для подальших фармакологічних досліджень.

Об'єкт дослідження – реакції нуклеофільного приєднання, нуклеофільного заміщення та гетероциклізації у синтезі біологічно активних сполук на основі циклоалкілкарбонілізоціанатів, біологічна активність одержаних сполук.

Предмет дослідження - циклоалкілкарбонілізотіоціанати, *N*-циклоалкілкарбоніл-*N'*-арилтіосечовини, *N*-[2-(циклоалкіл-(феноксо-(фенілтіо-)ацетил-, ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоїл]циклоалканкарбоксаміди, 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіоїл)-гідразин-1-карбо-(тіо-)аміди та ряд заміщених азолів (1,3,4-тіадіазол, 1,2,4-триазол, тіазолідин): методи синтезу, дослідження фізико-хімічних та фармакологічних властивостей; залежність «структура – активність».

Методи дослідження. Для одержання сполук були використані загальноприйняті методи органічного синтезу, для встановлення особливостей перебігу реакцій, визначення чистоти та структури синтезованих сполук були використані фізико-хімічні методи, зокрема елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія, ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопія. Докінгові дослідження здійснювали з використанням програми AutoDock 4.2, структури біомішеней отримано з Protein Data Bank (PDB), конформери генерували у силовому полі MMFF94x методом стохастичного пошуку, розрахунок молекулярних дескрипторів здійснювався з допомогою програм HyperChem 7.5, Dragon 5.5, MOPAC2012, LogP

ACDLabs. Для вивчення біологічної активності синтезованих сполук використовувалась методологія *in vitro* та *in vivo*, SAR-аналіз, статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 10.0 і Microsoft Excel.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше обґрунтовано та реалізовано стратегію пошуку сполук з визначеними типами біологічної дії серед продуктів взаємодії ацилізотіоціанатів з *N*-нуклеофілами та речовин, утворених при їх структурній модифікації.

Розроблено та апробовано однореакторний метод синтезу неописаних *N*-циклоалканкарбоніл-*N'*-арилтіосечовин, що передбачає послідовне додавання еквімолекулярних кількостей амонію тіоціанату та *N*-нуклеофілів (заміщені аніліни, аміноарил(бензил-)-карбонові кислоти, 4-амінобензенсульфокислота та її амід) до циклоалканкарбоніл хлоридів, встановлено особливості взаємодії генерованих *in situ* циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів з біонуклеофілами.

Вперше виявлено особливості взаємодії циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів з гідразин гідратом, показано, що основним продуктами реакції є *N*-(2-(циклоалканкарбоніл)гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксаміди, які одержані альтернативною взаємодією вихідних сполук з гідрازیдами відповідних карбонових кислот.

Розроблена препаративна оригінальна методика синтезу дизаміщених тіосемикарбазидів, яка з успіхом була застосована для одержання цілого ряду невідомих *N*-(2-(фенілоксо-(тіо)ацетил-(ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів та 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіоїл)-гідразин-1-карбо-(тіо-)-амідів. Підібрані оптимальні умови синтезу (тривалість реакції, температура) зазначених сполук для запобігання їх спонтанної циклоконденсації у відповідні заміщені триазол-5-тіони.

Встановлено, що діацилтіосемикарбазиди за умов реакції циклізації у концентрованих мінеральних кислотах зазнають додаткового гідролітичного відщеплення циклоалканкарбамідного залишку, що веде до утворення відомих 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазолів.

Вперше опрацьовано підходи до синтезу оригінальних 4-циклоалканкарбоніл-3-(аміно-, фенілокси-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіонів тривалим нагріванням відповідних дизаміщених тіосемикарбазидів в органічних розчинниках. Розширити дану реакцію на інші діацилтіосемикарбазиди не вдалося, останні зазнають гетероциклізації у присутності натрій гідроксиду з утворенням відомих 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів.

Вперше синтезовані *N*-(4-оксо-3-*R*-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксаміди взаємодією дизаміщених тіосечовин або діацилтіосемикарбазидів з метил(бутил) хлорацетатом у присутності калію ацетату або у ДМФ у присутності триетиламіну, запропонований однореакторний метод синтезу 5-ариліденпохідних 3-*R*-4-тіазолідинонів на основі [2+3]-циклоконденсації з подальшою конденсацією з 4-нітробензальдегідом за Кневенагелем.

На основі системного опрацювання результатів *in silico*, *in vitro*, *in vivo* експериментів та SAR-аналізу сформовано та запропоновано стратегію пошуку оригінальних БАП, ідентифіковані «структури-лідери» з діуретичною, протисудомною, протимікробною, протигрибковою та рістстимулюючою активністю. Виявлено 2 потенційні фунгіцидні агенти, які за значеннями мінімальної інгібуючої концентрації, широтою спектра дії щодо фітопатогенних грибів, перевищують препарат «Ципроконазол» та не проявляють мутагенну дію по відношенню до *Salmonella* TA 98 та TA 100.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. Розроблені препаративні методи синтезу та виявлені закономірності зв'язку «будова - активність» можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин серед невідомих *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів. Проведене системне дослідження фізичних та хімічних властивостей синтезованих сполук є важливим для теорії та практики сучасної медичної хімії.

Результати наукових досліджень впроваджено у науково-дослідну та навчальну роботу кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, кафедри

фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії Дніпровського національного університету ім. Олеса Гончара.

Особистий внесок здобувача. Аналіз і систематизація літературних даних, синтетичні експериментальні та частково біологічні дослідження виконані особисто автором. Постановка завдань, узагальнення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків обговорені з науковим керівником. В ході виконання дисертаційної роботи спільно з Навчальним медико-лабораторним центром Запорізького державного медичного університету (д. мед. н., проф. Абрамов А. В.), кафедрами фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки ЗДМУ (зав. каф., д. б. н., проф. Тржецинський С. Д., к. фарм. н. Носуленко І. С.), фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології ЗДМУ (зав. каф., д. б. н., проф. Бєленічев І. Ф.), мікро-біології, вірусології та імунології ЗДМУ (зав. каф., д. мед. н., проф. Камішний О. М.), загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (зав. кафедри, проф., д. фарм. н., Подплетня О. А., к. фарм. н., Соколова К. В.) реалізовано виконання та узагальнення результатів вивчення біологічної активності та токсичності сполук. На базах факультету сільського господарства та науки про харчові продукти Університету прикладних наук (м. Нойбранденбург, Німеччина) (Мейер Фатума, проф. Карл Штеффенс) проведено мікробіологічні дослідження та вивчено мутагенність синтезованих сполук, на базі лабораторії ДП «Державний центр сертифікації і експертизи сільськогосподарської продукції» (м. Запоріжжя, зав. центру сертифікації Ставицький В. В.) проведено дослідження впливу синтезованих сполук на показники росту зернових культур. Спільно з ТОВ «Укрорганосинтез» (м. Київ) реалізовано виконання та узагальнення результатів фізико-хімічних методів аналізу (^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія).

Результати власних експериментальних досліджень висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ, 18-25.04.2018, 30.04.2018, Запоріжжя), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (27-28.09.2018, Тернопіль), науково-практичній конференції студентів «Студенти науковці ЗДМУ в сучасній медицині та фармації – 2019» в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей звань і спеціальностей у 2018-2019 н.р. (06-07.02.19, Запоріжжя), Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (17.04.2019, Житомир), VI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (16-17.10.2020, Запоріжжя), International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!» (23.10.2020, Lithuania, Kaunas), XXVIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (18-19 березня 2021 р., Харків), Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16.04.2021, Запоріжжя), Науково-практичній конференції «Current Trends in Pharmaceutical Chemistry and Standardization of Medicines» (25-26.05.2021, Тернопіль).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 03 червня 2021 року.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових робіт, із них 2 статті у наукових фахових виданнях України, 2 статті у фахових виданнях іноземних держав – членів Євросоюзу. Серед публікацій 3 у виданнях, що індексуються базами даних Scopus та WoS (2 - Q2, 1- Q4) та 10 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 210 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 2 додатків (25 стор.). Обсяг основного тексту 157 сторінок, робота проілюстрована 24 таблицями (68 стор.), 48 рисунками. Бібліографія включає 225 джерел літератури, в тому числі 207 іноземною мовою.

РОЗДІЛ 1

ЗАМІЩЕНІ АЦИЛТІОСЕЧОВИНИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Привабливість алкіл-(арил-, гетарил-)ізотіоціанатів, як ефективних синтонів у органічному синтезі, обумовлена їх можливістю вступати у реакції нуклеофільного приєднання, приєднання-циклізації, циклізації, циклоприєднання тощо. Причому, ці перетворення представляли і представляють значний науковий інтерес як для хімії ізотіоціанатів, так і заміщених тіосечовин та тіосемикарбазидів, і безперечно, для хімії гетероциклів [1-16]. Тим більш, що як і самі ізотіоціанати [17-20], так і продукти їх модифікації [9, 11, 21-32] знаходять застосування у різних галузях промисловості, а головне, проявляють різносторонню біологічну активність та широко застосовуються у медичній практиці як лікарські препарати.

На відміну від алкіл-(арил-, гетарил-)ізотіоціанатів, ацилізотіоціанати менш досліджений клас органічних сполук [33, 34]. Проте, методи синтезу їх відомі і засновані на взаємодії ацилхлоридів з солями тіоціанатної кислоти [35, 36]. Описані і інші методи синтезу, наприклад одностадійний синтез ароїлізотіоціанатів із карбонових кислот та суміші трихлороізоціанурової кислоти/трифенілфосфіну за кімнатної температури [37]. Ацилізотіоціанати, за рахунок наявності у молекулі ацильної групи, є більш реакційноздатними, а їх реакційна здатність визначається електрофільними центрами на двох атомах Карбону та нуклеофільними центрами на атомах Нітрогену та Сульфуру [33, 38]. Внаслідок наявності цих активних центрів, реакції ацилізоціанатів, як і у випадку алкіл-(арил-, гетарил-)ізотіоціанатів, приводять до утворення різноманітних функціоналізованих похідних та 5-або 6-членних гетероциклів з одним або декількома гетероатомами, тощо [33, 38, 30]. Найбільш поширеними нуклеофілами, які досліджені у реакціях з ацетил-(ароїл-, гетароїл-)ізотіоціанати, виявились аміни, гідрозини, гідрозиди, амідини тощо [39].

Незважаючи на те, що ацетил-(ароїл-, гетароїл)-ізоціанатам та продуктам їх модифікації (ацилтіосечовини, ацилтіосемикарбазиди, гетероциклічні сполуки) присвячено фундаментальні огляди [33, 34], у яких відображаються аспекти їх застосування у галузі хімії (каталізatori, ліганди, координаційні сполуки, колориметричні гемосенсиори) та матеріалознавства (рідкокристалічні матеріали), сучасний стан та останні досягнення у галузі медичної хімії розкриті не достатньо. Отже, цей огляд є спробою узагальнення літературних даних останніх 10 років щодо використання ацилізоціанатів у синтезі заміщених ацилтіосечовин, як біологічно активних сполук, які можуть знайти застосування як лікарські засоби.

Рао Х.-Р. зі співавторами у рамках пошуку протипухлинних засобів розробили методи синтезу несиметрично дизаміщених ацилтіосечовин з дигідрофенантреновим фрагментом у молекулі [40]. Для синтезу останніх, як вихідні сполуки використані Δ^8 -дегідроабієтинова ((1S, 4aR, 10aS)-7-ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,5,6,7,8,9,10,10а-додекагідрофенантрен-1-карбонова) та дегідроабієтинова ((1S, 4aR, 10aS)-7-ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагідрофенантрен-1-карбонова) кислоти (**1.1 a, b**), які перетворювали за класичних умов у відповідні ацилхлориди (**1.2**), ацилізоціанати (**1.3**) та ацилтіосечовини (**1.4**, рис. 1.1).

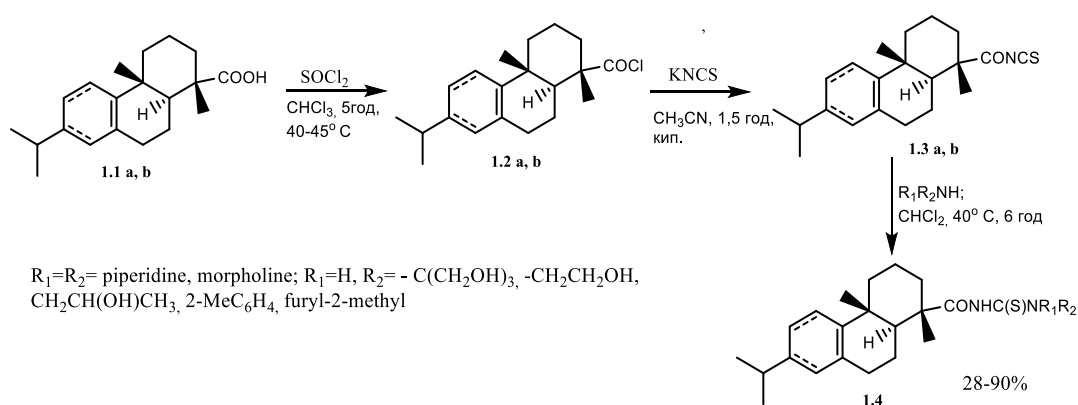


Рис. 1.1. Синтез несиметрично дизаміщених ацилтіосечовин з дигідрофенантреновим фрагментом, як перспективних протипухлинних агентів

За ствердженням авторів стеричні перешкоди трициклічної структури не впливають на умови та терміни перебігу реакції та виходи кінцевих продуктів (28-90%). Проведені дослідження на цитотоксичність щодо клітинних ліній карциноми легень (A549) та гепатокарциноми (SMMC7721) дозволили виявити ряд високоефективних сполук з IC_{50} між 1,87-12,67 μM для клітин SMMC7721 та 2,20-6,79 μM для клітин A549 відповідно. Проведений SAR-аналіз показав, що найбільш активними цитостатиками виявились сполуки з фуріл-2-метильним замісником.

Коса Irfan та співавтори [41] синтезували нову серію похідних ацилтіосечовин (**1.6**), що містять піразольний цикл (рис. 1.2) та оцінювали їх проти-пухлинну активність на клітинних лініях раку товстої кишки, печінки та лейкозу людини. Сполуки **1.6** одержані «one-pot synthesis», а саме поетапним додаванням до 4-бензоїл-1,5-дифеніл-1*H*-піразол-3-карбонілхлориду (**1.5**) амонію тіоціанату та різноманітних ароматичних амінів. Дослідження сполук **1.6** на клітинних культурах продемонстрували їх значну цитотоксичність. Показано, що вони виявляють протипухлинну активність у концентраціях 10^{-4} і 10^{-5} М. Автори відмічають, що як правило протипухлинний ефект виражений у сполуках, які містять арильний замісник.

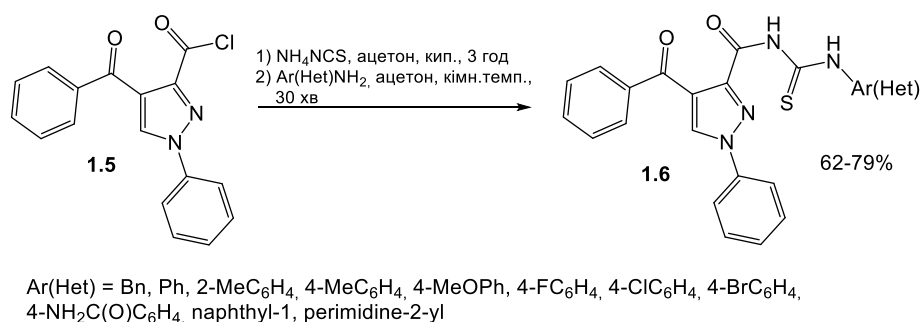


Рис. 1.2. Синтез 4-бензоїл-1-феніл-*N*-(арил(гетарил)-карбамотіол)-1*H*-піразол-3-карбоксамідів, як ефективних цитостатичних агентів

Значений колектив авторів розширив спрямований пошук протипухлинних агентів на інші ацилтіосечовини, а саме 1-етил-2-оксо-4-феніл-*N*-(арилкарбамотіол)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксаміди (**1.10**) [42]. Для реалізації стратегії пошуку автори здійснили поетапний синтез кислот (**1.8**),

хлорангідридів (**1.9**), ацилізоціанатів (**1.10**) та ацилтіосечовин з вихідних етил 1-етил-2-оксо-4-феніл-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів (**1.7**, рис. 1.3). Проведені *in vitro* дослідження щодо здатності інгібування сполуками **1.10** клітинних ліній раку молочної залози (MCF-7) та остеосаркоми кісток (Саос-2) людини в різних концентраціях (100 μM , 25 μM , 12,5 μM , 6,25 μM , 3,125 μM) дозволили встановити ефективну інгібуючу концентрацію (IC_{50}), яка становила 5.24-73.86 μM . Аналіз «структура-активність» у даному ряду показав, що потужна цитотоксичність сполук визначається нафтил-1-ільним замісником. Тоді як, введення фенільної групи або додаткове введення до неї замісників (метил-, метокси, галоген) знижували протиракову активність. Наведені результати молекулярного стикування показали, що сполуки взаємодіють з кишенею АТФ Hsp90 і пригнічують функцію АТФ-ази і, за ствердженнями авторів, є перспективними для лікування карциноми молочної залози та остеосаркоми кісток.

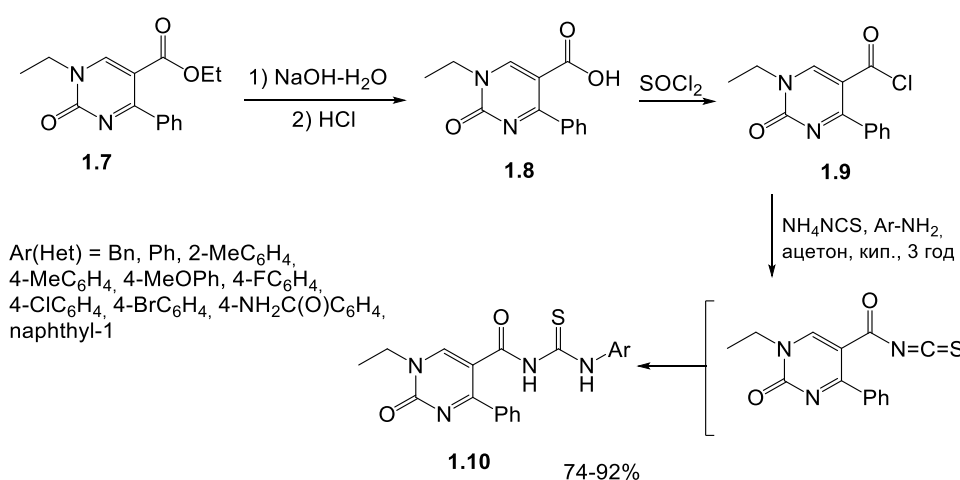


Рис. 1.3. Синтез 1-етил-2-оксо-4-феніл-*N*-(арилкарбамотіол)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксамідів - інгібіторів клітинних ліній раку MCF-7 та Саос-2

Паралельний мікрохвильовий синтез у рідкій фазі був застосований Rauf М. К. і співавторами для синтезу *N,N'*-дизаміщених бензоїлтіосечовин (**1.14**, рис. 1.4) [43]. Свіжовиготовлений 3-хлорбензоїлізотіоціанат (**1.12**) змішували в еквімолярному співвідношенні з первинними амінами в сухому ТГФ та піддавали мікрохвильовому опромінюванню (при 60-65° С, 1,5-2,0 хв). При цьому,

після вливання реакційної маси у розчин хлоридної кислоти (pH 4-5), утворюються 3-хлоро-*N*-(циклоалкіл-(бензил-, арил-, гетарил-)карбамотіоіл)бензаміди (**1.14**) з виходом 85-96%. Синтезовані сполуки оцінювали на інгібуючу активність щодо уреаз *in vitro*. Більшість із них інгібують уреазу при IC_{50} 1.92-28.1 μ M, а сполука з 2,4,6-триметилфенільним замісником – із значенням IC_{50} $1,23 \pm 0,1$ μ M. Дослідження на протипухлинну активність показало, що всі сполуки виявляють помірну протипухлинну дію щодо клітинних ліній карциноми легенів (H-157, ATCC CRL-5802), інгібуючи їх ріст на 32.4-60.9%.

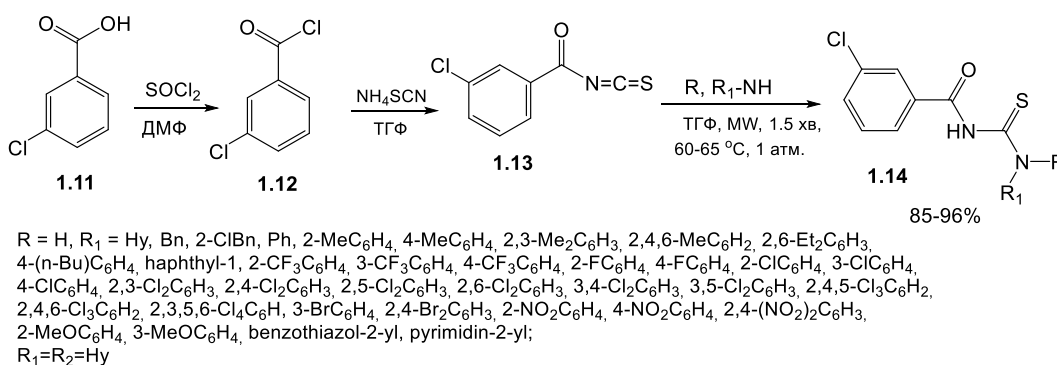


Рис. 1.4. Мікрохвильовий синтез *N,N'*-дизаміщених 3-хлоробензоїлтіосечовин

Пошуку перспективних протипухлинних агентів, присвячена робота Duraïd H. Al-Amily з колегами (рис. 1.5) [44]. В даному дослідженні автори розробили підходи до синтезу *N*^l-карбамотіоіл-*N*⁶-феніладіп-(пімелін-)амідів (**1.21**) та показали, що останні виявляли цитотоксичність проти раку клітинних ліній HRT-18 (аденокарцинома товстої кишки людини), HC-04 (гепатобластома миші) та HBL-100 (епітеліальні клітини, отримані із здорового грудного молока людини). Показано, що середня інгібуюча концентрація (IC_{50}) проти клітинної лінії HC-04 та клітинної лінії HRT-18 для сполуки **1.21b** становила 21,44 μ M та 24,12 μ M відповідно, а для сполуки **1.21a** – 27,37 μ M та 30,42 μ M, відповідно. Молекулярний докінг, у поєднанні з результатами цитотоксичності, дав можливість авторам стверджувати, що сполуки є інгібіторами гістондіацилази (HDAC).

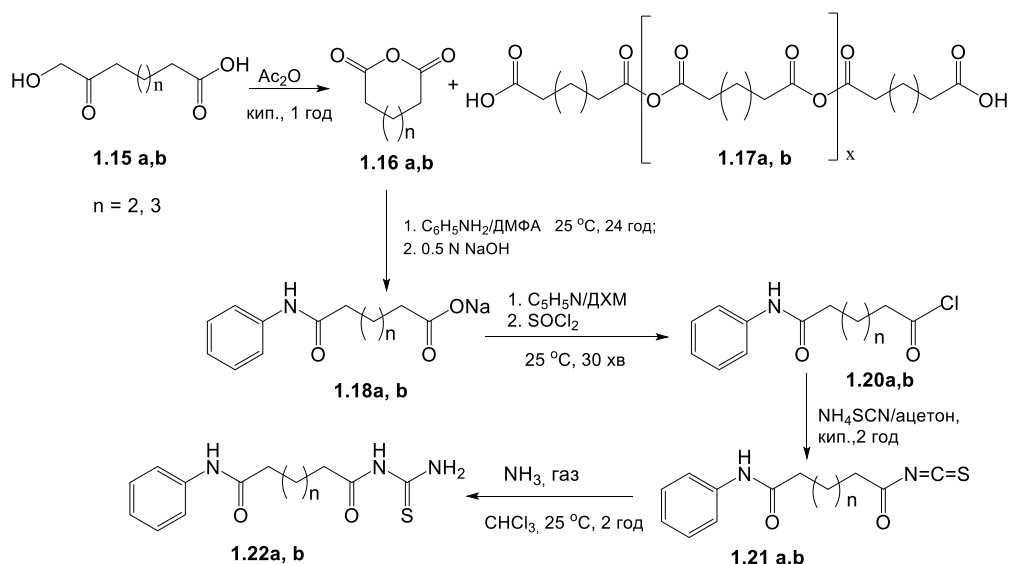


Рис. 1.5. Підходи до синтезу N^1 -карбамотіол- N^6 -феніладіп-(пімелін)-амідів

Фундаментальне дослідження щодо пошуку противірусних агентів серед ароїлсечовин проведено американськими науковцями [45]. На основі результатів скринінгу двох ароїлтіосечовин (4-(*трет*-бутил)- N -((2-хлорофеніл)-карбамотіол)бензаміду та N -(4-(3-(4-(*трет*-бутил)бензоїл)тіоуреїдо)-2-метоксифеніл)-2-хлоробензаміду) проти вірусу лихоманки Rift Valley (RVFV, $\text{EC}_{50} = 0.25$ та $0.5\ \mu\text{M}$) та вірусу La Crosse (LACV, $\text{EC}_{50} = 0.27$ та $0.28\ \mu\text{M}$) автори шляхом структурної модифікації створили та синтезували комбінаторну бібліотеку з 206 000 малих молекул. Синтез модифікованих ароїлтіосечовин (**1.23-1.25**) є досить простим і включав взаємодію 4-(*трет*-бутил)бензоїлізотіоціанату (**1.22**), який одержували *in situ* з відповідної кислоти, з різноманітними аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними амінами (рис. 1.6). Продукти *S*-алкілювання (**1.26**) отримували шляхом алкілювання ароїлтіосечовин (**1.24**) галогеналканами, галогеналкіламінами або естерами галогенкарбонових кислот, а відповідний метил N -(3- R_2 -4-(2-хлоробензамідо)феніл)- N' -(4-(*трет*-бутил)бензоїл)карбамімідотіолат перетворений у відповідний ціаногуанідини (**1.27**). Проведений тотальний високоефективний скринінг (High Throughput Screening) синтезованих сполук на зазначені штами вірусу, дозволив авторам виділити 26 «структур-лідерів» (EC_{50} 0.06 - $1.91\ \mu\text{M}$, 0.05 - $1.38\ \mu\text{M}$ до вірусів RVFV та LACV, відповідно), які в подальшому були досліджені на

вірус грипу (Orthomyxoviridae), вірус Tacaribe (Arenaviridae) та вірус денге (Flaviviridae). Дослідження у даному напрямку продовжуються.

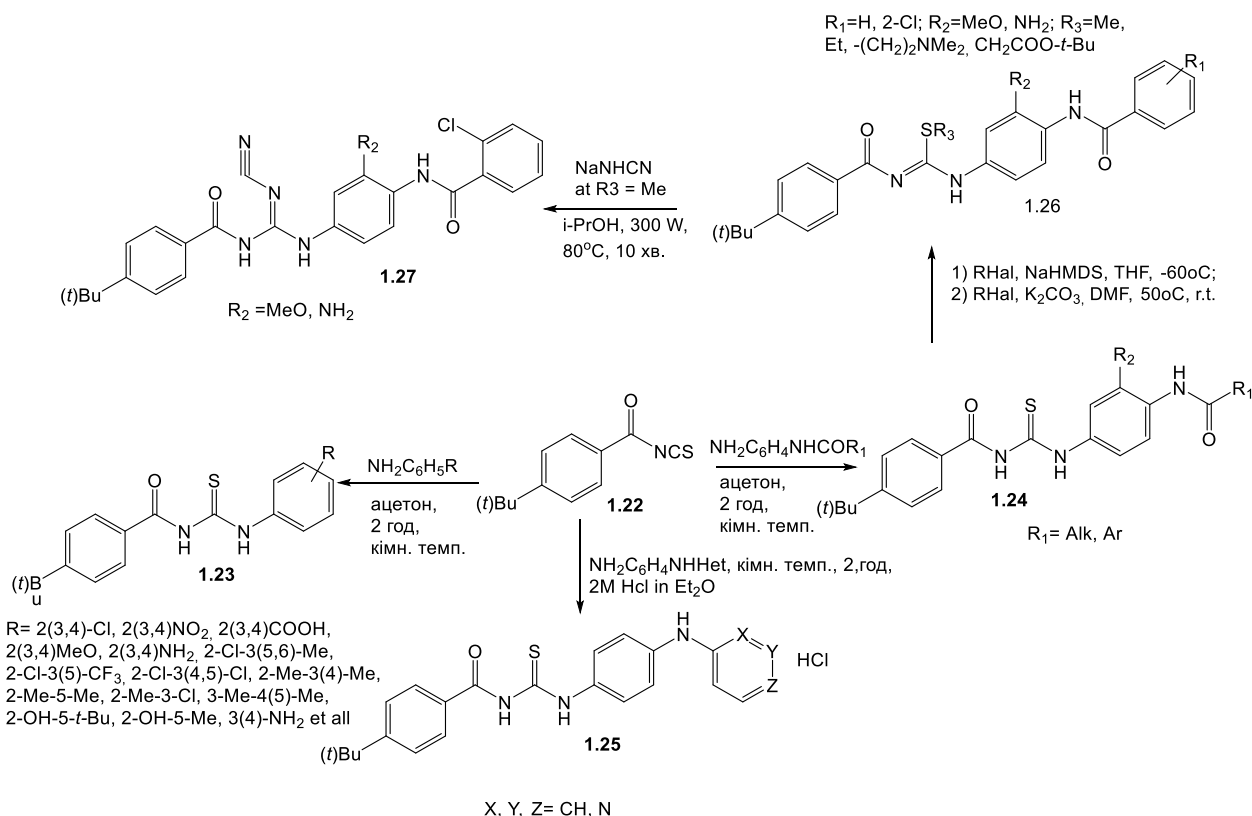


Рис. 1.6. Синтез комбінаторної бібліотеки 4-(*tert*-бутил)бензоїлтіосечовин та їх модифікованих похідних

Спрямованому пошуку інгібіторів холінестераз, як потенційних лікарських агентів, серед заміщених ацетилтіосечовин (**1.30**) присвячена наукова робота Amer Saeed зі співавторами [46]. Так, авторами синтезовано ряд нових *N*-(арилкарбамотіол)ацетамідів (**1.30**), взаємодією ацетилізотіоціанату (**1.28**), отриманого *in situ* з ацетилхлориду та калію тіоціанату, з заміщеними анілінами (рис. 1.7). Проведений скринінг синтезованих сполук на ацетилхолінестеразну (AChE) та бутирилхолінестеразну (BChE) дію дозволив виявити ряд ефективних інгібіторів. Так, *N*-(2,4-диметилфенілкарбамотіол)ацетамід є ефективний інгібітор AChE ($IC_{50} = 1,99 \mu\text{M}$) та *N*-(4-метоксифенілкарбамотіол)ацетамід є ефективний інгібітор BChE ($IC_{50} = 1,99 \mu\text{M}$), які за показниками інгібування перевищують препарат «Неостигмін» ($IC_{50} = 49.6 \mu\text{M}$). Крім того,

авторами підтверджено ймовірний механізм їх дії молекулярним докінгом та кінетику реакції для активних сполук.

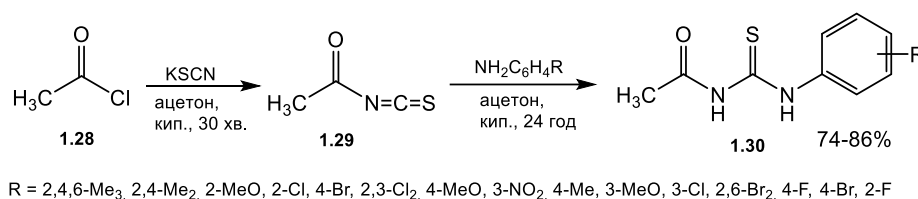


Рис. 1.7. Синтез *N*-(арилкарбамотіол)ацетамідів

Fayaz Ali Larik зі співавторами [47] розробили синтез ацил-(ароїл-)тіосечовин (**1.32**), як перспективних антибактеріальних та фунгіцидних агентів. В даній роботі для їх синтезу був використаний стандартний підхід, а перетворення карбонових кислот (**1.29**) у хлорангідриди (**1.30**) шляхом взаємодії з тіонілхлоридом у ДМФ, останні при взаємодії з тіоціанатом калію утворюють ацилізотіоціанати (**1.31**), які обробляли відповідними анілінами (рис. 1.8). В результаті дослідження виявилось, що сполуки **1.32** проявляють помірну антибактеріальну та протигрибкову активність, поступаючись препарату порівняння Тербінафіну. Проте, вони є високоефективними та селективними інгібіторами α -амілази (IC_{50} 8.1-16.8 мкг/мл) та «ловушками» радикалів (IC_{50} 7.5-10.2 мкг/мл), перевищуючи при цьому акарбозу (IC_{50} 17.1 мкг/мл) та кислоту аскорбінову (IC_{50} 11.9 мкг/мл). Проведений авторами аналіз «структура-активність» показав, що більш активними сполуками є ті, які у молекулі містили алкілкарбоксілну групу.

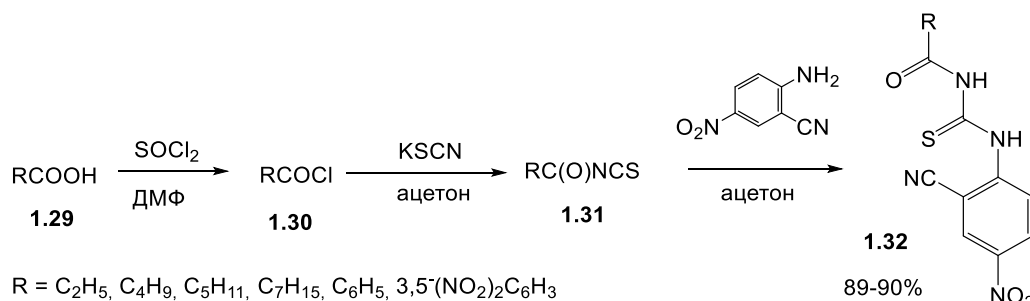


Рис. 1.8. Підходи до синтезу ацил-(ароїл-)тіосечовин

Mohamed S. A. El-Gaby зі співавторами [48] розробили та опублікували досить цікаву стратегію пошуку антибактеріальних агентів на основі відомих

антибактеріальних засобів, а саме сульфамідних препаратів (**1.33**). Зазначена стратегія реалізувалась у декілька етапів, по-перше, формування відповідних *N*-((4-(*N'*-сульфамойл)феніл)карбамотіол)-2-фенілацетамідів (**1.34**) шляхом взаємодії вихідних сполук **1.33** з 2-фенілацетил ізотіоціанатом (рис. 1.9). По-друге, синтез *N*-заміщених етил 4-(3-карбокситіоуреїдо)бензенсульфамідів (**1.36**) послідовним формуванням з **1.33** 4-ізотіоціанато-*N*-*R*-бензенсульфамідів (**1.35**), з наступним нуклеофільним приєднанням етил карбаматом. Протимікробну активність *in vitro* синтезованих сполук оцінювали щодо грампозитивних (*St. aureus*, *Methicillin-Resistant St. aureus* (MRSA), *B. subtilis*, *St. Pyogenes*), грамнегативних бактерій (*E. coli*, *Pr. vulgaris*, *Erwiniacarotovora*) та грибка (*C. Albicans*). В результаті дослідження виявлено 2-феніл-*N*-((4-(*N*-тіазол-2-іл)сульфамойл)феніл)-карбамотіол)ацетамід та етил(4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)сульфамойл)-феніл]карбамотіол)карбамат як високоактивні протимікробні агенти щодо *Bacillus subtilis* (МІК 70 та 80 мкм/мл, відповідно). Проте, проведений авторами молекулярний докінг щодо бактеріальної дигідрофтероатсинтази (DHPS) не надав змоги оцінити їх ймовірний механізм дії.

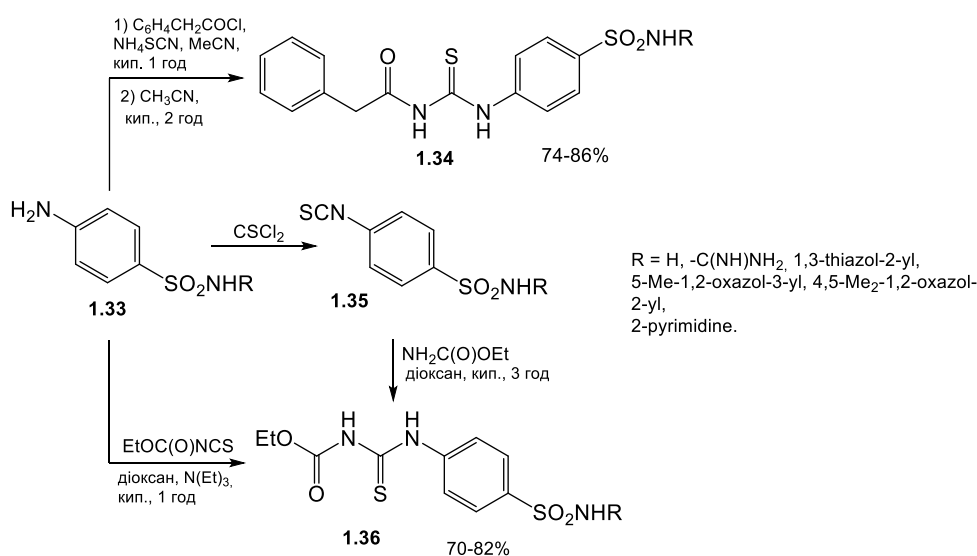


Рис. 1.9. Стратегія пошуку антибактеріальних агентів на основі сульфамідних препаратів

Georgi M. Dobrikov та співавтори [49] в рамках пошуку протитуберкульозних агентів синтезували хіральні сечовини, тіосечовини та

ацилтіосечовини, що містять фрагмент (R)-2-аміно-1-бутанолу (**1.37**, рис. 1.10). Синтез сполук **1.38** проводили змішуванням **1.37** та відповідних ізоціанатів у дихлорметані (DCM). Сечовину **1.39** синтезовано з вихідної сполуки та сечовини, а алкілтіосечовини (**1.40**) та ацилтіосечовини (**1.41**) – за стандартних умов приєднання алкіл-(ацил-)ізоціанатів. Після очищення та характеристики структури, антимікобактеріальну активність сполук оцінювали *in vitro* проти штамів мікобактерій туберкульозу (H37Rv та MDR strain 43). Сполуки **1.41** показали високу активність проти *M. tuberculosis* H37Rv (МІК 0.36-7.46 μM), наближаючись за показниками до препарату порівняння етамбутолу (МІК 7.22 μM).

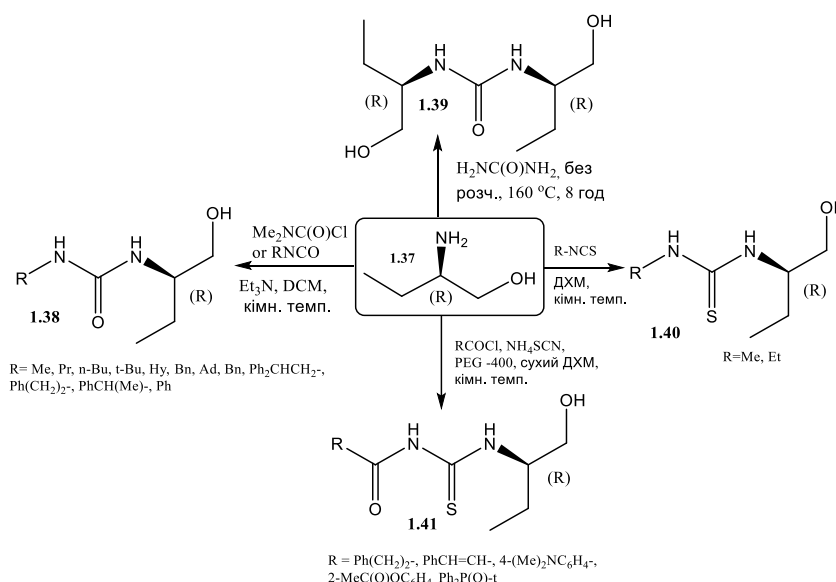


Рис. 1.10. Синтез хіральних сечовин, тіосечовин та ацилтіосечовин з фрагментом (R)-2-аміно-1-бутанолу

Abd Halim A. та Ngaini Z. [50] розробили методики синтезу біс-(арилкарбамотіол)терефталамідів (**1.44**) з різними «фармакоформними» групами з використанням «стандартної» процедури, а саме реакції нуклеофільного приєднання галогензаміщених анілінів до терефталойл діізотіоціанату (**1.43**) (рис. 1.11). Проведені дослідження на антибактеріальну активність методом дискової дифузії Кірбі-Бауера щодо *E. coli* та *S. aureus* показали, що N^1, N^4 -біс[(2-хлорфеніл)- та N^1, N^4 -біс[(2-бромфеніл)-карбамотіол]терефталамід мають

вищу активність (зона інгібування росту 18мм) у порівнянні з Ампіциліном. Виходячи з зазначених даних автори роблять висновок, що замісник у *орто*-положенні позитивно впливає на активність, у порівнянні з замісниками у *мета*- та *пара*-положеннях фенільної групи молекули.

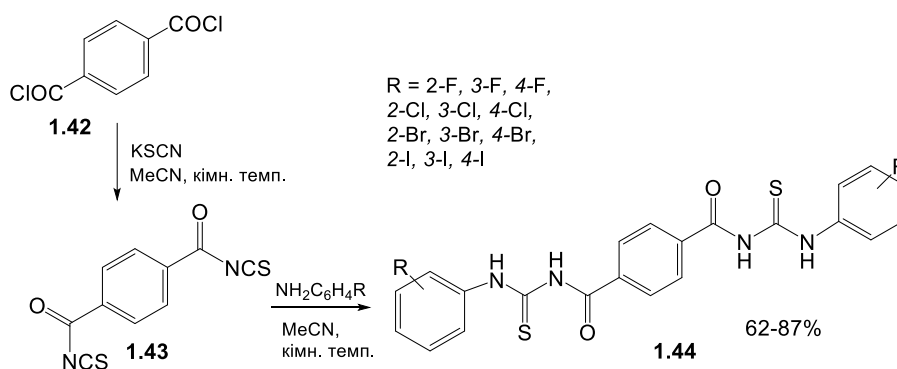


Рис. 1.11. Методика синтезу N^1, N^4 -біс-(арилкарбамотіол)терефталамідів

Ще однією роботою, що присвячена синтезу та дослідженню антибактеріальної активності заміщених ароїлтіосечовин (**1.48**) є робота Wan M. Khairul зі співавторами [51]. Синтез цільових продуктів проведено за «стандартною» процедурою, а саме реакцією нуклеофільного приєднання 4-метил-піридин-2-аміну (**1.48**) до ароїл ізоціанатів (**1.47**, схема 1.12). Автори відмічають, що заміщені N -((4-метилпіридин-2-іл)карбамотіол)бензаміди (**1.48**) показали широкий спектр антибактеріальної дії як грамположитивних, так і грамнегативних штамів бактерій.

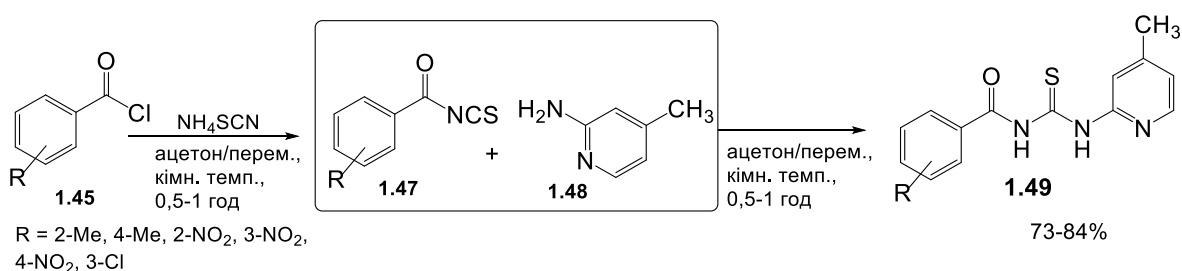


Рис. 1.12. Підходи до синтезу заміщених N -((4-метилпіридин-2-іл)карбамотіол)бензамідів

У роботі відмічається, що зони інгібування росту до штаму *S.typhi* знаходяться у діапазоні 7-9 мм, а штаму *B.cereus* – у діапазоні 6-8 мм. Отже, синтезовані сполуки проявляють помірну антибактеріальну активність.

Umesh D. Pete зі співавторами [52] з метою розробки більш ефективних засобів захисту рослин з полівекторною дією (інсектицидна та протигрибкова) провели структурну модифікацію карвакрола (**1.50**), яка передбачала постадійний синтез 4-нітрокарвакрола (**1.51**), 4-амінокарвакрола (**1.52**) та відповідних *N*-((4-гідрокси-2-ізопропіл-5-метилфеніл)карбамотіол)ариламідів (**1.53**, рис. 1.13). Крім того, у роботі показана можливість модифікації відповідних тіосечовин (**1.53**) до *N*-((4-гідрокси-2-ізопропіл-5-метилфеніл)карбамотіол)ариламідів (**1.54**).

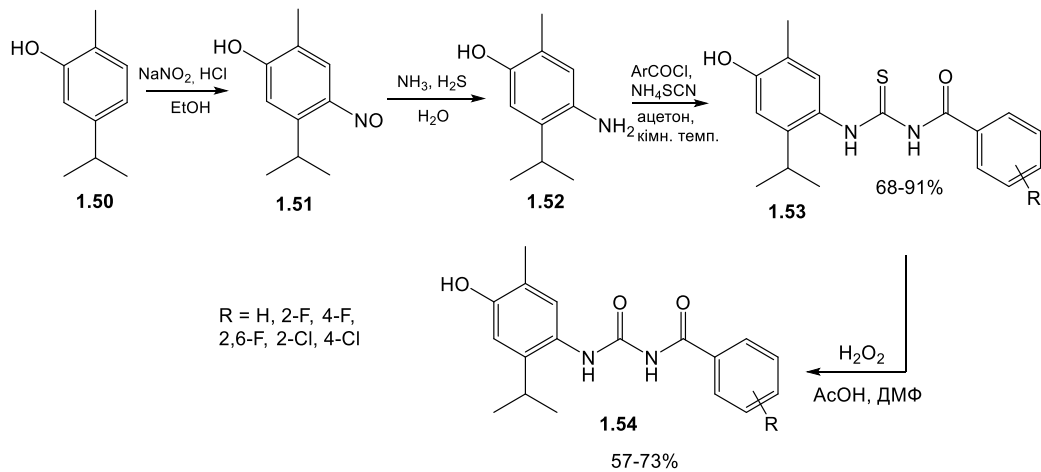


Рис. 1.16. Структурна модифікація карвакрола до ароїлтіосечовин та ароїлсечовин

Проведені дослідження, підтвердили сподівання авторів, а саме сполуки **1.53** та **1.54** проявили високу інсектицидну активність проти червоного бавовняного клопа (*Dysdercus koenigii*). Так, LD_{50} для сполук **1.53** знаходиться в діапазоні 11,3-23,6 мкг/мл, а **1.54**-9,5-21,5 мкг/мл). Сполуки **1.53** та **1.54** проявляють фунгіцидну дію (МІК 128->512 мкг/мл) щодо фітопатогенних грибних штамів (*Magnaporthe grisea*, *Fusarium oxysporum*, *Dreschlera oryzae*) та дріждів (*Debaromyces hansenii*, *Pichia membranifaciens*). Проте, більшість тіосечовин (**1.53**) та сечовин (**1.54**) виявились ефективними фунгіцидами щодо різних

штамів патогенних грибків людини (*C. albicans*, *C. Glabrata*, *C. neoformans* та їх резистентностей клінічних штамів) і не викликають гемоліз еритроцитів у концентрації >1000 мкг/мл. За ствердженням авторів, зазначені похідні можуть знайти застосування у сільському господарстві та медицині.

У дослідженні Naribabu Jebiti зі співавторами [53] представлено серію біологічно активних заміщених циклогексилкарбонілтіосечовин (**1.58**), які одержані «one-pot synthesis» з циклогексанкарбоніл хлориду (**1.55**), калій тіоціанату та різних первинних амінів (**1.57**, рис. 1.17). Проведені дослідження на здатність сполук інгібувати DPPH та гемолітичну дію показали, що більшість із них проявляють помірну антирадикальну активність та не викликають гемоліз еритроцитів. Крім того, автори з використанням методології молекулярного докінгу до декапренілфосфорил-D-рибозоксидази (DprE1) та білка теплового шоку (HSP90), оцінили їх перспективу щодо скринінгу протитуберкульозної та протипухлинної активності.

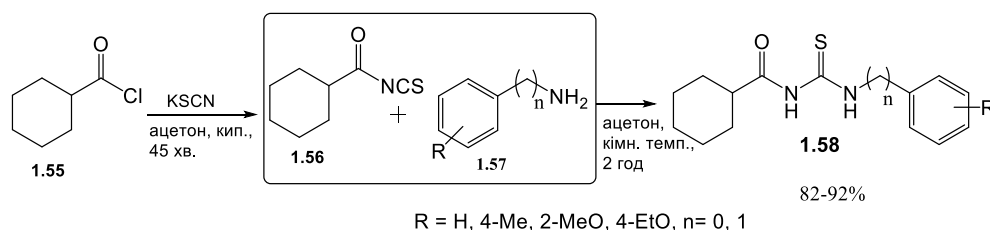


Рис. 1.17. «One-pot synthesis» *N*-(бензил-(арил-)карботіоіл)циклогексанкарбоксамідів

З метою покращення фармакокінетичних характеристик сульфадіазину (**1.59**) Sajid-ur-Rehman зі співавторами [54] провели структурну модифікації до різноманітних тіосечовин (**1.60**). Процедура синтезу проведена за стандартною методикою, а саме взаємодією ацилхлоридів з калію тіоціанатом для отримання проміжного ацилізотіоціанату та приєднання сульфадіазину (рис. 1.18). Сполуки **1.60** піддавали дії лужної фосфатази телячої кишки (СІАР) і встановили значний їх інгібуючий потенціал (IC_{50} 0,25-4.25 мкМ) у порівнянні зі стандартним калію монофосфатом (IC_{50} 4.32 мкМ). Проведена фармакокінетична оцінка синтезованих сполук за допомогою програми ADMET та

молекулярного докінгу щодо лужної фосфатази підтвердила перспективність їх подальших досліджень як лікарських агентів.

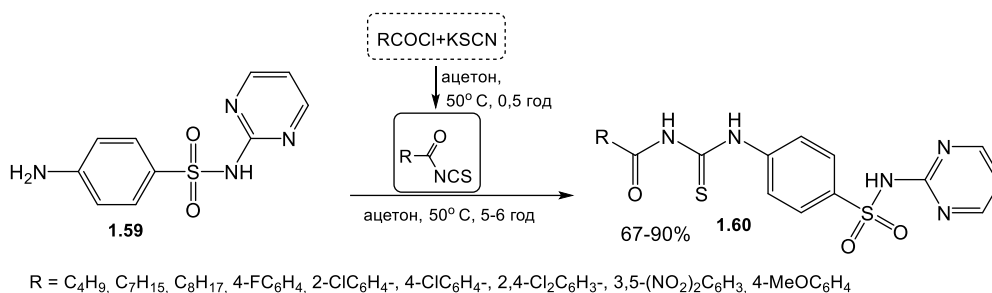


Рис.1.18. Синтез ацил/ароїлтіосечовин на основі сульфадіазину

Нові, орієнтовані на саліцилову кислоту похідні тіосечовин (**1.94**) та біс-тіосечовин (**1.95**) були синтезовані Shaowei Li та співавторами [55]. Зазначені похідні синтезовано за допомогою реакції нуклеофільного приєднання (рис. 1.19). Гербіцидна активність та рістрегулююча активність була протестована на *Amaranthus albus L.*, *Brassica campestris L.* та *Oryza. sativa L.*

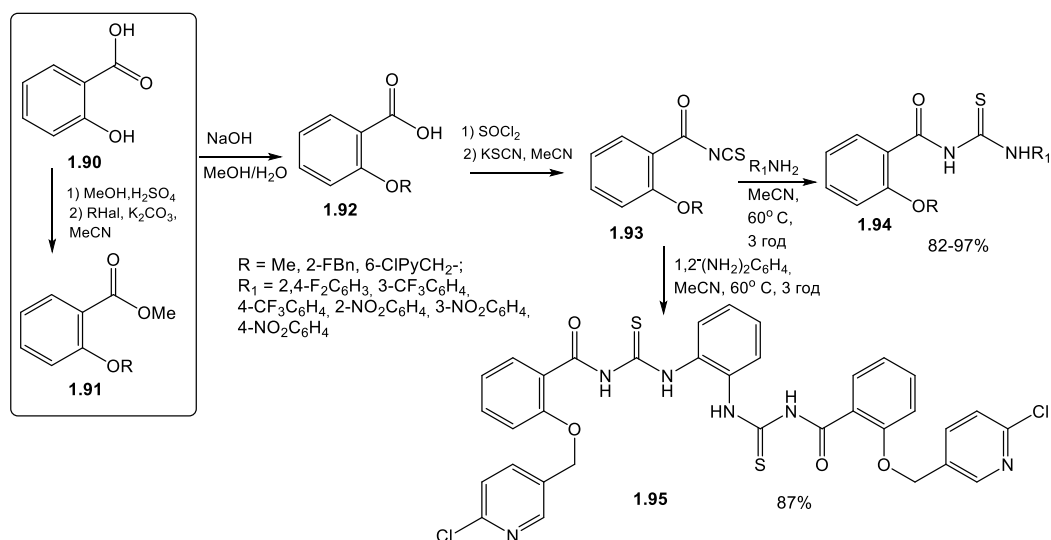


Рис. 1.19. Синтез ароїлтіосечовин (**1.94**) та біс-ароїл-біс-тіосечовин на основі саліцилової кислоти

В результаті дослідження виявлено, що сполуки **1.94** мають помірну інгібуючу активність щодо кореня та гіпокотилія рослин. Тоді, як сполука **1.95** проявила високий інгібуючий ефект щодо кореня та гіпокотилія *Amaranthus albus L.* (швидкість інгібування росту становила 89.16 і 55.34%, відповідно), а

1-(4-фторфеніл)-3-(2-метоксибензоїл)тіосечовина виявила стимулюючий вплив на зростання кореня та гіпокотилія *Oryza.sativa L.*

Синтез та оцінку антибактеріальної активності щодо *Sal. enterica* (SE), *Micr. luteus* (ML), *B. subtilis* (BS) та *Ps. aeruginosa* (PS) ацилтіосечовин (**1.97**) та діацил-біс-тіосечовин (**1.5**) було обговорено в статті Vanaei A. зі співавторами [56]. Автори розробили «one-pot two-step» синтез сполук **1.97** та **1.98** і їх остаточну будову встановили рентгенівською кристалографією (рис. 1.20). За результатами антибактеріальних тестів встановлено, що синтезовані сполуки проявляють суттєву антибактеріальну активність (зона інгібування росту 6-16 мм), але поступаються стандартному препарату Тетрацикліну (6-10 мм). Автори відмічають, що активності синтезованих сполук проти *Sal. enterica* та *Micr. luteus* були вищими, ніж для *B. subtilis* та *Ps. aeruginosa*. Також наголошено, що сполуки **1.98** з гідроксифенільним замісником є найактивнішою (зона інгібування 6-10 мм).

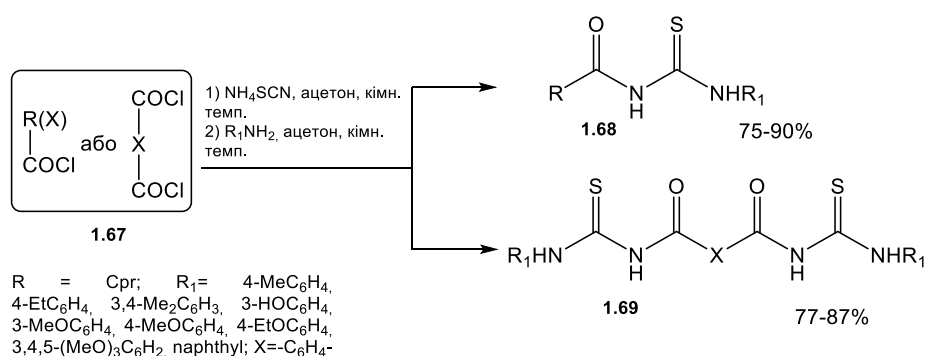


Рис. 1.20. «One-pot two-step» синтез ацилтіосечовин та діацил-біс-тіосечовин

Для пошуку інсентицидів Zhang J.-F. зі співавторами синтезували серію антранілдіамідів (**1.103**), які через «лінкерну» карбокситіоуреїдну групу сполучені з 1-(3-[хлоропіридин-2-іл]-3-R-1H-піразольним циклом [57]). Стратегія пошуку полягала у наступному, по-перше, у синтезі ацилізотіоціантів (**1.100**), антраніламідів (**1.102**), по-друге, подальшій їх взаємодії поміж собою з утворенням цільових продуктів **1.103** з виходом 68-84% (рис. 1.21). Авторами проведена детальна оцінка інсектицидної активності сполук **1.103** проти східного

армійського черв'яка (*Mythimna separata*), личинок комарів (*Culex pipiens pallens*) та діамантової молі (*Plutella xylostella*). Встановлено, що більшість протестованих сполук **1.103** проявляють високу ларвіцидну активність в концентрації 10 мг/л. Автори також відмічають, що введення до структури **1.103** об'ємних замісників (ізоаміл, циклогексил) приводить до значної її втрати. Найактивніші сполуки і Хлорантраніліпрол, з використанням електрофізіологічного та флуоресцентного методу, були досліджені на вивільнення іонів кальцію з нейронів від *S. exigua*. При цьому встановлено, що синтезовані сполуки, як і хлорантраніліпрол впливають на кальцієвий канал і є потенційними активаторами рецептора ріанодину комах (RyR).

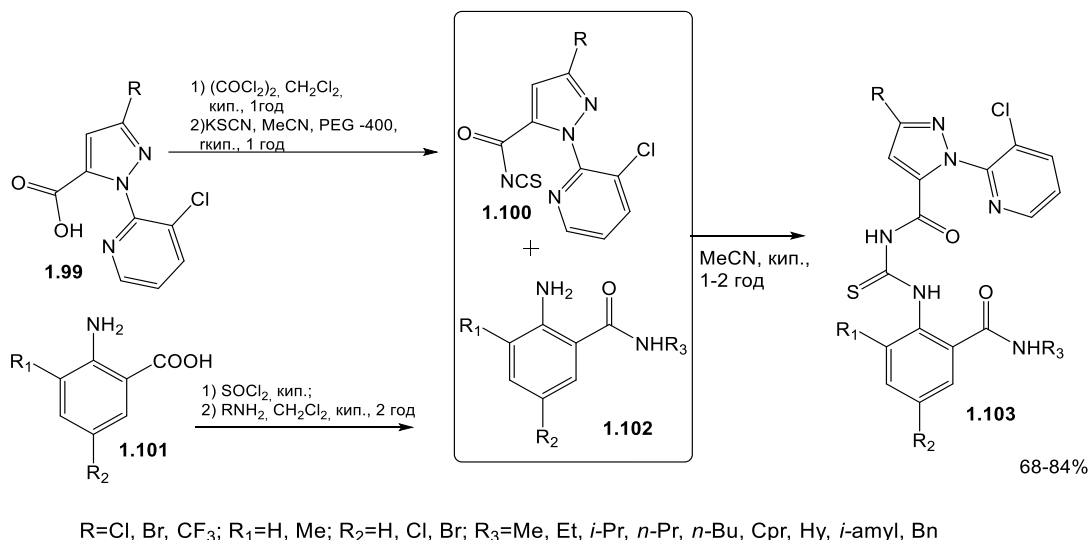


Рис. 1.21. Синтез та ларвіцидна активність антранілдіамідів з 1-(3-[хлоропіридин-2-іл]-3-*R*-1*H*-піразольним циклом, сполученим «лінкерною» карбокситіоуреїдною групою

George M. Nitulescu зі співавторами [58] синтезували серію похідних *N*-(1-метил-1*H*-піразол-4-карбоніл)-тіосечовин (**1.107**) взаємодією різних заміщених анілінів з 1-метил-1*H*-піразол-4-карбонілізотіоціанатами (**1.106**). Підходи, до синтезу останніх є класичними і наведені на рис. 1.22. При цьому, авторами встановлено, що сполука **1.107** проявляє помірну протимікробну активність (МІК > 250.0 мкг/мл) як до грампозитивних бактерій (*B. subtilis*, *E. faecalis*, *S. aureus*), так і грамнегативних (*P. aeruginosa*, *Ac. baumannii*, *Kl.*

Pneumoniae, E. coli). В роботі також обговорено деякі кореляції взаємозв'язку «структура- активність».

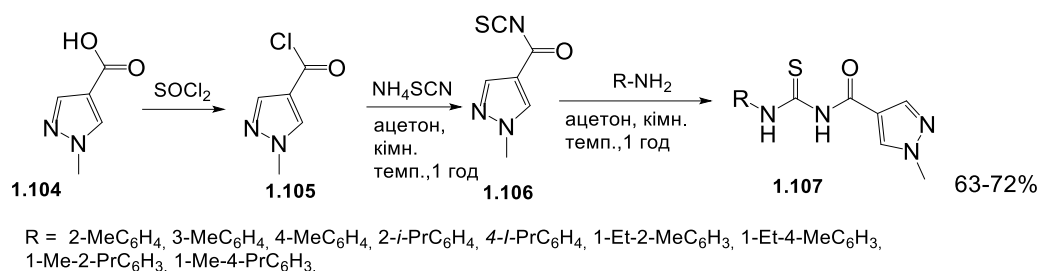


Рис. 1.22. Синтез *N*-(1-метил-1*H*-піразол-4-карбоніл)-*N'*-арилтіосечовин

Li-Jing Min зі співавторами [59] у рамках пошуку фунгіцидних агентів синтезували серію нових похідних ацилтіосечовин (**1.114**), що містять дифторметилпіразольний фрагмент. Синтез базового циклу з етилкарбоксільною групою (**1.110**) проведений з використанням етил 4,4-дифтор-3-оксобутаноату (**1.108**), триетилортоформату та метилгідразину. Наступний гідроліз, хлорування, ізотіоціанування у метанолі у присутності твердофазного каталізатору (PEG-600) та взаємодія з заміщеними анілінами привела до утворення цільових продуктів (**1.113**) з виходом 59,6-91% (рис. 1.23).

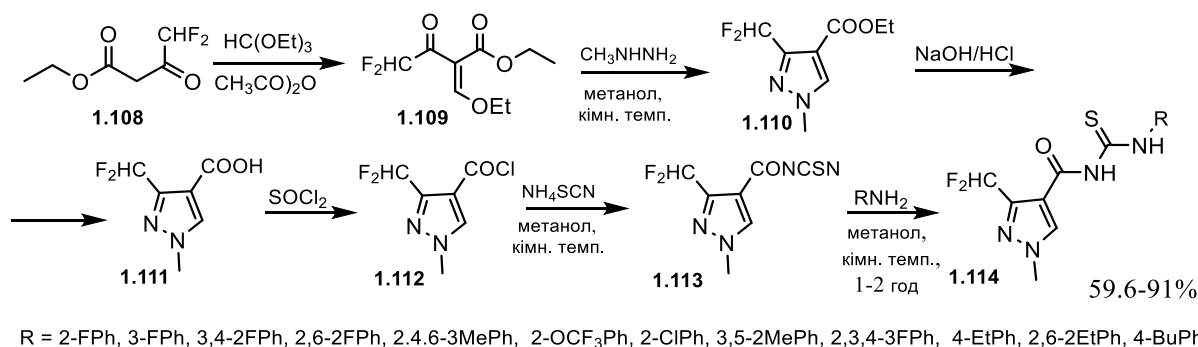


Рис. 1.23. Підходи до синтезу похідних ацилтіосечовин з дифторметилпіразольним фрагментом

Результати дослідження фунгіцидної активності сполук **1.114** показали, що останні потенціюють ріст *Corynespora mazei* та *Fusarium oxysporum* при концентрації 50 мкг/мл. Тоді як, за ствердженням авторів, вони у зазначеній концентрації проявляють фунгіцидну дію щодо *Pseudomonas syringae* pv. *Lachrymans* та *Botrytis cinerea*, перевищуючи при цьому фунгіцид –

Флуксапіроксад. Попередній аналіз взаємозв'язку «структура-активність» показав, що замісник з фенільним залишком впливає на фунгіцидну активність. Наприклад, введення флуору до положення 3 приводить до посилення активності, а його переміщення у положення 2 приводить до суттєвого зниження щодо *Botrytis cinerea*.

Серію нових *N*-(хінолін-3-ілкарбамотіол)ацил-(ароїл)-амідів (**1.117**), за класичною методикою, синтезували Muhammad Naeem Mustafa зі співавторами [60] та дослідили їх інгібуючу дію щодо тирозинази грибів (рис. 1.24). Показано, що сполука з гексанойльним замісником виявила максимальну інгібуючу дію щодо тирозинази ($IC_{50} = 0,0070 \pm 0,0098$ мкМ) і при цьому перевищує еталонний стандарт – койєву кислоту ($IC_{50} = 16,8320 \pm 0,0621$ мкМ). Крім того, авторами проведений SAR-аналіз та оцінена енергія зв'язування сполук у активному центрі грибної тирозинази за допомогою молекулярного докінгу. Показано їх значна роль в інгібуючому ефекті тирозинази, яка відіграє життєво важливу роль у біосинтезі меланіну та ферментативному побурінні овочів та фруктів.

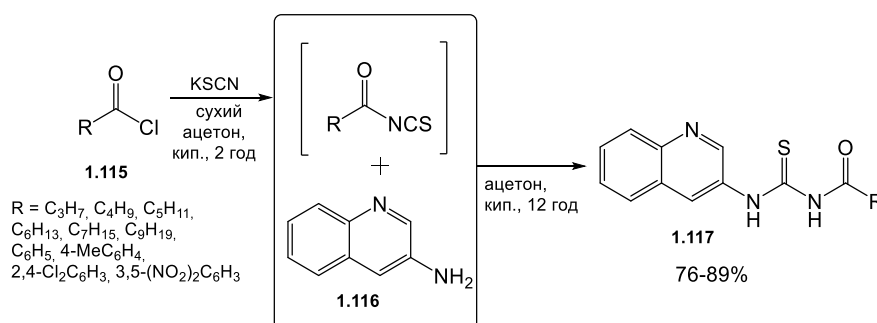


Рис. 1.24. Синтез нових *N*-(хінолін-3-ілкарбамотіол)ацил-(ароїл)-амідів перспективних інгібаторів тирозинази

Shaista Tahir зі співавторами [61] синтезували нові нітрозаміщенні ацилтіосечовини (**1.120-1.123**) та дослідили їх антиоксидантну, цитотоксичну, антибактеріальну та протигрибкову дію. Синтез проводили реакцією взаємодії ацетилхлориду (**1.118**) з калію тіоціанатом, утворені ацетилізоціанати (**1.119**) легко приєднували різноманітні нітрозаміщені аніліни. Результатом приєднання є нітрозаміщені ацетилтіосечовини (**1.120-1.123**) з виходом 90-92% (рис.

1.24). Синтезовані сполуки охарактеризовані з використанням ^1H , ^{13}C ЯМР-, ІЧ-спектрів та РСА. Показано, що ацетилтіосечовини помірно інгібують бактерії *M. luteus*, *S. aureus*, *B. bronchiseptica*, *S. typhimurium*, *E. aerogens* та культури грибів *F. fumigatus*, *F. Mucor*, *F. niger*, *F. flavus*, високу антиоксидантну активність (сполуки **1.120** та **1.121**). Для перспективності оцінки сполук щодо протипухлинної дії були проведені дослідження щодо їх здатності інгібувати ДНК, показано, що константи зв'язування знаходяться у інтервалах $1.16\text{-}9.04 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$.

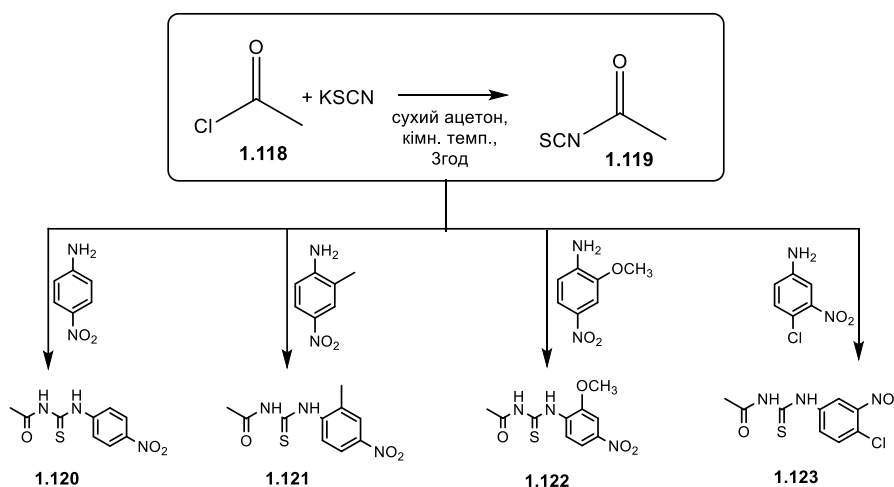


Рис. 1.25. Синтез нітровмісних ацетилтіосечовин.

Значний науковий інтерес до ацилтіосечовин також пов'язаний з їх таутомерними властивостями (амід-імідна та тіоамід-тіоімідна) і, як наслідок, із їх здатністю до координації з іонами перехідних металів (Pt(II), Pd(II), Ru(II), Rh(III) та Ir(III)) [62-68]. Так, група бразильських та кубінських науковців оцінили можливість синтезу по пошуку хімотерапевтичних засобів комплексних сполук [63-68]. Ліганди були синтезовані за стандартними процедурами з ацилхлоридів, калію тіоціанату та відповідних діалкіл-(добензил-, дифеніл-)амінів. Взаємодія лігандів з K_2PtCl_4 , *цис*- $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{bipy})]$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pt}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ комплексів з *цис*- або *транс*-орієнтацією ліганда. В роботах автори детально вивчили кристалічну структуру комплексів за допомогою комплексу фізико-хімічних методів, в тому числі РСА. Більшість комплексних сполук

проявляють протимікробну, протитуберкульозну, протипухлинну, протималарійну та інші види активності [62-68].

*

Отже, проведений аналіз літературних даних останніх років показує, що синтез та перетворення ацетил-(ароїл-, гетероїл)ізотіоціанатів є затребуваним синтетичним підходом у пошуку біологічно активних сполук і досліджений не на достатньому рівні. Так, у більшості випадків синтезовані ацилтіосечовини та комплексні сполуки досліджені на протипухлинну, протигрибкову та антиоксидантну активності. Крім того, в доступній літературі відсутні дані щодо реакційної здатності циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів до *N*-нуклеофілів та можливості застосування продуктів їх модифікації у реакціях гетероциклізації, практично не досліджувалась. Тим більш, що введення циклоалкільних (циклопропан, циклобутан, циклопентан) замісників, як більш ліпофільних, до тіоуреїдного фрагменту приведе до посилення біологічної активності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальна хімічна частина

Температуру плавлення сполук визначали капілярним способом на приладі «Mettler Toledo MP 50». Визначення елементного складу сполук проводили на елементному аналізаторі «ELEMENTAR vario EL cube». Кількісно визначали компоненти на детекторі за теплопровідністю (TCD). Відсоток помилки складає $\pm 0,3\%$. ІЧ-спектри було зареєстровано на спектрофотометрі «Bruker Alpha», в області $7500-400\text{ см}^{-1}$, з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ^1H та ^{13}C ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 500», розчинник DMSO- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри були одержані на високоефективному рідинному хроматографі «Agilent 1100 Series», оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором «Agilent LC/MSD SL». Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас $80-1000\text{ m/z}$.

Синтетичні дослідження проведені згідно загальних підходів до пошуку потенційних біологічно активних речовин, з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина), «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США) та «Enamine» (Київ, Україна). Циклоалканкарбоніл хлориди (**1.1-1.5**), циклоалканкарбонові кислоти (**12.1-12.5**) та інші реагенти необхідні для виконання синтетичної частини роботи отримані за відомими методиками з константами, які відповідають даним літератури або придбані у вище зазначених компаніях. Чистота всіх синтезованих сполук контролювалася за допомогою хромато-мас-спектрів (хімічна іонізація) та ^1H ЯМР-спектрів.

Загальний метод синтезу N-(арилкарбамотіол)циклоалканкарбоксамідів (3.1-3.27). До розчину відповідного 0,01 моль циклоалканкарбонілхлориду (**1.1-1.4**) у 20 мл ацетонітрилу або ацетону додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанат амонію і перемішували при 80°C протягом 30 хв. Суміш охолоджували до

кімнатної температури і додавали 0,01 моль відповідного заміщеного аніліну, перемішували при 80° С протягом 90 хв. Розчин охолоджували, виливали у воду. Утворений осад відфільтровували і сушили. При необхідності кристалізували із метанолу або етанолу.

Загальний метод синтезу заміщених (циклоалканкарбонілтіоуреїдо)бензил-(арил-)карбонових (сульфонових) кислот (4.1-4.14). До розчину відповідного 0,01 моль циклоалканкарбоніл хлориду (**1.1**, **1.3**) у 20 мл ацетонітрилу додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанату амонію і витримували при 80° С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 0,01 моль відповідної аміноарил(бензил-)карбонної кислоти або 4-амінобензолсульфокислоти або її амід. Розчин витримували при 80° С протягом 90 хв. Охолоджували, виливали у воду. Утворений осад відфільтровували, сушили. При необхідності кристалізували із етанолу.

Загальні методи синтезу N-(2-(циклоалканкарбоніл)гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (5.1, 5.2).

Метод А. До розчину відповідних 0,01 моль циклоалканкарбонілхлоридів (**1.1**, **1.3**) у 20 мл ацетонітрилу додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанату амонію і перемішували при 80° С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,71 г (0,01 моль) гідразин гідрату і продовжували перемішували протягом 90 хв, піднімаючи при цьому температуру до 80° С. Розчин охолоджували, утворені осади відфільтровували, сушили. Перекристалізували з метанолу.

Метод Б. До розчину 1,04 г (0,01 моль) циклопропанкарбонілхлориду (**1.1**) у 20 мл ацетонітрилу додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанату амонію і перемішували при 80° С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 1,00 г (0,01 моль) циклопропанкарбогідразиду і продовжували перемішували протягом 90 хв при 80° С. Розчин охолоджували, утворений осад відфільтровували, сушили. Перекристалізовували з метанолу.

Загальний метод синтезу N-(2-фенілокси-(тіо-)ацетил)гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (6.1-6.8). До розчину відповідних 0,01

моль циклоалканкарбонілхлоридів (**1.1-1.4**) у 20 мл ацетонітрилу додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанату амонію і перемішували при 80° С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,01 моль 2-феноксіяцетогідразиду або 2-(фенілтіо)ацетогідразиду і перемішували при кімнатній температурі протягом 8 год або витримували при 40-50° С 30 хв. Розчин охолоджували, виливали у воду. Утворений осад фільтрували, сушили. При необхідності кристалізували з метанолу.

N-(2-(2-Феноксіяцетил)гідразин-1-карбонотіоїл)циклопропанкарбоксамід (**6.1**) ¹³C ЯМР (126 МГц), δ, м.ч: 178.29 (-C(O)NHC(S)-), 175.74 (C(O)NHC(S)-), 165.59 (-C(S)NHNHC(O)-), 158.11 (Ph C-1), 129.96 (Ph C-3,5), 121.77 (Ph C-4), 115.18 (Ph C-2,4), 66.02 (-CH₂OPh), 14.37 (Cpr. C-1), 9.87 (Cpr. C-2,3).

Загальний метод синтезу N-(2-ароїлгідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (**7.1-7.10**). До розчину відповідних 0,01 моль циклоалканкарбонілхлоридів (**1.1-1.5**) у 20 мл ацетонітрилу додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанату амонію і перемішували при 80° С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,01 моль гідразидів ароматичних кислот і перемішували при 80° С протягом 90 хв. Розчин охолоджували, виливали у воду. Утворений осад фільтрували, сушили. При необхідності кристалізували з метанолу.

Загальний метод синтезу N-[2-(5-*R*-фуран-(тіофен)-2-карбоніл)гідразин-1-карбонотіоїл]циклоалканкарбоксамідів (**8.1-8.4**). До розчину відповідних 0,01 моль циклоалканкарбонілхлоридів (**1.1-1.5**) у 20 мл ацетонітрилу додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанату амонію і перемішували при 80° С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,01 моль 5-*R*-фуран-(тіофен)-2-карбогідразидів і перемішували при 80° С протягом 90 хв. Розчин охолоджували, виливали у воду. Утворений осад фільтрували, сушили. При необхідності кристалізували з метанолу.

Загальний метод синтезу N-(2-ізонікотиноїлгідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (**9.1-9.4**). До розчину відповідних 0,01 моль цикло-

алканкарбонілхлоридів (**1.1-1.5**) або бензоїлхлориду у 20 мл ацетонітрилу додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанату амонію і перемішували при 80° С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 1,37 г (0,01 моль) ізонікотиноїлгідразиду і перемішували при 80° С протягом 90 хв. Розчин охолоджували, виливали у воду. Утворений осад фільтрували, сушили. При необхідності кристалізували з метанолу.

Загальний метод синтезу 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіоїл)-гідрозин-1-карбо-(тіо-)амідів (10.1-10.4). До розчину 1,04 г (0,01 моль) циклоалканкарбонілхлориду (**1.1, 1.2**) у 20 мл ацетонітрилу додавали 0,76 г (0,01 моль) тіоціанату амонію і перемішували при 80° С протягом 30 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,01 моль семи- або тіосемикарбазиду і продовжували перемішувати при 80° С протягом 90 хв. Розчин охолоджували, утворені осадки відфільтровували, сушили. При необхідності кристалізували з метанолу.

2-((Циклопропанкарбоніл)карбонотіоїл)гідрозин-1-карбоксамід (10.1). ¹³С ЯМР (126 МГц), δ, м.ч: 183.44 (-C(O)NHC(S)-), 175.57 (-C(O)NHCS(S)-), 156.41 (-NHCS(O)NH₂), 14.27 (Cпр C1), 9.57 (Cпр C 2,3)

N-(2-Карбамотіоїлгідрозин-1-карбонотіоїл)циклопропанкарбоксамід (10.3). ¹³С ЯМР (126 МГц), δ, м.ч: 182.05 (-C(O)NHC(S)-), 175.23 (-C(O)NHCS(S)-), 169.59 (-NHCS(S)NH₂), 14.31 (Cпр C-1), 9.62 (Cпр C-2,3)

Загальний метод синтезу 5-заміщених 1,3,4-тіадіазол-2-амінів (11.1-11.4).

Метод А. До Наважки 0,01 моль діацилсемикарбазидів (**6.7, 9.1, 10.1, 10.2**) додають 5 мл конц. сульфатної або фосфатної кислот та витримують при температурі при 80° С протягом 8 годин. Охолоджують, вливають у воду, нейтралізують калій ацетатом. Утворені осадки відфільтровують. Кристалізують з ДМФ.

Метод Б. Наважку 0,01 моль відповідної циклоалканкарбонової кислоти (**12.1-12.4**) та 0,91 г (0,01 моль) тіосемикарбазиду поміщують у плоскодонну колбу, додають 5 мл конц. сульфатної або фосфатної кислот, змішують та

витримують при температурі при 80° С протягом 8 годин. Охолоджують, вливають у воду, нейтралізують. Утворені осадки відфільтровують. Кристалізують з ДМФ.

Загальний метод синтезу 4-циклоалканкарбоніл-3-R-1,5-дигідро-4H-1,2,4-триазол-5-тіонів (13.1-13.5). 0,01 моль відповідних N-(2-(фенілокси(фенілтіо)-)ацетил-гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (6.2, 6.4, 6.7, 6.8) або 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіоїл)-гідразин-1-карботіоамід (10.3) кип'ятять у ацетонітрилі (або бутанолі) до 8 год. Охолоджують, вливають у воду, утворені осадки відфільтровують. Сушать. Кристалізують із етанолу.

Загальний метод синтезу 5-R-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів (14.1-14.4). В колбу зі зворотнім холодильником додають 0,01 моль відповідних діацилтіосемикарбазидів (6.5, 6.7, 7.1, 7.2, 8.1, 9.1, 9.2) і 10 мл 1 М розчину натрій гідроксиду. Суміш кип'ятять 2 години до повного розчинення осаду, охолоджують, нейтралізують кислотою хлоридною до рН 4-5. Утворені осадки відфільтровують, сушать. При необхідності одержані сполуки додатково очищують переосадженням.

Загальний метод синтезу N-(4-оксо-3-R-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксамідів (15.1-15.5). До 0,01 моль відповідної дизаміщеної тіосечовини (3.1, 3.3, 3.19, 3.22) або діацилтіосемикарбазиду (7.1) в 15 мл оцтової кислоти додають 0,01 моль етил(бутил) хлорацетату та 0,98 г (0,01 моль) калію ацетату (або реакцію проводять у 10 мл ДМФ у присутності 0,01 моль триетиламіну). Реакційну суміш кип'ятять протягом 3-6 год. Охолоджують, вливають у воду, утворені осадки відфільтровують. Висушують. Кристалізують з пропанолу-2.

Загальний метод синтезу N-5-(4-нітробензиліден)-4-оксо-3-R-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксамідів (16.1-16.5). До 0,01 моль відповідної дизаміщеної тіосечовини (3.2, 3.4, 3.10, 3.11, 3.21) в 15 мл оцтової кислоти додають 1,50 г (0,01 моль) бутил хлорацетату, 0,98 г (0,01 моль) калію ацетату та 1,51 г (0,01 моль) 4-нітробензальдегіду. Реакційну суміш кип'ятять протягом

6 год. Охолоджують, вливають у воду, утворені осаді відфільтровують. Висушують. Кристалізують із пропанолу-2.

2.2. Експериментальна біологічна частина

Вивчення впливу сполук на видільну функцію нирок. Експеримент проведено на 126 білих щурах-самцях лінії Вістар вагою 120-170 г, яких утримували у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконано відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» [69, 70]. Скринінг нових синтезованих сполук, з метою виявлення сечогінних властивостей в ряду дизаміщених похідних тіосечовин та тіосемикарбазидів, проведений за загальноприйнятим методом Є. Б. Берхіна [71, 72]. До початку експерименту тварин витримували без їжі впродовж трьох годин. Сечогінний ефект сполук вивчали в умовах рідинного навантаження, з розрахунку 5 мл на 100 г маси тварини. Досліджувані сполуки вводили щурам одноразово внутрішньошлунково у дозах 2.6 мг/кг ваги, у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням. Тварин поміщали в індивідуальні обмінні клітки для трьохгодинного збору сечі. Референс-препаратами було обрано «Гідрохлортіазид» та «Фуросемід», в еквівалентних дозах для щурів [73].

Статистично опрацьовували отримані дані, використовуючи пакет програм Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA). Розраховували середні арифметичні значення (M) та їхні похибки ($\pm m$). Вірогідність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично значущими при значенні $p \leq 0,05$ [74].

Первинний скринінг синтезованих сполук на протисудомну активність на моделі пентилентетразольних судом. Оцінку протисудомної активності синтезованих речовин проводили на 114 білих щурах вагою 120-150 г,

отриманих з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (Київ). Експериментальні дослідження виконано відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» [69, 70].

Судоми моделювали одноразовим підшкірним введенням «Коразолу» (пентилентетразол, «Ніжфарм», Російська Федерація) у дозі 80 мг/кг [75, 76]. За годину до введення судомного препарату досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково в дозі 10 мг/кг у вигляді водної суспензії, стабілізованої за допомогою Твін-80. «Депакін» («Sanofi Winthrop Industria», Франція) використовували як еталонний препарат, який вводили аналогічно в дозі 150 мг/кг. Контрольна група тварин внутрішньошлунково отримувала аналогічний об'єм води з Твін-80.

Визначення часу тестування базувалося на даних про пік протисудомної активності досліджуваних сполук. Ступінь вираженості протисудомного ефекту оцінювали за тривалістю латентного періоду судом, типом та тривалістю судом у хвиликах та індексом смертності. Інтенсивність судом оцінювали за шкалою «Fave-Point»: 0 – відсутність судомної активності; 1 – гіперкінезія; 2 – тремтіння, посмикування; 3 – клонічні спазми передніх лап з підніманням на задніх лапах; 4 – виражені тоніко-клонічні судоми, падіння тварини на бік, наявність фази тонічного розширення; 5 – повторні клоніко-тонічні судоми, втрата постави, смерть.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою ліцензійної програми «STATISTICA® для Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5) та «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excel 2003». Результати представлені як середнє значення \pm стандартна похибка середнього значення. Середнє арифметичне та стандартну похибку середнього значення розраховували для кожного з досліджуваних параметрів. Під час перевірки статистичної гіпотези нульова гіпотеза відхилялася, якщо статистичний критерій був $p < 0,05$ [74].

Нейропротекторна дія на моделі пентилентетразольного кіндлінгу (хронічний судомний синдром). Оцінку протисудомної активності синтезованих речовин та препаратів протисудомної активності проводили на 80 білих щурах вагою 180-220 г, отриманих з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ). Експериментальні дослідження виконано відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» [69, 70]. В якості експериментальної моделі хронічного судомного синдрому використовували пентилентетразольний кіндлінг (хронічний судомний синдром) [77, 78]. Щурів випадковим чином розділили на вісім груп по 10 тварин у кожній: 1) нормальна контрольна група, яка отримувала 1% крохмального слизу; 2) експериментальна група, якій проводилось шестиразове введення пентилентетразолу («Ніжфарм, РФ) в дозі 40 мг/кг з інтервалом 48 год на 1,0% розчині крохмального слизу; 3) експериментальна група, що отримувала сполуку **9.3** у дозі 10 мг/кг в 1% крохмальному слизі; 4) експериментальна група, яка отримувала «Депакін» («Sanofi Winthrop Industria», Франція) у дозі 60 мг/кг у 1% крохмальному слизі; 5) експериментальна група, яка отримувала «Карбамазепін» («Дарниця», Україна) у дозі 125 мг/кг у 1% крохмальному слизі; 6) експериментальна група, яка отримувала «Топірамат» («ФармаСтарт», Україна) у дозі 100 мг/кг у 1% крохмальному слизі; 7) експериментальна група, яка отримувала «Габапентин» («Вьорваг Фарма ГмбХ», Німеччина) у дозі 50 мг/кг у 1% крохмальному слизі; 8) експериментальна група, яка отримувала «Ламотриджин» («GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.», Польща) у дозі 50 мг/кг у 1% крохмальному слизі.

Лікарські препарати та сполуку **9.3** вводили профілактично на 1,0% розчині крохмального слизу щодня 1 раз на добу (11 введень) внутрішньошлунково за 60 хв до введення пентилентетразолу. На 11-ту добу тварин виводили з експерименту під етамінал-натрієвим наркозом шляхом декапітації. Для дослідження біохімічних маркерів отримували гомогенат головного мозку.

Мозок промивали в 0,25 М сахарозному буфері (рН = 7.4), охолодженому до 2° С і подрібнювали в 10 кратному об'ємі (вміст білка 0,8-1,0 г/л) цього ж буфера в гомогенізаторі «SilentCrusher S» (фірми Heidolph). Грубу частину гомогената видаляли шляхом центрифугування при 4° С на центрифугі «Eppendorf-5804R» протягом 30 хв. Отриманий гомогенат використовували для проведення методами біохімічного та імуноферментного аналізу.

Оцінку нейропротекторної дії антиконвульсантів проводили за змістом нітротирозину, глутатіону відновленого. Нітротирозин визначали твердофазним імуносорбентним сендвіч-методом ELISA (№ НК 501-02 фірми «Hycult Biotech») [76, 79]. Відновлений глутатіон визначали флюорометрично на флюориметрі «Quantech» по утвореному комплексу глутатіон відновлений – ортофталевий ангідрид при $E_x/E_m = 340/420$ нм [80, 81].

Статистична обробка даних проводилася за допомогою ліцензійної програми «STATISTICA® для Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5) та «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excel 2003». Результати представлені як середнє значення \pm стандартна похибка середнього значення. Середнє арифметичне та стандартну похибку середнього значення розраховували для кожного з досліджуваних параметрів. Достовірність відмінностей між експериментальними групами проводили за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Під час перевірки статистичної гіпотези нульова гіпотеза відхилялася, якщо статистичний критерій був $p < 0,05$ [74].

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності. Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик [82, 83]. Дослідження проводили на середовищі Мюлера-Хінтона шляхом двократних серійних розведень препарату в об'ємі 1 мл, після чого додавали до кожної пробірки по 0,1 мл мікробної зависі (10^6 м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію - за відсутністю росту на агарі після висіву з прозорих

пробірок. В якості розчинника сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано наступні еталонні тест-культури бактерій: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». В якості контролю протимікробної та протигрибкової активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату – Нітрофураал, а протигрибкового – Кетоконазол. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятої методики.

Дослідження здатності інгібувати дигідрофолатредуктазу (ДГФР) in vitro. Набір для аналізу ДГФР (Sigma-Aldrich, номер за каталогом CS0340, номер партії 019M4111V) використовували для оцінки інгібуючої активності синтезованих сполук. Вміст білка у наборі ДГФР становив 0,029 мг/мл, а активність ферменту - 5,79 ОД/мгП.

Процедура оцінки ДГФР-інгібуючої активності досліджуваних сполук. До пробірки для мікроцентрифуги (об'ємом 2 мл) додали 969 мкл розведеного буфера 1:10. Потім послідовно додавали 10 мкл ДГФР та 10 мкл 100 мкМ розчину досліджуваної сполуки в ДМСО. Пробірку ретельно перемішували і утворену суміш переносили в кварцову кювету об'ємом 1,4 мл. До утвореної суміші додавали 6 мкл 10 мМ розчину нікотинамідаденіндіфосфату відновленого (НАДФН⁺), кювету закривали плівкою «Парафільм» і струшували. До утвореної суміші додавали 5 мкл 10 мМ розчину дигідрофолієвої кислоти, кювету герметично закривали плівкою, повторно струшували і негайно переносили на спектрофотометр ULab 108 UV. Поглинання зразка при 340 нм вимірювали кожні 15 секунд протягом 150 секунд.

Активність ферменту розраховували за такою формулою:

$$Activity \left(Units/mg P \right) = \frac{\Delta OD / \text{min sample} - \Delta OD / \text{min blank}}{12.3 * 0.01 * 0.029}$$

де:

- $\Delta OD/\text{хв}$ заготовки = $\Delta OD/\text{хв}$ для заготовки, з показань спектрофотометра;
- $\Delta OD/\text{хв}$. Зразок = $\Delta OD/\text{хв}$. для реакції - з показань спектрофотометра;
- 12,3 = коефіцієнт екстинкції (ϵ , $\text{mM}^{-1} * \text{cm}^{-1}$) для реакції DHFR при 340 нм;
- 0,010 = об'єм ферменту в мл (об'єм ферменту, що використовується в аналізі);
- 0,029 = концентрація ферменту вихідної проби.

Значення ДГФР-інгібуючої активності у % розраховували за формулою:

$$\text{DHFR – inhibitory activity (\%)} = \frac{5.79 - Activity \left(Units/mg P \right)}{5.79} * 100\%$$

Метотрексат використовували як еталонну сполуку.

Дослідження протигрибової активності щодо фітогрибків. Аналіз швидкості росту міцелію для протигрибових досліджень контролювали згідно відомого методу [84]. Штами ниткоподібних грибків були отримані з таких джерел: *Asperillus niger* (AN) DSM 246, *Altenaria alternata* (AA) DSM 1102, *Fusarium equiseti* (FE) DSM 21725, *Fusarium graminearum* (FG) DSM 1095 і *Fusarium fujikuroi* (FF) DSM 893, *Verticillium lecanii* (VL), *Mucor indicus* (MI) DSM 2185, *Penicillium digitatum* (PD) DSM 2731 від DSMZ (Braunschweig, Німеччина); *Fusarium oxysporum* (FO) 39/1201 St. 9336 та *Botrytis cinerea* (BC) від Берлінського технічного університету (Німеччина). Штам *Colletotrichum higginsianum* (CH) MAAF 305635, який виділений в Японії, отримано через Відділ біології Університету Фрідріха Олександра (Ерланген, Німеччина); дикі штами *Phytophthora infestans* (PI GL-1) GL-1 01/14, p-3 (PI p-3) (4/91; R+) і p-4 (PI p-4) (4/91; R-) добровільно предоставлено Інститутом Юліуса Куна (Кведлінбург, Німеччина). Картопляний декстрозний агар (КПК) був придбаний у

К. Рота (Карлсруе, Німеччина). Ципроконазол (98%) отримували від «Sigma-Aldrich» (Steinheim, Німеччина). Штами культивували на КПК протягом 6 днів при 25° С. Спори з кожного штаму акуратно збирали стерильним скляним стрижнем з поверхонь пластин деіонізованою водою. Кількість концентрацій спор у суспензії визначали мікроскопічно та регулювали до 7,5-106 спор/мл. Прозорі маточні розчини 5 мг/мл виготовляли з 0,050 г еталонної речовини ципроконазолу або ацилтіосечовини в 10 мл стерильного диметилсульфоксиду (ДМСО). 1 мл кожного вихідного розчину змішували *in situ* у 99 мл КПК перед затвердінням, отримуючи кінцеву концентрацію 50 мкг/мл. Таким же чином, готували серії КПК з випробуваними сполуками з кінцевими концентраціями 25,0, 12,5 та 6,25 мкг/мл. 9 мл кожної суміші виливали в чашки Петрі діаметром 6 см. Після затвердіння вирізали центральний отвір (діаметр: 2,5 мм) і засівали 6,5 мкл суспензії спор. Пластини інкубували при 25 ° С (+/- 1°С) протягом 6 днів. Контрольні планшети, що містять лише КПК та воду, готували однаково. Інгібуючі ефекти (І%) визначали шляхом аналізу діаметрів зони росту і розраховували, як описано Тангом та співавторами.: $I\% = [(CT) / (C - 2,5 \text{ мм})] \times 100$, де С (mm) описано зону росту контролю КПК, а Т (мм) - середню зону росту в присутності еталонних або досліджуваних речовин. [84] Всі експерименти щодо росту проводились у трьох вимірюваннях. Значення та стандартні відхилення розраховували за допомогою програмного забезпечення «Excel 2016» (Microsoft, США).

Тест зворотної мутагенності на Salmonella. Тест на мутагенність застосовували як стандартний аналіз включення пластин із штамами *Salmonella typhimurium* TA 98 та TA 100, як описано Maron та Ames [85]. Штами *Salmonella* були отримані з колекції культур (Університет Гетеборгу (Гетеборг, Швеція). 2-Нітрофлуорен (2-NF), диметилсульфоксид (ДМСО), 2-амінофлуорен (2-AF), метилметансульфонат (MMS), нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат гідрат (β-НАДФ) та глюкоза-6-фосфат отримані із «Sigma – Aldrich» (Steinheim, Німеччина), тоді як D (+)-біотин, D(+)-глюкоза безводна, L-гістидин та NaNH₄HPO₄ були отримані від «Carl Roth GmbH & Co. KG»

(Карлсруе, Німеччина). Лимонна кислота моногідрат, NaCl, NaH₂PO₄, K₂HPO₄ безводний, MgCl₂×6H₂O, KCl були придбані у «Applihem GmbH» (Дармштадт, Німеччина). Розчин NaOH отримували від «Riedel deHaen/Seelze» (Ганновер, Німеччина), безводний MgSO₄ - від «Merck» (Дармштадт, Німеччина). Вихідні розчини та похідні тіосечовини розчиняли в ДМСО. Кінцеві дози у верхньому агарі доводили до 50 мкг/мл (тобто 135 мкг/пластину).

Позитивними контролями були 2-NF (10 мг/мл в ДМСО; 10 мкл/пластина) для ТА 98 та метил-метан-сульфонат (ММС; 10% (об. / Об.) у ДМСО; 1 мкл/пластина) для ТА100; буфер із 100 мкл ДМСО для обох штамів використовували як негативний контроль (тобто визначення швидкості спонтанної реверсії). Паралельно проводили експерименти з метаболічною активацією, додаючи замість натрієвого буфера активований екстракт печінки щурів (S9-суміш, Trinova Biochem, Гіссен/Німеччина). Активність S9-суміші підтверджена сальмонелою ТА 98 та 2-амінофлуореном (2-AF, 10 мг/мл у ДМСО, 10 мкл/пластина). Усі подальші експериментальні процедури були такими, як описано [85].

Вплив синтезованих сполук на показники росту. Вплив синтезованих сполук на показники росту оцінювалась на пшениці (сорт «Гром») на базі лабораторії ДП «Державний центр сертифікації і експертизи сільськогосподарської продукції» (м. Запоріжжя) за відомим методом [86]. Концентрація водних розчинів «Гетероауксину» (3-індолілоцтова кислота) та досліджуваних сполук складала 0,00002%, для цього наважку 0,2 г речовин емульгували у 1 мл «Твін-80» та доводили водою до 1 л, потім з отриманого розчину відбирали 1 мл та ще раз доводили водою до 1 л. Полив розчином досліджуваних речовин проводили через добу, норма витрати води – 40 мл на одну чашку Петрі. Контрольні насіння поливали водою з емульгатором. Оцінювали схожість зерна на 4 та 8 день та загальну масу коренів (з врахуванням маси зернини) після закінчення експерименту.

2.3. Методи *in silico* (молекулярний докінг) дослідження

Молекулярний докінг щодо ключових ензимів. Дослідження проводились за допомогою гнучкого молекулярного докінгу як підходу до пошуку молекул, що мають спорідненість до конкретної біологічної мішені. Ензими та референс-препарати були завантажені з Protein Data Bank (PDB) [87], а саме кристалічні структури карбоангідрази II людини (PDB ID - 3HS4), підтип людського рецептора GABA_A альфа₁-бета₂-гамма₂ (PDB ID - 6X3W), 4-амінобутират-амінотрансфераза інактивованій гамма-вінілом GABA_T (PDB ID - 1OHW), нейрональні натрієві канали напруги (NVSC, PDB ID - 5HVX), стерол 14 α -деметилаза (CYP51 - 5TZ1), *N*-мірістоїлттрансфераза (NMT - 1IYL) та секретована аспарагінова протеїназа (SAP2 - 1EAG).

Підготовка ліганда. Моделі речовин були побудовані з використанням «MarvinSketch 20.6.0» та були збережені у форматі mol [88]. Оптимізація структур проведена програмою Chem3D з використанням алгоритму молекулярної динаміки MM2 і збережена в pdb-форматі. Молекулярна механіка використовується для отримання більш реалістичних геометричних значень для більшості органічних молекул, завдяки тому, що вона налічує велику кількість параметрів. За допомогою AutoDockTools-1.5.6 pdb-файли були перетворені в PDBQT, а кількість активних перетворень встановлено як стандартний параметр [89].

Підготовка протеїну. Файли pdb були завантажені з Protein Data Bank. Discovery Studio v19.1.0.18287 була використана для видалення молекул води та лігандів з кристалу [22]. Структури білків зберігались у форматі pdb-файлів. У AutoDockTools-1.5.6 додані полярні атоми Гідрогену та збережені як PDBQT. Vina використовували для проведення докінгу [89]. Для візуалізації застосовано Discovery Studio v 19.1.0.18287 [90].

РОЗДІЛ 3

N-(*R*-КАРБАМОТІОІЛ)ЦИКЛОАЛКАНКАРБОКСАМІДИ: СИНТЕЗ,
ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

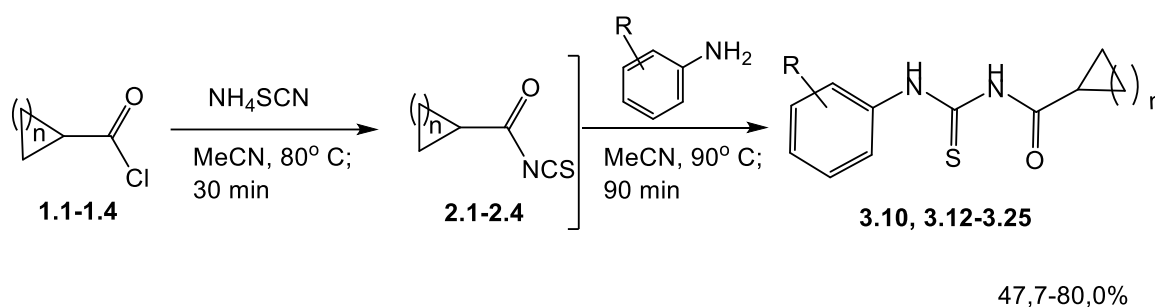
Як повідомлялось у літературному огляді, хімічна різноманітність ацилізотіоціанатів визначається трьома реакційними центрами, а саме нуклеофільним атомом Нітрогену, а також електрофільними атомами Карбону карбонільної та тіокарбонільної груп. Зазначені реакційні центри сприяють їх високій реакційній здатності у реакціях приєднання та циклізації. Безперечно, ацилізотіоціанати знайшли широке застосування в синтезі різних ациклічних та гетероциклічних сполук, у тому числі з високою біологічною активністю. Не зважаючи за значну різноманітність методів одержання ацилізотіоціанатів [91-93], в основному для їх синтезу використовуються методи засновані на реакції ацилгалогенідів з солями тіоціанатної кислоти. Синтез циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів є і досить простим, але в той же час потребує виваженого підходу. Так, циклоалканкарбоніл галогеніди, та і відповідні ізотіоціанати, є токсичними та чутливими до вологи і, безперечно, потребують обережності при поводженні та особливих умов зберігання.

З врахуванням зазначеного, в даному розділі нами опрацьовані однореакторні методи синтезу *N*-(*R*-карбамотіоіл)циклоалканкарбоксамідів без виділення проміжних продуктів та досліджені фізико-хімічні та спектральні характеристики.

3.1 Циклоалканкарбоніл ізотіоціанати у реакціях з ароматичними амінами.

Синтез циклоалканкарбоніл хлоридів (**1.1-1.4**) проведено за відомим синтетичним підходом, а саме взаємодію циклоалканкарбонових кислот з тіоніл хлоридом [94]. Свіжеперегнані циклоалканкарбоніл хлориди (**1.1-1.4**) в подальшому утилізували у реакції взаємодії з солями тіоціанатної кислоти у середовищі ацетонітрилу (рис. 3.1). Необхідно відмітити, що проміжні сполуки **2**

утворюються з високими виходами не залежно від використаного реагенту (амоній (калій, натрій) тіоціанати), а утворені у результаті неорганічні солі легко відділяються фільтруванням. Проте, останню процедуру ми не проводили, з врахуванням їх високої розчинності у воді та сприятливим підвищенням іонної сили розчину (сприяє формуванню осадів). Тим більш, що утворені циклоалканкарбоніл ізотіоціанати (**2**) без виділення із реакційного середовища (метод *in situ*) досить легко приєднують заміщені аніліни з утворенням індивідуальних *N*-(арилкарбамотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (**3.1-3.25**) з високими виходами (табл. 3.1).



$n = 1, 2, 3, 4$; R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 3-CF₃, 2-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-MeO, 2-NH₂

Рис. 3.1 Підходи до синтезу *N*-(арилкарбамотіоїл)циклоалканкарбоксамідів

В рамках даного підрозділу також було досліджено взаємодію циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів (**2**) з бінуклеофілами, а саме *o*-фенілендіаміном (рис. 3.2). При даній взаємодії продуктами реакції можуть бути як *N*-((2-амінофеніл)карбамотіоїл)циклоалканкарбоксаміди (**A**), 3,4-біс(3-(циклоалканкарбоніл)тіоуреїдо)фенілени (**B**) або *N*-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)циклоалканкарбоксаміди (**C**). Встановлено, що реакція протікає не регіоселективно, а її результатом є суміш продуктів **A** та **B** у співвідношенні 87,5% до 12,5%. Продукт реакції **C** не утворювався, що вірогідно, можна пояснити низькою електрофільністю атому Карбону тіоуреїдного фрагменту. Сполуки **3.12**, **3.26** та **3.27** (продукти **A**) були виділені в чистому вигляді перекристалізацією із метанолу (продукт **B** малорозчинний у зазначеному розчиннику). Таким чином, можна констатувати, що введення додатково нуклеофільного центру до реагенту

змінює регіоселективність реакції і приводить до утворення продуктів моно- та біс-нуклеофільного приєднання.

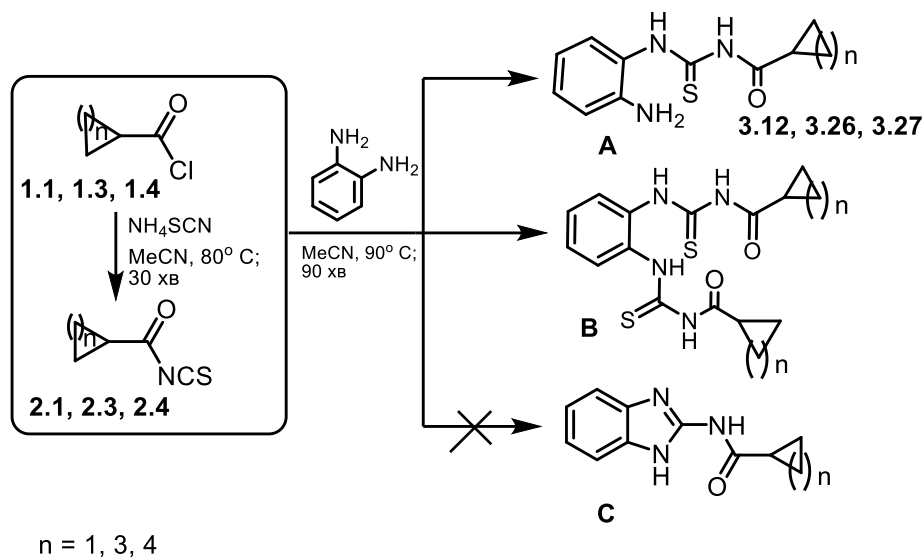


Рис. 3.2 Особливості взаємодії циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів з *o*-фенілендіаміном

Синтезовані сполуки (**3.1-3.27**) – білі або світло-жовті кристалічні сполуки, не розчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФ (табл. 3.1).

Будова та індивідуальність сполук **3** підтверджена методами елементного аналізу (табл. 3.2), хромато-мас- (табл. 3.1), ІЧ- (табл. А2) та ^1H ЯМР-спектрометрично (табл. А1). На користь утворення сполук **3** вказують дані ^1H ЯМР-спектрів, в яких реєструються синглетні сигнали протонів амідної ($-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})-$) та тіоамідної ($-\text{C}(\text{S})\text{NHAr}$) груп при 12.89-12.26 м.ч. та 11.75-11.02 м.ч., відповідно (рис. 2.3). Сигнали фенільного або арильного фрагментів сполук **2** досить легко інтерпретуються і представлені в ^1H ЯМР спектрах у виді $\text{A}_2\text{B}_2\text{C}$ - (**3.1, 3.13, 3.19**), A_2B_2 - (**3.4, 3.7, 3.10, 3.16, 3.17, 3.22**), ABCD - (**3.2, 3.6, 3.8, 3.11, 3.12, 3.14, 3.18, 3.20, 3.23, 3.26, 3.27**) та ABC - (**3.3, 3.5, 3.9, 3.15, 3.21**) системами. Наявність у сполуках атому флуору (**3.6, 3.7**) приводить до зміни мультиплетності протонів за рахунок додаткового розщеплення [96].

Крім того, в ^1H ЯМР спектрах сполук **3.2-3.4, 3.11-3.14, 3.16-3.18** та **3.21** присутні сигнали протонів, які характеризують природу замісників у арильному фрагменті [96].

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ сполук	n	R*	Вихід, %	Т. пл., °C	Емпірична формула	m/z ([M+1]) LC-MS
1	2	3	4	5	8	9
3.1	1	H	75,00	143-146	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	221
3.2	1	2-Me	62,3	141-143	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	–
3.3	1	3-Me	60,0	118-119	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	235
3.4	1	4-Me	70,0	151-155	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	235
3.5	1	3-CF ₃	76,0	109-113	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ OS	–
3.6	1	2-F	59,0	109-113	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ OS	239
3.7	1	4-F	58,4	150-155	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ OS	239
3.8	1	2-Cl	77,3	160-161	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ OS	255
3.9	1	3-Cl	54,9	123-125	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ OS	255
3.10	1	4-Cl	75,7	176-180	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ OS	255
3.11	1	2-MeO	80,0	186-190	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	251
3.12	1	2-NH ₂	68,0	197-199	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS	236
3.13	2	H	58,0	78-84	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	235

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	8	9
3.14	2	2-Me	69,0	157-160	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	249
3.15	2	3-Me	58,5	118-120	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	249
3.16	2	4-Me	68,4	126-129	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	249
3.17	2	4-Cl	45,9	133-135	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ OS	269
3.18	2	2-MeO	51,9	153-156	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	265
3.19	3	H	75,7	86-89	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	–
3.20	3	2-Me	60,9	153-155	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	263
3.21	3	3-Me	47,7	97-100	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	263
3.22	3	4-Me	64,9	94-96	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	263
3.23	3	2-Cl	66,9	113-115	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ OS	283
3.24	3	4-Cl	74,0	128-131	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ OS	283
3.25	3	2-MeO	62,2	141-143	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	279
3.26	3	2-NH ₂	63,0	160-162	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ OS	264
3.27	4	2-NH ₂	76,0	187-189	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ OS	278

Примітка: * – фізико-хімічні властивості сполуки **3.4**, відповідають даним літератури [95].

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.1	59.98	5.49	12.72	14.55	60.03	5.52	12.77	14.59
3.2	61.51	6.02	11.96	13.68	61.54	6.08	12.01	13.72
3.3	61.51	6.02	11.96	13.68	61.50	6.04	11.96	13.66
3.4	61.51	6.02	11.96	13.68	61.56	6.09	12.03	13.74
3.5	50.00	3.85	9.72	11.12	50.09	3.91	9.77	11.19
3.6	55.45	4.65	11.76	13.45	55.54	4.72	11.83	13.50
3.7	55.45	4.65	11.76	13.45	55.41	4.59	11.73	13.41
3.8	51.87	4.35	11.00	12.59	51.82	4.42	10.97	12.52
3.9	51.87	4.35	11.00	12.59	51.90	4.39	11.02	12.61
3.10	51.87	4.35	11.00	12.59	51.93	4.42	11.08	12.63
3.11	57.58	5.64	11.19	12.81	57.64	5.71	11.24	12.87
3.12	56.15	5.57	17.86	13.62	56.21	5.60	17.92	13.68
3.13	61.51	6.02	11.96	13.68	61.59	6.11	12.03	13.73

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.14	62.87	6.49	11.28	12.91	62.93	6.54	11.33	12.97
3.15	62.87	6.49	11.28	12.91	62.84	6.43	11.31	12.97
3.16	62.87	6.49	11.28	12.91	62.81	6.43	11.22	12.87
3.17	53.63	4.88	10.42	11.93	53.71	4.92	10.46	12.02
3.18	59.07	6.10	10.60	12.13	59.16	6.13	10.68	12.18
3.19	62.87	6.49	11.28	12.91	62.93	6.53	11.33	12.97
3.20	64.09	6.92	10.68	12.22	64.14	6.98	10.74	12.29
3.21	64.09	6.92	10.68	12.22	64.02	6.88	10.64	12.18
3.22	64.09	6.92	10.68	12.22	64.16	6.99	10.77	12.31
3.23	55.22	5.35	9.91	11.34	55.28	5.41	9.97	11.38
3.24	55.22	5.35	9.91	11.34	55.18	5.30	9.88	11.30
3.25	60.41	6.52	10.06	11.52	60.48	5.63	10.11	11.60
3.26	59.29	6.51	15.96	12.17	59.31	6.65	16.04	12.20
3.27	60.62	6.90	15.15	11.56	60.68	6.98	15.21	11.63

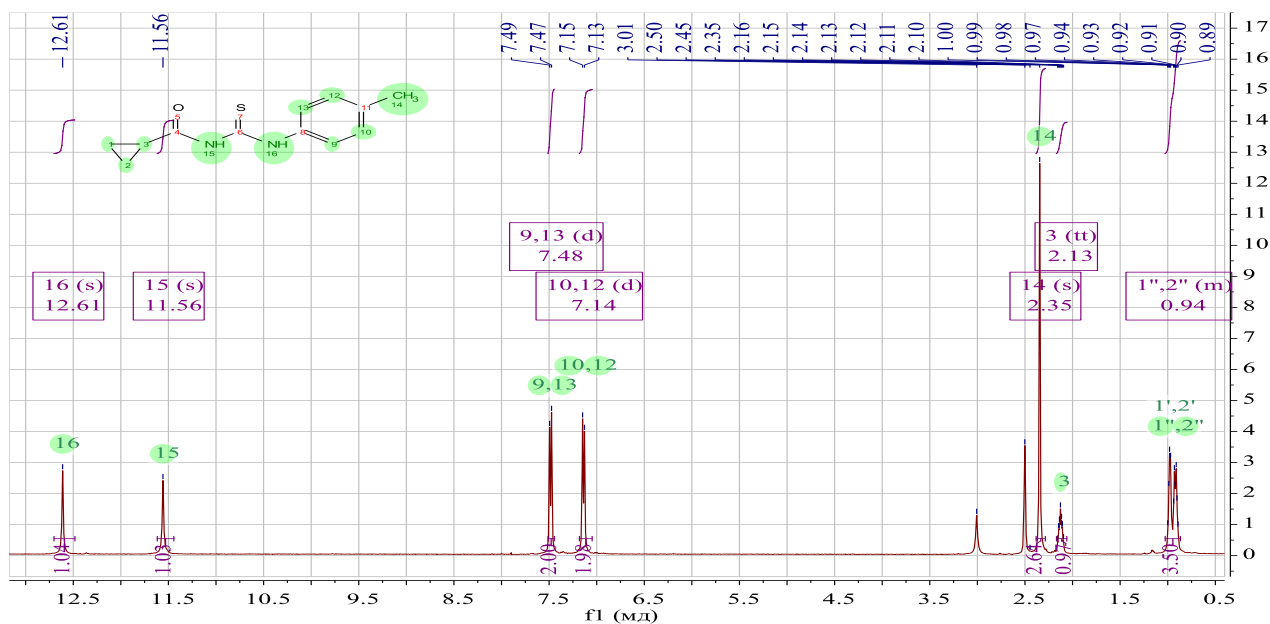


Рис. 3.3. ^1H ЯМР спектр *N*-(*p*-толілкарбамотіол)циклопропанкарбоксаміду (**3.4**)

Сигнали протонів циклопропільного фрагменту (сполуки **3.1-3.12**) проявляються у вигляді квінтету або мультиплету Н-1 при 2.21-2.01 м.ч. (КССВ 8,0-7,9 та 4,6-4,5 Гц) та широкого мультиплету Н-2_{eq}, 3_{eq}, 2_{ax}, 3_{ax} при 1.06-0.77 м.ч. (рис. 3.3). Тоді як, сигнали протонів циклобутильного фрагменту (**3.13-3.18**) резонують в ^1H ЯМР-спектрі у вигляді послідовно розташованих квінтету Н-1 (КССВ 8.3-8.1 Гц) та мультиплетів Н-4_{eq}, 2_{eq}, 2_{ax}, 4_{ax} та Н-3_{eq}, 3_{ax}, у більш слабкому магнітному полі, при 3.45-3.43 м.ч., 2.37-2.12 м.ч., 2.11-1.80 м.ч., відповідно (рис. 3.4). Сигнали протонів циклопентанового циклу (**2.15-2.21**) в ^1H ЯМР-спектрі реєструються у вигляді квінтету (КССВ 8,0-7,9 Гц) або мультиплету Н-1 та широких мультиплетів Н-5_{eq}, 2_{eq}, 5_{ax}, 2_{ax}, 3_{eq}, 4_{eq}, 3_{ax}, 4_{ax} при 3.13-2.82 м.ч. та 1.96-1.44 м.ч., відповідно.

Парамагнітний зсув протонів метинового (Н-1) та метиленових протонів у циклобутані та у циклопентані, порівняно з циклопропаном, можна пояснити непласкою структурою їх циклу і, як наслідок, перпендикулярною орієнтацією циклу відносно напрямку магнітного поля [97]. Зазначене призводить до значної різниці між хімічними зсувами (1.4-0.82 м.ч.) метинових протонів циклоалканів.

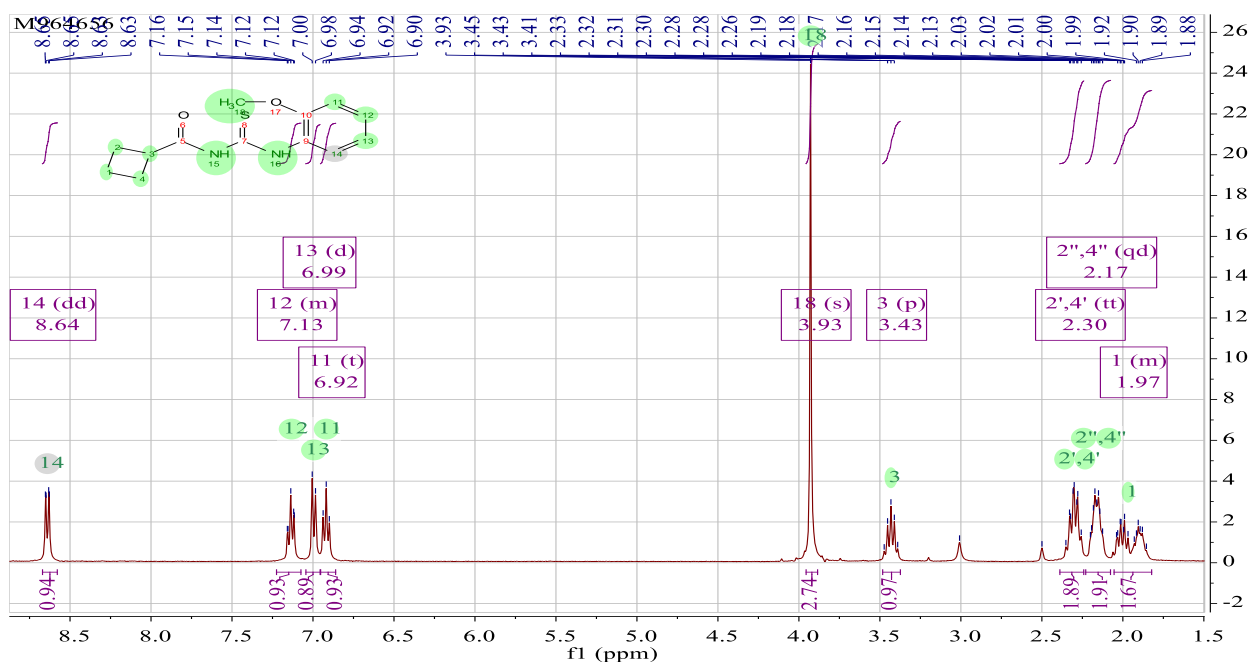


Рис. 3.4. Фрагмент ^1H ЯМР спектру *N*-((2-метоксифеніл)карбамоті-оїл)циклобутанкарбоксаміду (**3.18**)

Що стосується, ^1H ЯМР спектрів сполук **3.12**, **3.26** та **3.27**, то для них характерний значний діаманітний зсув як обмінних протонів, так і протонів ароматичного та аліфатичного фрагменту молекули. Зазначене, імовірно, пов'язане з вираженим електронодонорним ефектом аміногрупи у фенільному заміснику. Відмічаємо, що синглетні сигнали протонів амідної ($-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})-$) та тіоамідної ($-\text{C}(\text{S})\text{NHAr}$) груп, у порівнянні з іншими сполуками **3**, реєструються при 12.20-11.84 м.ч. та 11.80-11.32 м.ч., відповідно. Сигнали ароматичних протонів також зміщені у сильне магнітне поле на 0.50-1.41 м.ч. і резонують при 7.25-7.23 м.ч. (д, Н-6), 6.98 м.ч. (т, Н-4), 6.75-6.74 м.ч. (д, Н-3) та 6.56 м.ч. (т, Н-5). Зазначене стосується і аліфатичних протонів (див. експериментальну частину). Крім того, будову сполук **3.12**, **3.26**, **3.27** додатково підтверджує сигнал двопротонного синглету аміно-групи при 4.98-4.96 м.ч.

В ІЧ-спектрах сполук **3.1-3.27** наявні характеристичні смуги валентних коливань асоційованих *NH*-груп в ділянці $3988\text{-}3008\text{ cm}^{-1}$, які вказують на наявність тіоамідної та амідної груп у молекулі. Крім того, сполуки **3.1-3.27** характеризуються коливаннями ν_{CO} -груп (смуга «Амід І») при $1871\text{-}1633\text{ cm}^{-1}$ та

змішаними валентно-деформаційними коливаннями зв'язків N-H та C-N («Амід II») при 1598-1505 cm^{-1} . Поряд з ключовими смугами коливань, сполуки **3** мають характерні контури мало інтенсивних коливань $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ -зв'язку ароматичного кільця при 1486-1424 cm^{-1} , непласких коливань $\gamma_{(\text{C}-\text{H})}$ при 850-666 cm^{-1} і інтенсивні смуги коливань при 2918-2114 cm^{-1} . Останні відносяться до симетричних і асиметричних коливань ν_{CH_2} -груп і вказують на наявність циклоалкілних фрагментів у молекулі [98].

Додатково будову та індивідуальність сполук **3** також підтверджують дані хромато-мас-спектрів, в яких квазімолекулярний іон $[M+1]$ відповідає молекулярній масі запропонованих для продуктів структур.

Таким чином, розроблено та опрацьовано однореакторний синтез нових *N*-циклоалкілкарбоніл-*N'*-арилтіосечовин, послідовним додаванням еквімолекулярних кількостей амонію тіоціанату та заміщених анілінів до циклоалканкарбоніл хлоридів. Показано особливість взаємодії циклоалканкарбонілізотіоціанатів з *моно*- та *ди*-нуклеофілами. Ідентичність та чистота продуктів підтверджена хроматомас-спектрами, а їх будова елементним аналізом, ІЧ- та ^1H ЯМР-спектрами.

3.2. Циклоалканкарбоніл ізотіоціанати у реакціях з аміновмісними ароматичними кислотами (сульфо кислотами) та їх похідними.

Аміноарилкарбонові кислоти та їх похідні є важливими структурними елементами багатьох природних сполук та приймають участь у різноманітних фізіологічних процесах у рослин [99, 100]. Важливо, що такі представники як антранілова та *n*-амінобензойна кислота – сполуки з високою біологічною активністю, є важливими попередниками у синтезі біологічно важливих сполук, зокрема ауксинів [101]. Крім того, аміноарил(сульфо-)карбонові кислоти – прекурсори, які широко використовується при розробці ліків і часто зустрічаються в якості структурних фрагментів у лікарських препаратах [102, 103].

Тим більш, що лікарські засоби отримані на їх основі мають широкий спектр терапевтичного застосування в якості антиоксидантів, протимікробних, анти-мутагенних, антикоагулянтних, протизапальних, протівірусних, протисудомних, протитуберкульозних, протидіабетичних та інших [102, 103]. Беручи до уваги структурне і біологічне різноманіття аміноарил(сульфо-)карбонових кислот і в зв'язку з нашим інтересом до хімії дизаміщених тіосечовин [104], в даному підрозділі розглянуто синтез заміщених (циклоалканкарбонілтіоуреїдо)бензил-(арил-)(сульфо-)карбонових кислот, як перспективних біологічно активних речовин.

Синтез вихідних циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів (**2.1**, **2.3**) проводили за процедурою, яка описана у попередньому підрозділі. Сполуки **2.1**, **2.3** без виділення з реакційного середовища (метод *in situ*) регіоселективно і досить легко приєднують аміноарил(бензил-)карбонові кислоти, 4-амінобензенсульфофоскислоту та її амід. При цьому утворюються індивідуальні сполуки **4.1-4.14** із виходом 48-74% (рис. 3.5).

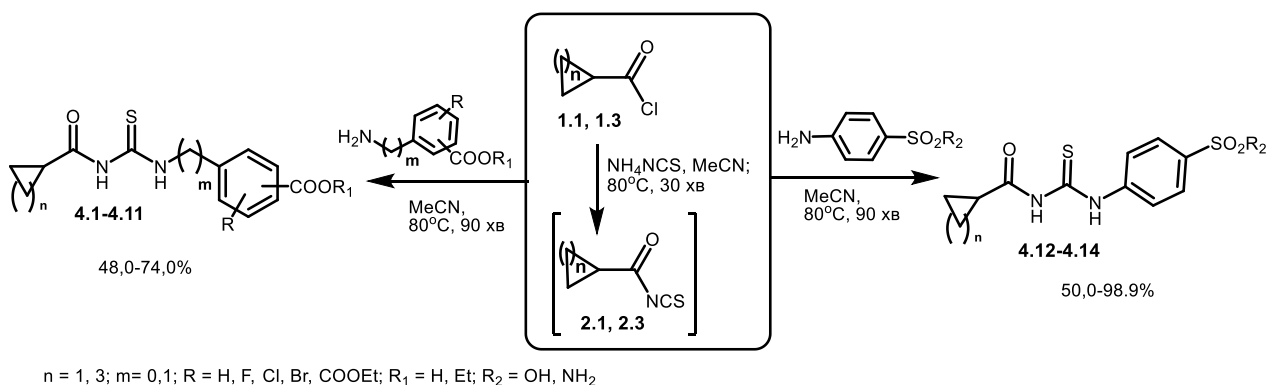


Рис. 3.5 Підходи до синтезу заміщених (циклоалканкарбонілтіоуреїдо)-бензил-(арил-)карбонових (сульфонових) кислот

Синтезовані сполуки (**4.1-4.14**) – білі або світло-жовті кристалічні речовини, не розчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФ (табл. 3.3).

Структура та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена використанням елементного аналізу (табл. 3.2), хромато-мас- (табл. 3.1), ІЧ- (табл. А2) та ^1H ЯМР-(табл. А1) спектрів.

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ сполук	n	R ₁	R ₂	m	Вихід, %	Т. пл., °С	Емпірична формула	LC-МС, m/z ([M+1])
4.1	1	4-COOH	H	1	48,0	218-225	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	279
4.2	1	2-COOH	H	0	59,0	158-161	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	265
4.3	1	2-COOH	3-F	0	59,0	186-190	C ₁₂ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S	283
4.4	1	2-COOH	4-Cl	0	52,0	172-175	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	299
4.5	1	3-COOH	H	0	66,0	223-228	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	265
4.6	1	3-COOH	6-Cl	0	52,0	163-165	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	299
4.7	1	3-COOH	6-Br	0	51,0	166-168	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S	–
4.8	1	4-COOH	H	0	74,0	230-233	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	265
4.9	1	2,5-(COOMe) ₂	H	0	74,0	208-211	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	–
4.10	3	4-COOH	H	1	64,0	204-206	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	307
4.11	3	4-COOH	H	0	67,3	213-215	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	293
4.12	1	4-SO ₃ H	H	0	98,9	239-242	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	–
4.13	1	4-SO ₂ NH ₂	H	0	61,7	213-216	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂	300
4.14	3	4-SO ₂ NH ₂	H	0	50,0	190-192	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₂	328

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
4.1	56.10	5.07	10.07	11.52	54.59	4.67	10.69	11.89
4.2	54.53	4.58	10.60	12.13	54.60	4.64	10.69	12.26
4.3	51.06	3.93	9.92	11.36	51.21	4.03	10.01	11.46
4.4	48.25	3.71	9.38	10.73	48.33	3.78	9.42	10.81
4.5	54.53	4.58	10.60	12.13	54.58	4.64	10.66	12.18.
4.6	48.25	3.71	9.38	10.73	48.31	3.78	9.42	10.78
4.7	42.00	3.23	8.16	9.34	42.09	3.31	8.23	9.38
4.8	54.53	4.58	10.60	12.13	54.58	4.62	10.65	12.19
4.9	53.56	4.79	8.33	9.53	53.62	4.84	8.39	9.61
4.10	58.80	5.92	9.14	10.46	58.86	4.98	9.19	10.53
4.11	57.52	5.52	9.58	10.97	57.58	5.62	9.63	11.04
4.12	43.99	4.03	9.33	21.35	44.09	4.11	9.39	21.43
4.13	44.13	4.38	14.04	21.42	44.19	4.41	14.09	21.49
4.14	47.69	5.23	12.83	19.58	47.73	5.32	12.91	19.64

Дані хромато-мас-спектрів показали, що сполуки **4** характеризуються квазімолекулярним іоном $[M+1]$, який відповідає молекулярній масі запропонованих для продуктів структур та підтверджує їх структуру та індивідуальність. У спектрах ЯМР ^1H сполук **4** реєструються синглетні сигнали протонів $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})-$ та $-\text{C}(\text{S})\text{NHAr}$ -груп при 13.45-12.50 м.ч., 13.02-11.44 м.ч. та 11.69-11.04 м.ч., відповідно. У деяких випадках сигнали протонів $-\text{COOH}$ -групи у спектрах відсутні (**4.2**) через дейтерообмін з ДМСО або резонують спільно з $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})-$ -групою у вигляді широкого мультиплету (**4.4**, **4.7**). В спектрах сполук **4.13** та **4.14** спостерігається сигнал сульфамідної групи у вигляді інтенсивного двопротонного синглету при 7.12-7.06 м.ч. (рис. 3.6). Ароматичні протони сполук **4** у спектрах ЯМР ^1H у більшості випадків мають «класичну» мультиплетність та хімічні зсуви [96]. Винятком є сполуки **4.12-4.13**, в яких зазначені протони резонують спільно у вигляді мультиплетів.

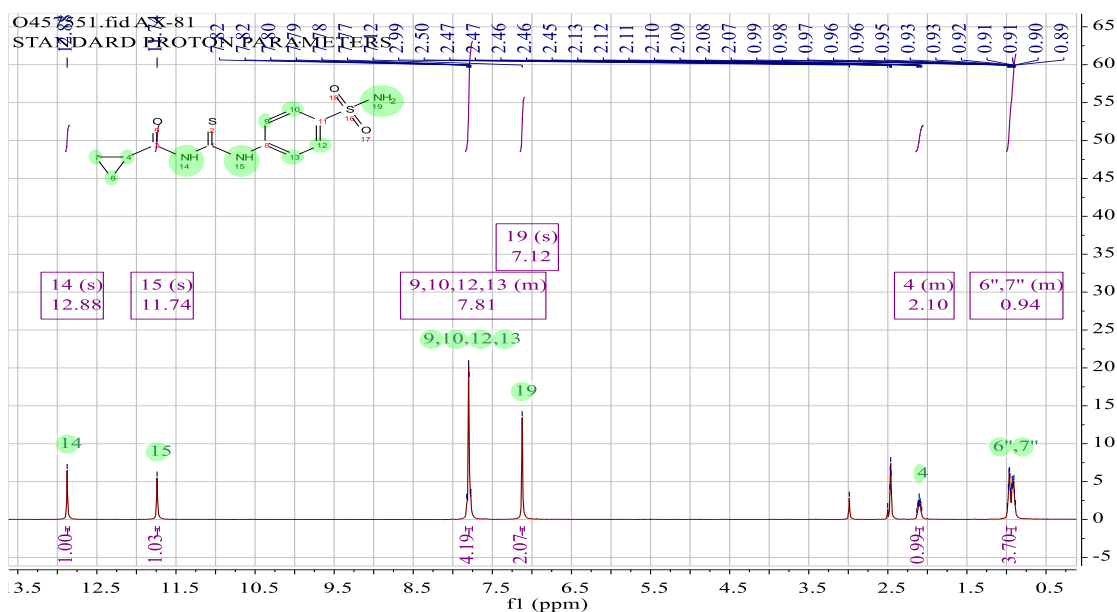


Рис. 3.6. ^1H ЯМР спектр *N*-((4-сульфамойлфеніл)карбамотіол)циклопропанкарбоксаміду (**4.13**)

У спектрах ЯМР ^1H сполук **4** сигнали метиленових протонів циклоалкілних фрагментів, мають подібну картину до сполук **3**. Так, аксіальні та екваторіальні метиленові протони циклопропану (сполуки **4.1-4.9**, **4.12**, **4.13**) спостерігаються у вигляді широких мультиплетів при 1.00-0.79 м.ч. (рис. 3.6). У

вигляді широкого мультиплету резонують також і метиленові протони циклопентильного фрагменту (**4.10**, **4.11**, **4.14**) при 2.16-1.51 м.ч. Сигнал метинових протонів циклопропану у спектрах сполук **4.1-4.9**, **4.12** та **4.13** не розщеплюється і проявляється як мультиплет при 2.53-2.05 м.ч. Подібна картина у спектрі характерна і для метинових протонів сполук **4.10**, **4.11**, **4.14**, які проявляються як мультиплети при 3.23-2.94 м.ч.

Аналіз даних ІЧ-спектрів сполук **4** показав наявність широких смуг валентних коливань пов'язаних NH-групами у діапазоні 3995-3121 cm^{-1} . Зазначене свідчить про наявність у молекулі вторинних амідних і тіоамідних груп. Сполуки **4** також характеризувалися вібраціями СО-груп карбоксильного та амідного фрагментів (смуга "Амід І") при 1693-1657 cm^{-1} і 1674-1602 cm^{-1} , відповідно. Додатково у спектрі є змішані валентно-деформаційні коливання зв'язків NH і CN ("Амід ІІ") при 1591-1504 cm^{-1} . В ІЧ-спектрах спостерігаються також характерні контури коливань низької інтенсивності $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ -зв'язку ароматичного кільця при 1486-1424 cm^{-1} , неплоскі коливання $\gamma_{(\text{C}-\text{H})}$ -зв'язку при 850-666 cm^{-1} та інтенсивні смуги симетричних та асиметричних коливань ν_{CH_2} -груп при 2994-2304 cm^{-1} (фрагмент циклоалкану) [98].

Таким чином, розроблено синтез заміщених (циклоалкілкарбонілтіоуреїдо)арил-(бензил-)(сульфо-)карбонових кислот та обговорені спектральні характеристики синтезованих сполук.

3.3. Циклоалканкарбоніл ізотіоціанати у реакціях з гідразин гідратом та його функціональними похідними

Гідразин та його функціональні похідні (гідразиди, гідразони, семикарбазиди, тіосемикарбазиди тощо) важливий клас органічних сполук, які зайняли пріоритетне місце в органічній та медичній хімії. Дані похідні проявляють фармакологічно цінну та різноманітну біологічну активність, включаючи антиоксидантну, протисудомну, протитуберкульозну, протипухлинну, антибактеріальну, противірусну, інсектицидну, антисклеротичну, протипаразитарну активність тощо [105-111]. Завдяки існуванню декількох реакційних центрів у

молекулі, ці сполуки є зручними прекурсорами для синтезу Нітроген- та Сульфур-вмісних гетероциклічних сполук, таких як тіазоли, тіадіазоли, триазоли тощо [112, 113]. Крім того, вони відіграють важливу роль у біологічних процесах та використовуються у біоаналітичних методах, завдяки високій здатності до хелатування з катіонами цинку, заліза, нікелю, міді та інших металів [114-116]. Виходячи з вищезазначеного, у даному підрозділі нами досліджена поведінка циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів у реакціях з гідразин гідратом та його функціональними похідними, з можливістю їх подальшого використання як «прекурсорів» у побудові гетероциклічних систем та дослідження на біологічну активність.

Проведені дослідження показали, що реакції циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів (**2.1**, **2.3**) з двох-, трьох- або п'яти-кратним надлишком гідразин гідрату в ацетонітрилі очікувано не є регіоселективними. Результатом реакції є суміш продуктів (**A-D**) у різному співвідношенні (рис. 3.7).

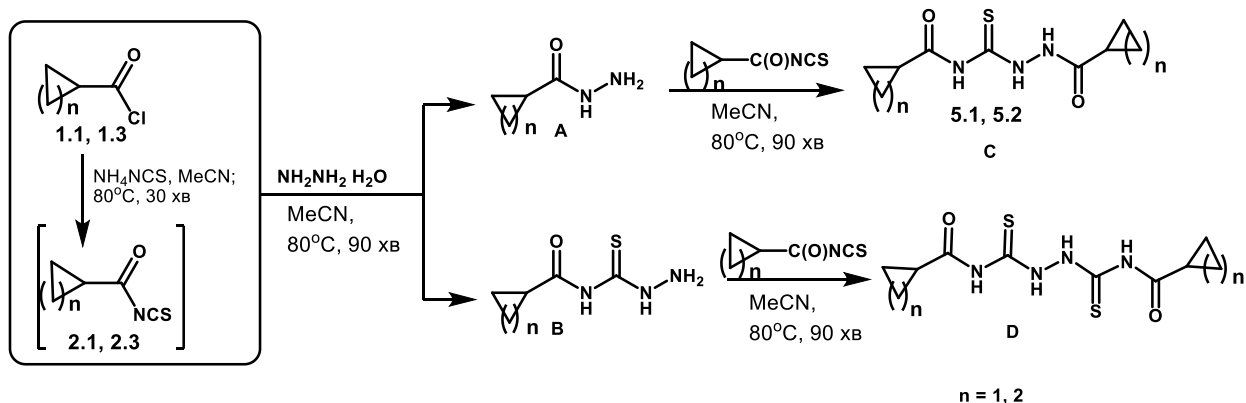


Рис. 3.7. Особливості взаємодії циклоалканкарбоніл ізотіоціанату з надлишком гідразин гідрату

Продукти **A** та **B** утворюються у результаті нуклеофільного приєднання гідразину по $\text{C}=\text{N}$ зв'язку ізотіоціанатного фрагменту (**A**) або нуклеофільного заміщення останнього залишком гідразину (**B**). Продукти **C** та **D** є результатом подальшої взаємодії циклоалканкарбогідразидів (**A**) та *N*-(гідразинокарбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (**B**) з вихідними сполуками **2.1**, **2.3**. Використання у зазначеній реакції еквімолярних кількостей циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів та гідразин гідрату надало змогу виділити тільки два продукти **C** та

D у співвідношенні (9:1). Зазначені сполуки легко розділяються кристалізацією із метанолу.

Сполука **5.1** також одержана альтернативним методом, а саме шляхом взаємодії вихідної речовини з циклопропанкарбогідразидом у ацетонітрилі (рис. 3.8). Розроблений метод з успіхом був застосований для синтезу ряду *N*-(2-(фенілокси-(тіо)ацетил-(ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (**6.1-6.8**, **7.1-7.10**, **8.1-8.4**, **9.1-9.5**, рис. 3.8).

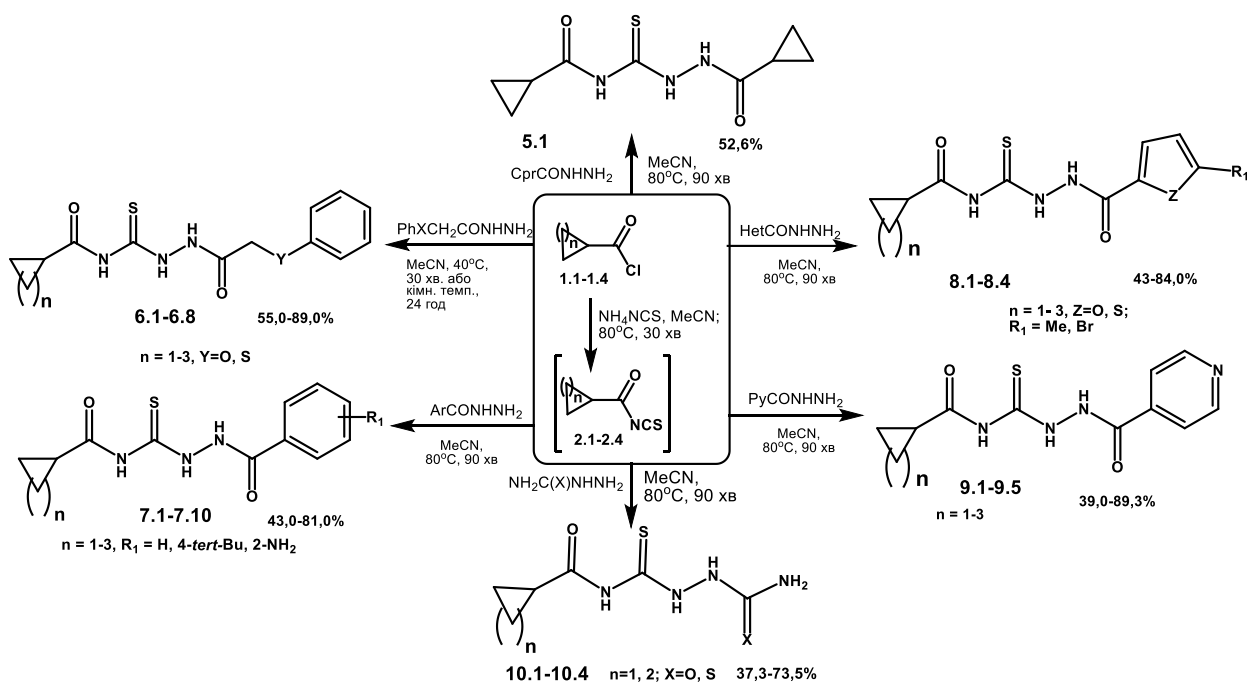


Рис. 3.8. Циклоалканкарбоніл ізотіоціанати у реакціях з фенілокси-(тіо)-ацетил-(ароїл-, гетароїл-)карбогідразидами та семи-(тіосеми-)карбазидами

Необхідно відмітити, що для запобігання спонтанної циклоконденсації сполук **6.1-6.8** у відповідні заміщені триазол-5-тіони, взаємодію циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів із 2-фенокси-(фенілтіо)-ацетогідразидами проводили за кімнатної температури або за скороченим терміном нагрівання (до 30 хв.) при 40° С. Крім того, встановлено, що реакція вихідних сполук у зазначених умовах з семи- та тіосемикарбазидами перебігає без особливостей, при цьому утворюються відповідні 2-(циклоалканкарбоніл)карбонотіоїл-гідразин-1-карбо-(тіо)аміди (**10**). Виходи цільових продуктів складають 39-84%.

Таблиця 3.5

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ сполук	n	X (Y, Z)	(m) R ₁	Вихід, %	Т. пл., °С	Емпірична формула	LC-МС, m/z ([M+1])
1	2	3	4	5	6	7	8
5.1	1	–	1	52,6/71,4	192-193	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	228
5.2	3	–	3	59,0	158-160	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S:	284
6.1	1	O	–	70,8	194-196	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	294
6.2	2	O	–	55,0	182-184	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	308
6.3	3	O	–	59,0	152-154	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	322
6.4	4	O	–	89,0	154-156	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	336
6.5	1	S	–	76,0	187-188	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	310
6.6	2	S	–	72,0	130-133	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	324
6.7	3	S	–	63,0	148-150	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂	338
6.8	4	S	–	61,0	136-138	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	352
7.1	1	–	H	75,4	204-206	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	264
7.2	2	–	H	57,0	165-167	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	278
7.3	3	–	H	66,0	193-195	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	292
7.4	4	–	H	48,0	183-185	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	306
7.5	Ad	–	H	43,0	158-160	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	–

Продовж. табл. 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8
7.6	4	–	4- <i>tert</i> -Bu	81,0	170-175	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	362
7.7	1	–	2-NH ₂	81,6	187-189	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	279
7.8	2	–	2-NH ₂	53,0	201-202	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	293
7.9	3	–	2-NH ₂	56,0	195-197	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	307
7.10	4	–	2-NH ₂	49,0	213-216	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	321
8.1	3	O	H	63,0	213-216	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	–
8.2	3	S	H	43,0	155-157	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	–
8.3	4	O	Me	84,0	184-186	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	310
8.4	4	O	Br	55,0	133-135	C ₁₃ H ₁₆ BrN ₃ O ₃ S	376
9.1	1	–	–	72,3	183-186	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	265
9.2	2	–	–	55,0	168-170	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	279
9.3	3	–	–	54,0	185-186	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	293
9.4	Ad	–	–	39,0	153-155	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	359
9.5	Ph	–	–	89,3	265-267	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	301
10.1	1	O	–	75,2	199-201	C ₆ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	203
10.2	2	O	–	37,3	183-185	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	217
10.3	1	S	–	60,3	252-254	C ₆ H ₁₀ N ₄ OS ₂	219
10.4	2	S	–	60,0	263-265	C ₇ H ₁₂ N ₄ OS ₂	233

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %				Знайдено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5.1	47.56	5.77	18.49	14.11	47.67	5.65	18.54	14.18
5.2	55.10	7.47	14.83	11.31	55.16	7.53	14.94	11.39
6.1	53.23	5.15	14.32	10.93	53.29	5.22	14.38	10.97
6.2	54.71	5.58	13.67	10.43	54.77	5.63	13.72	10.50
6.3	56.06	5.96	13.07	9.98	56.12	6.02	13.13	10.04
6.4	57.29	6.31	12.53	9.56	57.34	6.39	12.59	9.61
6.5	50.47	4.89	13.58	20.72	50.53	4.93	13.64	20.79
6.6	51.99	5.30	12.99	19.83	52.04	5.36	13.03	19.89
6.7	53.39	5.68	12.45	19.00	53.43	5.73	12.49	19.06
6.8	54.68	6.02	11.96	18.24	54.72	6.07	12.02	18.29
7.1	54.74	4.98	15.96	12.18	54.79	5.03	16.02	12.24
7.2	56.30	5.45	15.15	11.56	56.36	5.51	15.20	11.61
7.3	57.71	5.88	14.42	11.00	57.76	5.93	14.48	11.08
7.4	58.99	6.27	13.76	10.50	59.05	6.32	13.81	10.58
7.5	63.84	6.49	11.76	8.97	63.91	6.54	11.81	9.03

Продовж. табл. 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7.6	63.13	7.53	11.62	8.87	63.21	7.60	11.69	8.93
7.7	51.78	5.07	20.13	11.52	51.82	5.13	20.18	11.59
7.8	53.41	5.52	19.16	10.97	53.47	5.59	19.21	11.03
7.9	54.88	5.92	18.29	10.46	54.93	5.98	18.32	10.51
7.10	56.23	6.29	17.49	10.01	56.20	6.31	17.42	9.97
8.1	51.23	5.37	14.94	11.40	51.28	5.41	15.01	11.48
8.2	48.47	5.08	14.13	21.56	48.52	5.13	14.18	21.61
8.3	54.35	6.19	13.58	10.36	54.39	6.23	13.63	10.41
8.4	41.72	4.31	11.23	8.57	41.79	4.39	11.31	8.62.
9.1	49.99	4.58	21.20	12.13	50.06	4.63	21.26	12.16
9.2	51.78	5.07	20.13	11.52	57.83	5.13	20.19	11.59
9.3	53.41	5.52	19.16	10.97	53.48	5.59	19.21	11.03
9.4	60.31	6.19	15.63	8.94	60.38	6.23	15.68	9.03
9.5	55.99	4.03	18.66	10.67	56.05	4.06	18.72	10.71
10.1	35.64	4.98	27.70	15.85	35.72	5.05	27.76	15.89
10.2	38.88	5.59	25.91	14.82	38.94	5.62	25.96	14.84
10.3	33.01	4.62	25.67	29.37	33.17	4.69	25.72	29.43
10.4	36.19	5.21	24.12	27.60	36.24	5.27	24.19	27.66

Синтезовані сполуки (**5.1**, **5.2**, **6.1-6.8**, **7.1-7.10**, **8.1-8.4**, **9.1-9.5**, **10.1-10.4**) – білі або світло-жовті кристалічні сполуки, не розчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФ (табл. 3.5). Структура та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена з використанням елементного аналізу (табл. 3.6), хроматомас-, ІЧ- та ^1H ЯМР-спектрів. Як, і у попередніх випадках, наявність квазімолекулярного іону $[\text{M}+1]$ у хроматомас-спектрах підтверджує їх структуру та індивідуальність.

У спектрах ЯМР ^1H сполук **5-10**, у відмінності від сполук **3** та **4**, у слабкому полі реєструються три синглетні протони при 13.64-12.29 м.ч., 12.60-11.21 м.ч. та 11.10-10.05 м.ч., які відповідають сигналам $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHNH}-$ та $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ груп, відповідно. В спектрах ЯМР ^1H сполук **7.7-7.10**, сигнал протону $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ групи відсутній, що пояснюється утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між аміно-групою фенільного фрагменту та атомом Оксигену гідразидного залишку. Додатково, це підтверджується значним парамагнітним зсувом (8.41-7.62 м.ч.) та специфічним резонуванням (уширений мультиплет) аміно-групи (рис. 3.9). Необхідно відмітити, що сигнал аміно-групи резонує спільно з Н-6 фенільного замісника.

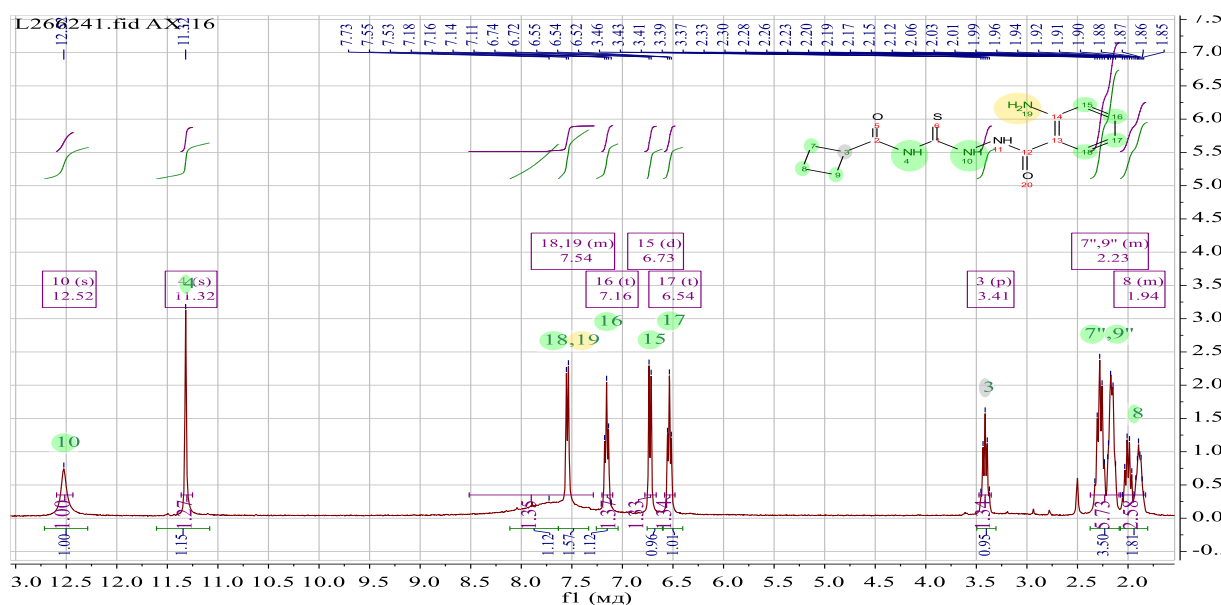


Рис. 3.9. ^1H ЯМР спектр *N*-(2-(2-амінобензоіл)гідразин-1-карбонотіол)-циклобутанкарбоксаміду (**7.8**)

Що стосується, ^1H ЯМР спектрів сполук **10**, то вони також мають певну особливість. Так, сигнал протону $-\text{NH}\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ -фрагменту у сполук **10.1** та **10.2** зазнає значного діаманітного зсуву за рахунок вираженого електронодонорного впливу аміно-групи (+M) і проявляється у вигляді синглету при 8.88-8.61 м.ч. (рис. 3.10). Тоді як, у сполуках **10.3** та **10.4** дана особливість не спостерігається у зв'язку з наявністю у молекулі атому Сульфуру, що має більший атомний радіус та як наслідок ефективніше розподіляє на собі надлишкову електрону густину. Додатково у спектрах сполук **10** спостерігається двопротонний синглет NH_2 -групи при 7.68-5.98 м.ч., хімічний зсув якого також залежить від вищезазначеної особливості будови молекули.

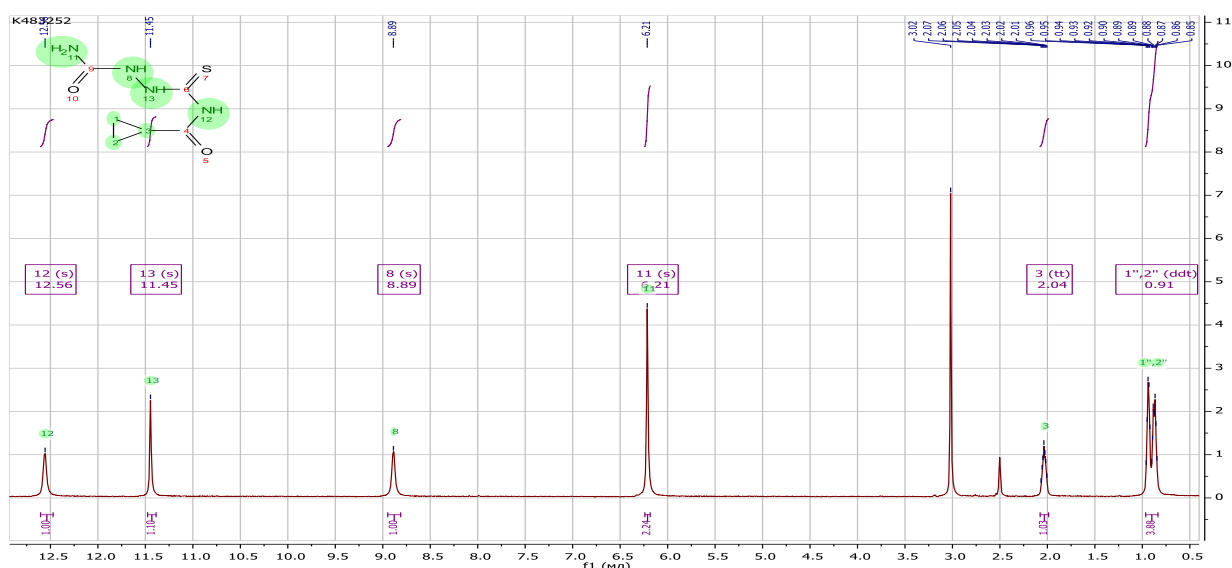


Рис. 3.10. ^1H ЯМР спектр 2-((циклопропанкарбоніл)карбамотіол)гідрозин-1-карбоксаміду (**10.1**)

Сигнали протонів фенільних або арильних фрагментів сполук **6** та **7** у спектрі ^1H ЯМР легко інтерпретуються та представлені у вигляді A_2B_2 - (**7.6**), $\text{A}_2\text{B}_2\text{C}$ - (**6.1-6.8**, **7.1-7.5**) та ABCD-систем (**7.7-7.10**). В деяких випадках (сполуки **6**) сигнали протонів фенільного фрагменту, за рахунок впливу сусіднього гетероатому (Оксиген або Сульфур), мають певні особливості резонування [96]. В сполуках **7.4-7.10**, для ароматичних протонів характерний діаманітний зсув, за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Протони гетероциклічних фрагментів (фуран та тіофен) сполук **8** у спектрах ЯМР ^1H мають «класичну» мультиплетність та відповідні хімічні зсуви [96]. Наприклад, сигнали

протонів тіофенового фрагменту (**8.2**) проявляються при 7.85 м.ч. (д, Н-3), 7.64 м.ч. (д, Н-5) та 7.09 м.ч. (т, Н-4) з відповідними КССВ. Піридиновий фрагмент (**9.1-9.5**) у спектрі представлений у вигляді A_2B_2 системи, а саме сигналами двопротонних дублетів Н-2,6 та Н-3,5 при 8.72-8.69 та 8.05-7.79 м.ч. з КССВ 4,9-5,2 Гц.

У спектрах 1H ЯМР сполук **5-10** у сильному полі спостерігаються сигнали протонів циклоалканових фрагментів, які у більшості випадків представлені по чергово резонуючими мультиплетами: метиновий протон, аксіальні та екваторіальні метиленові протони. Крім того, у 1H ЯМР-спектрах сполук **6.1-6.8** проявляються характеристичні двопротонні синглети метиленової групи, які в залежності від наявного сусіднього гетероатома реєструються при 4.67-4.60 м.ч. ($-CH_2O-$) або 3.83-3.76 м.ч. ($-CH_2S-$).

Спектри ^{13}C ЯМР сполук **6.1**, **10.1** та **10.3** додатково підтверджують структуру синтезованих речовин. Так, характеристичні сигнали sp^3 -гібридизованих атомів Карбону циклопропанового циклу зареєстровані при 14.37-14.31 (Cpr, C-1) м.ч. та 9.87-9.57 (Cpr, C-2,3) м.ч.

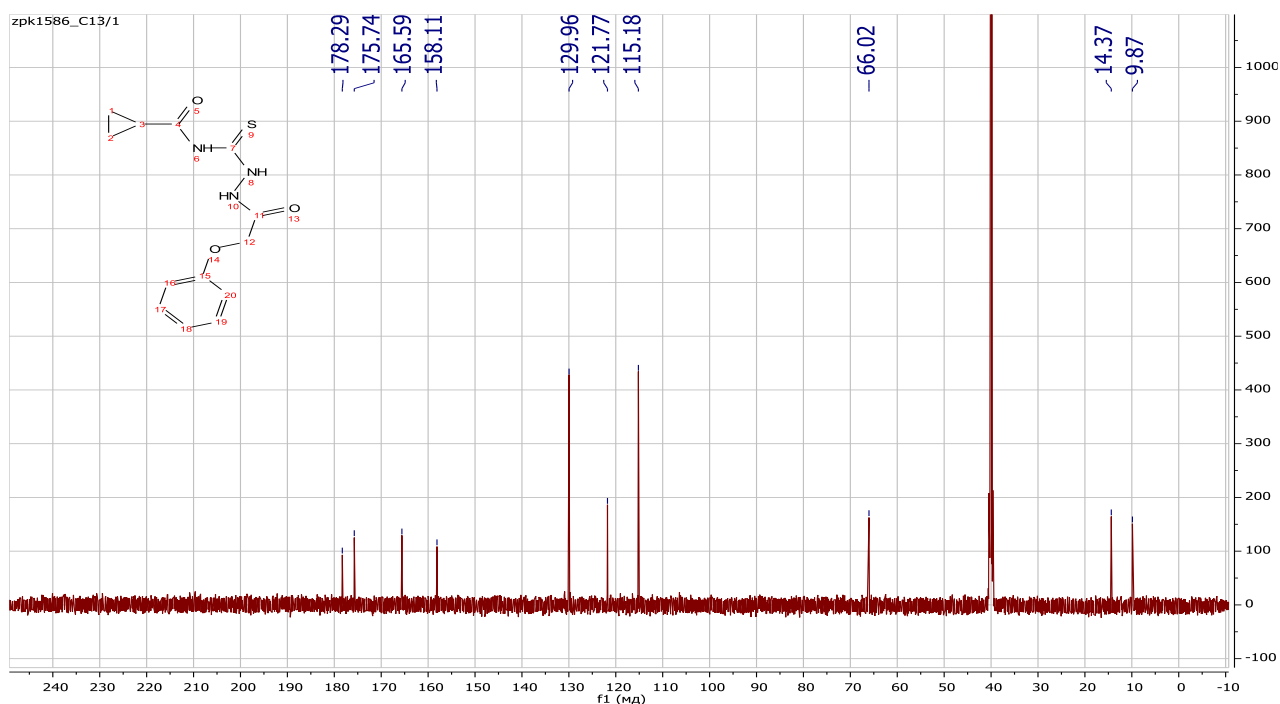


Рис. 3.11. ^{13}C ЯМР спектр N-(2-(2-феноксіацетил)гідразин-1-карбоноті-оїл)циклопропанкарбоксаміду (**6.1**)

Сигнали атомів Карбону карбоксамідної (CprC(O)NH-), тіоамідної (-C(O)NHC(S)-) та гідразидної (-NHNHC(O)-) груп у сполуці **6.1** реєструються при 175.7, 178.3 та 165.6 м.ч. (рис. 3.11). Картина хімічних зсувів сигналів атому Карбону карбоксамідної (CprC(O)NH-), тіоамідної (-C(O)NHC(S)-) та карбокс(тіо-)амідної (-NHC(X)NH_2) груп у сполуках **10.1** та **10.3** дещо інша, за рахунок вираженого електронодонорного впливу аміногрупи. Так, вони реєструються при 183.4-182.1 м.ч, 175.6-175.2 та 169.6-156.4 м.ч. Атоми Карбону феноксиацетильного фрагменту (**6.1**) реєструються у класичних областях: 158.11 (Ph C-1), 129.96 (Ph C-3,5), 121.77 (Ph C-4), 115.18 (Ph C-2,4) та 66.02 ($\text{-CH}_2\text{OPh}$) м.ч.

Отже, у результаті дослідження розроблені препаративні методи синтезу *N*-[2-(циклоалкіл-(фенілоксо-(тіо-)ацетил-, ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоїл]циклоалканкарбоксамідів шляхом реакції нуклеофільного приєднання гідразин гідрату та його функціональними похідними до циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів. З'ясовані фактори, що впливають на дану реакцію (температура, тривалість) та обговорені особливості будови синтезованих сполук з використання ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії.

3.4. Синтез ряду азолів на основі циклоалканкарбонових кислот та їх функціональних заміщених

Азоли та їх заміщені – є одними з найважливіших і найвідоміших класів гетероциклічних сполук, які широко представлені у різноманітних природних об'єктах та лікарських засобах [117-130]. Методи синтезу азолів (тіазоли, тіазолідин, тіадіазоли, триазоли та інші) та їх заміщених різноманітні [117-129], але зазвичай основою їх синтезу є циклізація функціональних заміщених гідразину (моно- та діацилгідразини, тіосемікарбазиди, тіокарбазиди, дитіокарбазати, тіоацилгідразини, дитіосечовини тощо) або їх взаємодія з циклізуючими реагентами (фенацилгалогеніди, акліл хлорацетати, хлорангідриди або ангідриди кислот, ізоціанати, ізотіоціанати, діалкіл бут-2-ендіолати, хлорацетонітрили, основи тощо). Різноманітна та висока біологічна активність азолів

закріпила за ними статус «привілейованих» та фармакологічно привабливих. Для даних гетероциклів характерна протизапальна, анальгетична, протиепілептична, сечогінна, протимікробна, противірусна, протипухлинна, протитуберкульозна та багато інших видів активності [118, 120, 122, 125, 127-129, 130]. На сьогодні встановлено, що зазначений клас сполук є інгібіторами карбоангідраз, циклооксигеназ, ендопептидаз, амінопептидаз, матриксних металопротеїназ, фосфодіестераз, тирозинкіназ, PPARs-рецепторів тощо. Проте, і на даному етапі синтез та модифікація азолів залишається актуальним напрямом медичної хімії і дозволяє отримати нові сполуки із широким спектром фармакологічної активності. Отже, у даному підрозділі показано перспективність та можливість застосування циклоалканкарбонових кислот та їх функціональних заміщених для синтезу ряду азолів (1,3,4-тіадіазолів, тіазолідинів, триазолів), як привабливих кандидатів у лікарські засоби.

Для спрямованого синтезу заміщених 1,3,4-тіадіазолів (**11**) нами проведена спроба циклізації деяких діацилсемикарбазидів (**6.7, 9.1, 10.1, 10.2**) у концентрованих мінеральних кислотах (рис. 3.11). Нажаль, у результаті реакції формуються відомі 5-заміщені 2-аміно-1,3,4-тіадіазоли (**11.1-11.3**). Реакція реалізується за відомим механізмом [131], а саме через нуклеофільну атаку електронної пари атому Сульфуру по карбонільній групі семикарбазидного фрагменту з наступною дегідратацією утвореного інтермедіату і внутрішньомолекулярною міграцією протону для утворення ароматичної системи. Крім того, у процесі циклізації додатково відбувається гідроліз циклоалканкарбамідного фрагмента молекули. Як виявилось, даний метод не є препаративним в зв'язку з утворенням значної кількості побічних продуктів, а кристалізація приводить до кінцевих продуктів з незначними виходами (20-30%). Для розширення біологічного потенціалу заміщених 1,3,4-тіадіазолів, нами також досліджена циклізація циклоалканкарбонових кислот (**12.1-12.4**) з тіосемикарбазидом за зазначених умов. Реакція реалізується за вищенаведеним механізмом через стадію утворення 2-(циклоалканкарбоніл)гідразин-1-карботіоамідів (**A**) з

утворенням відомих 2-аміно-5-циклоалкіл-1,3,4-тіадіазолів (**11.4-11.7**) з виходом 41-70% (рис. 3.12) [132].

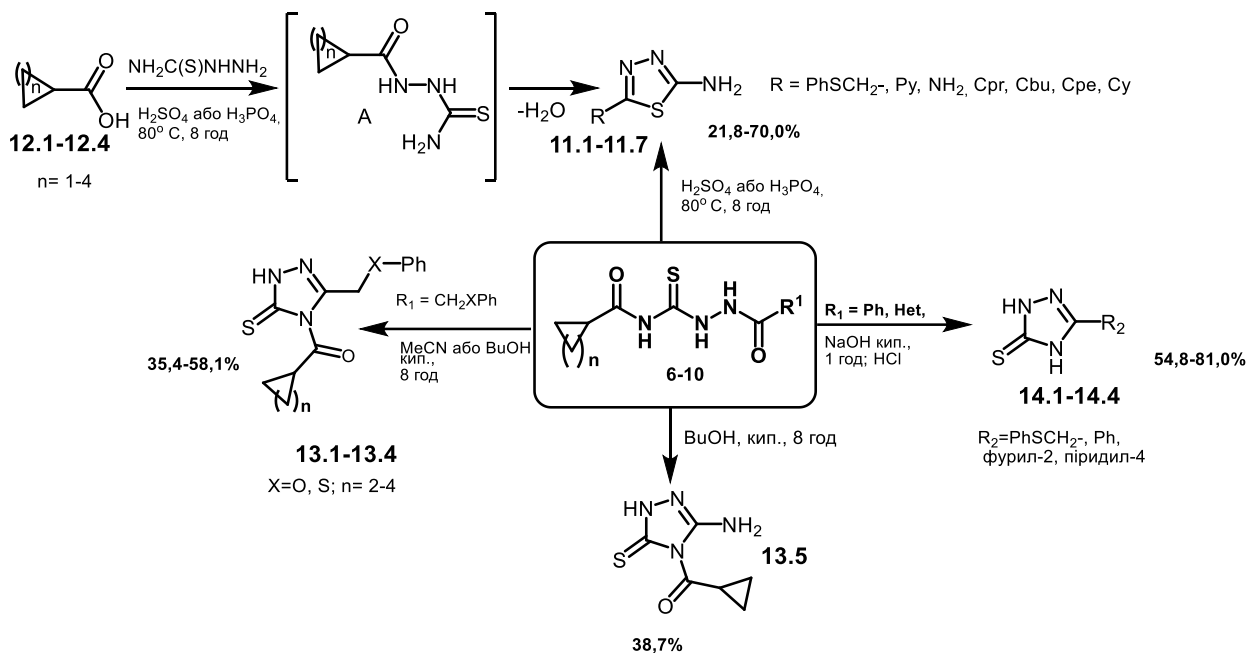


Рис. 3.12. Підходи до синтезу заміщених 2-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 1,5-дигідро-4H-1,2,4-триазол-5-тіонів

Синтез заміщених триазол-5-тіонів (**13**), проведений з врахування спонтанної циклізації *N*-(2-(фенілокси-(тіо)ацетил-гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів (**6**) за значної тривалості реакції та високих температур (див. підрозділ 2.3). Так дійсно, тривале нагрівання (8 годин) сполук (**6.2**, **6.4**, **6.7**, **6.8**) при температурі кипіння розчинника приводить до формування триазол-5-тіонів (**13.1-13.4**, рис. 3.12). Цікаво, що за вищезазначених умов спонтанної циклізації зазнає також 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіоїл)-гідразин-1-карботіоамід (**10.3**) з утворенням 3-аміно-4-циклопропанкарбоніл-1,5-дигідро-4H-1,2,4-триазол-5-тіону (**13.5**). Тоді як, розширити дану реакцію на інші діацилтіосемикарбази (**7-9**) не вдалося. На нашу думку, даний процес не відбувається у наслідок пониження нуклеофільності атому Нітрогену ацилгідразидної групи, за рахунок значного акцепторного впливу замісників (арил-, гетарил). Тоді як, гетероциклізація альтернативних вихідних сполук (**7-9**) за загальноприйнятим методом (циклізація у присутності лугів) [125] приводить до

відомих триазол-5-тіонів (**14**). Безперечно, що реакція протікає з утворенням 4-ацилзаміщених триазол-5-тіонів, які за даних умов гідролізуються до цільових сполук **14**.

Синтез *N*-(4-оксо-3-*R*-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксамідів (**15.1-15.5**) проведений за відомими методиками [122], взаємодією дизаміщених тіосечовин (**3.1, 3.3, 3.19, 3.22**) або діацилтіосемикарбазиду (**7.1**) з метил(бутил) хлорацетатом у присутності калію ацетату або у ДМФ у присутності триетиламіну (рис.3.13). Нами також був запропонований однореакторний метод синтезу 5-ариліденпохідних 3-*R*-4-тіазолідинонів (**16.1-16.5**), який заснований на [2+3]-циклоконденсації вихідних сполук (**3.2, 3.4, 3.10, 3.11, 3.21, 3.22, 7.1**) з бутил хлорацетатом та подальшою конденсацією з 4-нітробензальдегідом за Кневенагелем [133]. При зазначених методах синтезу утворюються цільові продукти з задовільними виходами.

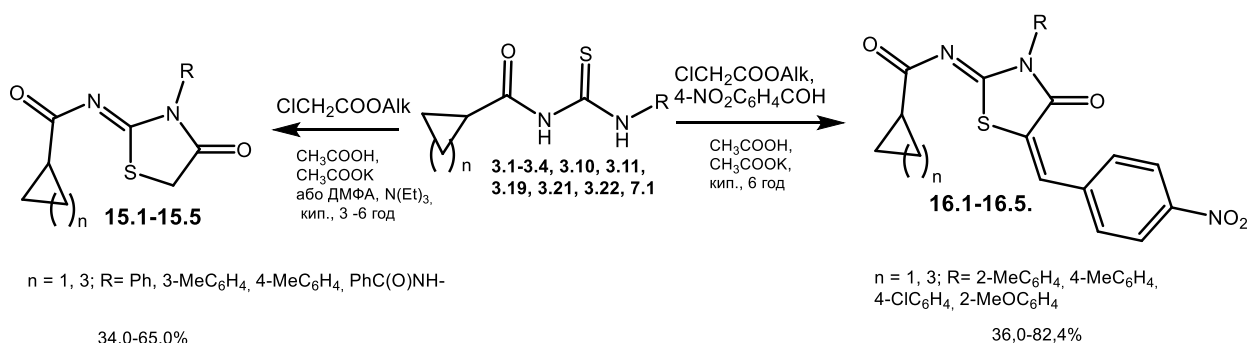


Рис. 3.13. Синтез *N*-(4-оксо-3-*R*-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксамідів та їх 5-ариліденпохідних

Синтезовані сполуки (**11, 13-16**) – світло-жовті або жовті кристалічні сполуки, не розчинні у воді, розчинні або малорозчинні (сполуки **11.1-11.6**) у спиртах, розчинні у діоксані та ДМФ (табл. 3.7).

Структура та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена методами елементного аналізу (табл. 3.8), хромато-мас- (табл. 3.7) та ^1H ЯМР-спектрометрично (табл. А1). У більшості випадках, у хроматомас-спектрах реєструється квазімолекулярний іон $[\text{M}+1]$ (виняток сполука **11.1**), який підтверджує їх структуру та індивідуальність.

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ сполук*	R	R ₁ (n)	Вихід, %	Т. пл., °С	Емпірична формула	LC-МС, m/z ([M+1])
1	2	3	4	5	6	7
11.1	PhSCH ₂ -	–	24,5	146-148	C ₉ H ₉ N ₃ S ₂	224
11.2	Py-4	–	21,8	152-154	C ₇ H ₆ N ₄ S	179
11.3	NH ₂	–	29,6	201-203	C ₂ H ₄ N ₄ S	117
11.4	Cpr	–	41,2	219-221	C ₅ H ₇ N ₃ S	–
11.5	Cbu	–	64,8	229-232	C ₆ H ₉ N ₃ S	156
11.6	Cpe	–	60,3	232-235	C ₇ H ₁₁ N ₃ OS	170
11.7	Cy	–	70,0	242-244	C ₈ H ₁₃ N ₃ S	184
13.1	PhOCH ₂ -	CbuCO-	35,4	190-192	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	290
13.2	PhOCH ₂ -	CyCO-	48,2	172-174	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	318
13.3	PhSCH ₂ -	CpeCO-	54,6	184-186	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ OS ₂	320
13.4	PhSCH ₂ -	CyCO-	58,1	164-166	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ OS ₂	334
13.5	NH ₂ -	Cpr	38,7	143-145	C ₆ H ₈ N ₄ OS:	185
14.1	PhSCH ₂ -	–	54,8	96-98	C ₉ H ₉ N ₃ S ₂	224
14.2	Ph	–	76,3	132-134	C ₈ H ₇ N ₃ S	178
14.3	Furyl-2	–	67,8	158-160	C ₆ H ₅ N ₃ OS	168

Продовж. табл. 3.7

1	2	3	4	5	6	7
14.4	Pyridyl-4	–	81,0	162-164	$C_7H_6N_4S$	179
15.1	Ph	1	57,0	213-215	$C_{13}H_{12}N_2O_2S$	261
15.2	3-MeC ₆ H ₄	1	34,0	182-185	$C_{14}H_{14}N_2O_2S$	275
15.3	Ph	3	55,0	258-260	$C_{15}H_{16}N_2O_2S$	289
15.4	4-MeC ₆ H ₄	3	58,0	195-198	$C_{16}H_{18}N_2O_2S$	303
15.5	PhC(O)NH-	1	65,0	242-248	$C_{14}H_{13}N_3O_3S$	–
16.1	2-MeC ₆ H ₄	1	48,0	187-189	$C_{21}H_{17}N_3O_4S$	408
16.2	4-MeC ₆ H ₄	1	82,4	234-236	$C_{21}H_{17}N_3O_4S$	408
16.3	4-ClC ₆ H ₄	1	58,2	199-201	$C_{20}H_{14}ClN_3O_4S$	428
16.4	2-MeOC ₆ H ₄	1	53,0	218-220	$C_{21}H_{17}N_3O_5S$	424
16.5	2-MeC ₆ H ₄	3	36,0	184-186	$C_{23}H_{21}N_3O_4S$	–

Примітка: фізико-хімічні властивості сполуки **11.1-11.7, 14.1-14.4** відповідають даним літератури 132, 134, відповідно.

Таблиця 3.8

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
11.1	48.41	4.06	18.82	28.71	48.47	4.09	18.84	28.74
11.2	47.18	3.39	31.44	17.99	47.21	3.43	31.48	18.03
11.3	20.68	3.47	48.24	27.60	20.70	3.49	48.28	27.63
11.4	42.53	5.00	29.76	22.71	42.57	5.04	29.81	22.74
11.5	46.43	5.84	27.07	20.65	46.45	5.89	27.11	20.77
11.6	49.68	6.55	24.83	18.94	49.71	6.59	24.87	18.97
11.7	52.43	7.15	22.93	17.49	52.44	7.19	22.98	17.52
13.1	58.11	5.23	14.52	11.08	58.16	5.29	14.54	11.11
13.2	60.55	6.03	13.24	10.10	60.62	6.07	13.27	10.13
13.3	56.40	5.36	13.15	20.07	56.46	5.38	13.18	20.12
13.4	57.63	5.74	12.60	19.23	57.69	5.79	12.64	19.27
13.5	39.12	4.38	30.41	17.40	39.17	4.42	30.43	17.45
14.1	48.41	4.06	18.82	28.71	48.42	4.08	18.84	28.76
14.2	54.22	3.98	23.71	18.09	54.24	4.03	23.73	18.11

Продовж. табл. 3.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
14.3	43.11	3.01	25.13	19.18	43.12	3.02	25.17	19.21
14.4	47.18	3.39	31.44	17.99	47.21	3.43	31.49	18.03
15.1	59.98	4.65	10.76	12.32	60.03	4.69	10.81	12.37
15.2	61.29	5.14	10.21	11.69	61.33	5.17	10.26	12.72
15.3	62.48	5.59	9.71	11.12	62.52	5.63	9.76	11.16
15.4	63.55	6.00	9.26	10.60	63.59	6.04	9.31	10.65
15.5	55.43	4.32	13.85	10.57	55.46	4.36	13.89	10.61
16.1	61.91	4.21	10.31	7.87	61.94	4.26	10.37	7.91
16.2	61.91	4.21	10.31	7.87	61.90	4.19	10.33	7.87
16.3	56.14	3.30	9.82	7.49	56.18	3.38	9.86	7.52
16.4	59.57	4.05	9.92	7.57	59.61	4.06	9.94	7.62
16.5	63.43	4.86	9.65	7.36	63.47	4.90	9.69	7.38

На користь їх однозначного утворення також вказують дані ^1H ЯМР-спектрів. Так, у спектрах сполук **11.1-11.6** характеристичним є двопротонний сигнал аміно-групи, який проявляється при 7.39-6.83 м.ч. (рис. 3.14). Додатково будову сполук **11** підтверджує наявність у спектрах сигналів відповідних замісників положення 5, які мають відповідні мультиплетність на хімічний зсув [96].

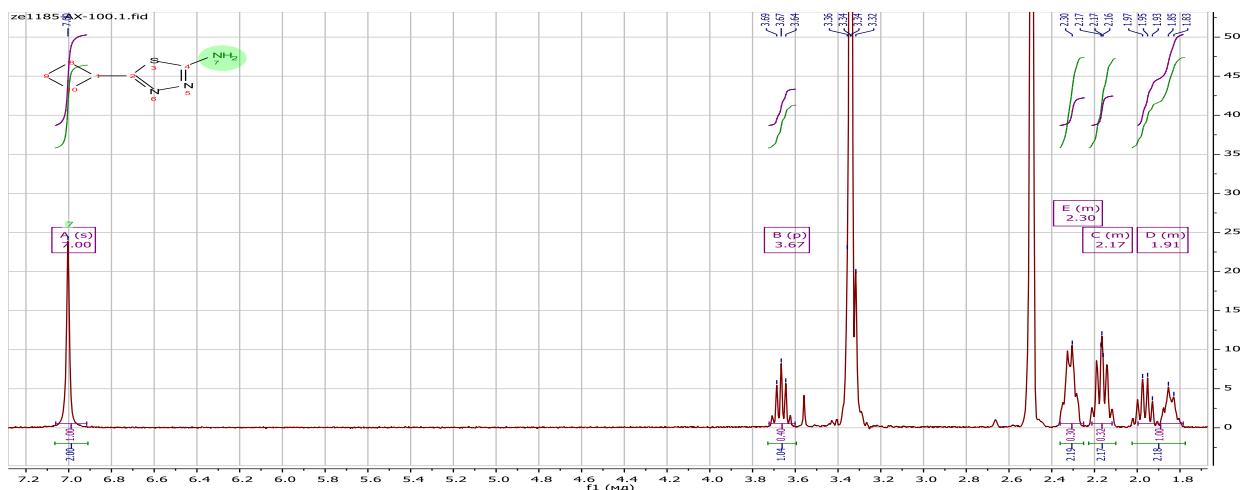


Рис. 3.14. ^1H ЯМР спектр 5-циклобутил-1,3,4-тіадіазол-2-аміну (**11.2**)

В спектрах ^1H ЯМР сполук **13** спостерігається необхідний набір сигналів протонів з відповідною мультиплетністю, що підтверджує структуру сполук. Так, однопротонні синглети положення 1 гетероциклу у сполук **13.1-13.4** резонують при 12.75-12.43 м.ч. і однозначно вказують на існування зазначених сполук у вигляді тіонів (рис. 3.15). Тоді як, у сполуки **13.5** зазначений протон зазнає значного діаманітного зсуву (11.93 м.ч.) за рахунок наявності аміно-групи у положенні 3 (позитивний мезомерний ефект). Характеристичною для сполук **13.1-13.4** є картина протонів фенокси-(фенілтіо-)метильного залишку положення 3. Так, поряд з «класичним» набором сигналів ароматичних протонів, у спектрі спостерігається двопротонний синглет метиленової групи з певними хімічними зсувами. Так, протони PhOCH_2 -групи резонують при 5.47-5.19 м.ч., а PhSCH_2 -групи – при 4.09-4.03 м.ч. Крім того, у спектрі сполуки **13.5** наявний двопротонний синглет при 6.40 м.ч., який характеризує NH_2 -групу положення 3. Додатково у сильному магнітному полі спостерігаються аксіальні

та екваторіальні протони циклоалканкарбонільного залишку (**13.1-13.5**) з характерним хімічним зсувом та мультиплетністю.

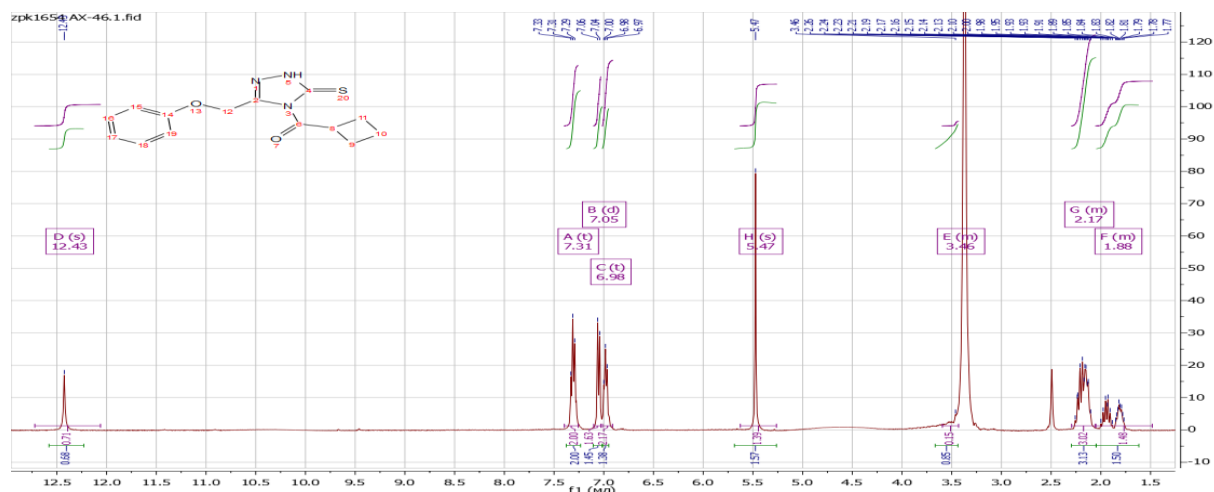


Рис. 3.15. ^1H ЯМР спектр 3-(феноксиметил)-4-циклобутилкарбоніл-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіону (**13.2**)

Що стосується сполук **14.1-14.4**, то спектри ^1H ЯМР зазначених сполук загальновідомі [134] і характеризуються синглетним протоном положення 2 гетероциклу та набором сигналів протонів, які характеризують замісник положення 5.

Спектри ^1H ЯМР *N*-(4-оксо-3-*R*-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксамідів (**15.1-15.5**) характеризуються магнітноеквівалентними протонами метиленової групи положення 5, що підтверджуються двопротонним синглетом при 4.02-3.81 м.ч. (рис. 3.16).

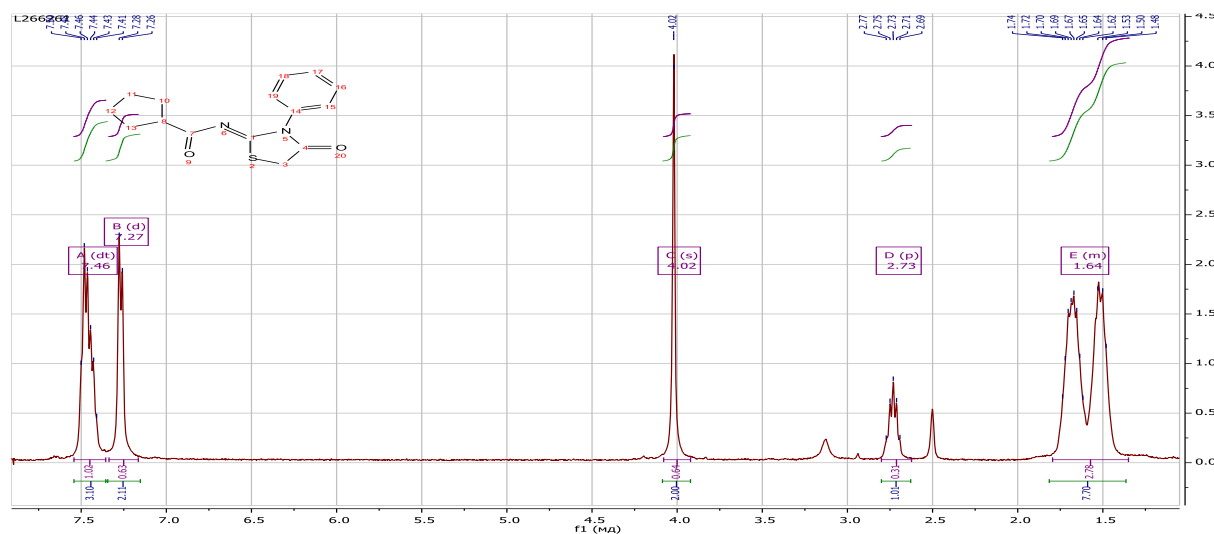


Рис. 3.16. ^1H ЯМР спектр *N*-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)циклопентанкарбоксаміду (**15.3**)

Крім того, у спектрах сполук **15.2**, **15.4** додатково спостерігаються сигнали протонів метильної групи при 2.39-2.36 м.ч., а у сполуці **15.5** – синглетний протон амідної групи при 11.68 м.ч. В спектрах також наявні «класичні» сигнали протонів ароматичних та циклоалкільних фрагментів [96]. Слід зазначити, що спектральна картина сполук **16.1-16.5** має певну аналогію з спектрами *N*-(4-оксо-3-*R*-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксамідів (**15.1-15.5**), а їх особливістю є поява характеристичних сигналів метинових протонів при 7.77-7.72 м.ч., яка вказує, за ствердженням авторів [135], на *Z*-ізомерію 5-ариліденового фрагменту по відношенню до 4-тіазолідонового циклу.

3.5 Висновки

1. Обґрунтований та опрацьований однореакторний синтез нових *N*-циклоалкілкарбоніл-*N'*-арилтіосечовин, послідовним додаванням еквімолярних кількостей тіоціанату амонію та *N*-нуклеофілів (заміщені аніліни, аміноарил(бензил-)карбонові кислоти, 4-амінобензенсульфо кислота та її амід) до циклоалканкарбоніл хлоридів. Показано особливість взаємодії циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів з моно- та ди-нуклеофілами.

2. Розроблені препаративні методи синтезу *N*-[2-(циклоалкіл-(феноксо-(фенілтіо-)ацетил-, ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіоїл]циклоалканкарбоксамідів шляхом реакції нуклеофільного приєднання гідразин гідрату та його функціональних похідних (гідразиди, тіосемикарбазиди) до циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів і з'ясовані фактори, що впливають на дану реакцію.

3. Показано, що діацилсемикарбазиди за умов реакції циклізації та дегідратації у концентрованих мінеральних кислотах утворюють відомі 5-*R*-2-аміно-1,3,4-тіадіазоли, що пов'язано з гідролізом циклоалканкарбамідного фрагмента молекули.

4. Вперше синтезовані оригінальні 4-циклоалканкарбоніл-3-(аміно-, фенілокси-(тіо)метил-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіони тривалим нагріванням відповідних дизаміщених тіосемикарбазидів. Розширити дану реакцію на інші діацилтіосемикарбазиди не вдалося, останні зазнають гетероциклізації у присутності натрій гідроксиду з утворенням відомих 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів.

5. Вперше синтезовані *N*-(4-оксо-3-*R*-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксаміди взаємодією дизаміщених тіосечовин або діацилтіосемикарбазидів з метил(бутил) хлорацетатом у присутності калію ацетату або у ДМФ у присутності триетиламіну, запропонований однореакторний метод синтезу 5-ариліденпохідних 3-*R*-4-тіазолідинонів, заснований на [2+3]-циклоконденсації сполук **3** з бутил хлорацетатом та подальшою конденсацією з 4-нітробензальдегідом за Кневенагелем.

6. Вперше досліджені спектральні характеристики (ІЧ-, ¹Н ЯМР-) та встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів у *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів.

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Дослідження впливу синтезованих сполук на видільну функцію нирок щурів проводилося на кафедрі загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (к. фарм. н., Соколова К. В., зав. кафедри, проф., д. фарм. н., Подтлетня О. А.); дослідження протисудомної та нейропротекторної активності проводилось на кафедрі фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., проф. Бєленічев І. Ф.); вивчення антимікробної та протигрибкової активності проводилось на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. мед. н., проф. Камишний О. М.); дослідження здатності синтезованих сполук інгібувати дигідрофолатредуктазу проводилось на кафедрі фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки Запорізького державного медичного університету (к. фарм. н. Носуленко І. С., зав. каф., д. б. н., проф. Тржецинський С. Д.); вивчення протигрибкової активності щодо фітогрибків та тестування на мутагенність проводили на базі Університету прикладних наук (м. Нойбранденбург, Німеччина) на факультеті сільського господарства та науки про харчові продукти (Мейер Фатума, проф. Карл Штеффенс), дослідження впливу синтезованих сполук на показники росту пшениці (сорт «Гром») проводили на базі лабораторії ДП «Державний центр сертифікації і експертизи сільськогосподарської продукції» (м. Запоріжжя, зав. центру сертифікації Ставицький В. В.).

4.1 Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок експериментальних тварин

Сульфур-вмісні препарати являють собою істотну частину існуючого арсеналу фармакотерапевтичних засобів [136]. Світовій практиці відомо понад 350 ліків, які містять атом Сульфуру, серед яких можна відзначити сульфонаміди, тіоестери, сульфони та пеніциліни, які всебічно вивчені та використо-

вуються впродовж кількох десятиліть [137]. До важливих Сульфур-вмісних лікарських препаратів можна віднести ряд діуретичних засобів, а саме тіазидні діуретики (гідрохлоротіазид, циклометіазид), петльові діуретики (фуросемід, клопамід), інгібітори карбоангідрази (діакарб), які містять у своїй структурі сульфамідну групу та активно використовуються в медичній практиці при гіпертонічній хворобі, хронічній серцевій недостатності, патології нирок, глаукомі, невідкладних станах (набряк мозку, легень тощо) [138]. Останнім часом обговорюється їх механізм дії, як неселективних інгібіторів карбоангідрази [138, 139]. Наприклад, тіазидні та петлеві діуретики каталізують реакцію перетворення між діоксидом вуглецю та іонам бікарбонату, що призводить до зниження доступності іонів водню для активного транспорту в просвіті ниркових каналців, лужній сечі та збільшення виведення бікарбонату, іонів натрію, калію, води, реабсорбції аміаку. Разом з тим тривале застосування діуретиків, особливо у великих дозах, численність та тяжкість побічних ефектів (водно-електролітні та метаболічні порушення) [138, 140], а також відносно обмежена номенклатура існуючих діуретичних засобів диктують необхідність пошуку нових сполук, які б виявляли діуретичну дію, мали нескладну технологію виробництва та були б більш безпечними.

В свою чергу, ми звернули увагу на похідні тіосечовин, оскільки вони є вихідними сполуками для синтезу різноманітних сульфурвмісних гетероциклів [141, 142], які використовуються як ефективні лікарські засоби [143], і самі проявляють високу біологічну активність (антибактеріальну, протипухлинну, антитиреоїдну, протисудомну, протизапальну, протиалергійну, антиоксиданту та антигіпертензивну тощо) [144-147]. Розроблена нами стратегія спрямованого пошуку сполук, які б впливали на видільну функцію нирок, полягала в наступному: синтез заміщених циклоалкілкарбонілізотіоціанатів з різним розміром аліциклічного фрагменту (циклопропан, циклобутан, циклопентан та циклогексан), введення до зазначеної молекули функціональних фрагментів, які характерні для відомих діуретичних засобів (сульфамідна, карбоксильна групи, хлор та інші) та дослідження 5-циклоалкіл-1,3,4-тіадіазол-2-амінів.

Також важливо, що для тіосечовин та її похідних характерна прототропна таутомерія та здатність до комплексоутворення [148]. Отже, саме здатність до комплексоутворення може бути одним з аспектів прояву діуретичної дії, оскільки для деяких лікарських засобів описані комплекси з участю катіоном цинку карбоангідрази (СА II) [139, 149].

Враховуючи зазначене було вирішено здійснити спрямований пошук сполук, що впливають на видільну функцію нирок серед дизаміщених тіосечовин та 5-циклоалкіл-2-амінотіадіазолів, а також, методами молекулярного докінгу встановити ймовірні механізми їх дії.

Відомо, що тіазидні діуретики з сульфамідним фрагментом у молекулі діють як ефективні цинк-комплексоутворюючі групи на активній ділянці СА II [139]. Зазначене пов'язують з відповідальністю за всі фізіологічні ефекти даної групи діуретичних засобів. З врахуванням цього нами для виявлення ймовірного механізму дії досліджуваних сполук проведено молекулярний докінг щодо даного ферменту [150]. Результати досліджень показали (табл. 3.1), що більшість дизаміщених тіосечовин та тіосемикарбазидів (**3.8, 4.7, 4.8, 6.5, 7.8-7.10**) за рівнем аффіності до СА II не поступаються, а в деяких випадках перевищують референс-препарати. Цікаво, що аффіність до зазначеного ензиму характерна і для 5-циклоалкілтіадіазол-2-амінів (**11.4-11.6**), проте вона значно нижче, за очікувану (табл. 4.1). Зазначений факт, а також структурні особливості (здатність до комплексування) досліджуваних сполук послужили основою для більш детального визначення основних типів взаємодій з амінокислотними залишками СА II.

Основні типи взаємодій синтезованих сполук та фармакологічних стандартів з амінокислотними залишками карбоангідрази II представлені у таблиці 4.1. Аналіз даних показав, що досліджувані сполуки та стандартні препарати здатні утворювати велику кількість водневих зв'язків, π -Галоген, π -Сульфур, гідрофобних зв'язків з амінокислотними залишками та координаційного зв'язку з катіоном цинку СА II. Так, візуалізація гідрохлортіазиду з активним сайтом СА II (рис. 4.1, А) дозволила встановити, наявність двох водневих

зв'язків сульфамідної групи з амінокислотними залишками THR200^A (2,14Å), THR199^A (2,39Å), гідрофобних π -взаємодій ароматичного фрагмента з амінокислотними залишками GLN92^B (4.17Å), VAL121^B (4.96Å), π -взаємодій Оксигену та Сульфуру сульфамідної групи та Хлору з VAL143^B (4,24Å), VAL143^B (5.07Å), HIS96^C (5,37Å), HIS94^B (5.48Å), HIS119^C (5,07Å), LEU198^B (4.67Å), VAL121^B (3.84Å), LEU198^B (4.67Å), VAL121^B (4,96Å), LEU198^B (4,67Å). Крім того, в активному сайті є координаційний зв'язок сульфамідної групи гідрохлортіазиду з катіоном цинку CA II (ZN301^E 2.62Å).

Візуалізація результатів молекулярного стикування сполуки **3.8** вказує на те, що вона має подібне стикування з CA II, як і референс-сполука (рис. 4.1, В). По-перше, за рахунок водневих зв'язків амідних груп з амінокислотними залишками THR200^A (2,24Å та 3.26Å), HIS94^A (2,24Å), гідрофобних π -взаємодій ароматичного фрагмента з LEU198^B (4.78Å), VAL143^B (5.16Å), HIS94^B (4,77Å), π -взаємодій атому Хлору з LEU198^B (4.69Å), VAL121^B (3.63Å), PHE131^B (5.38Å). По-друге, сполука **3.8** характеризується додатковими π -алкільними зв'язками (гідрофобні взаємодії циклопропанового фрагмента) з ALA65^B (3,56Å) та HIS96^B (5.21Å).

В той час, аналіз молекулярного докінгу CA II з сполукою **6.5** (рис. 4.1, С, D) показав кращі результати. Так, у цьому випадку прогнозується більше взаємодій: чотири водневі зв'язки амідних груп з залишками амінокислот: GLN92^A (3,61Å), THR199^A (3,08Å), THR200^A (2,80Å), THR200^A (1,90Å), гідрофобні π -взаємодії ароматичного фрагмента з ILE91^B (5,28Å) та PHE131^B (4,03Å). Також спостерігається π -алкільні зв'язки циклопропанового фрагменту з VAL143^B (3,98Å), HIS94^B (5,21Å), HIS119^B (5,38Å) та TRP209^B (5,36Å). Крім того, для сполуки **6.5**, як і для гідрохлортіазиду, характерний координаційний зв'язок амідної групи молекули з катіоном цинку CA II (ZN301^E 2.22Å). На нашу думку, наявність подібних взаємодій CA II з **6.5** та фармакологічним стандартом буде забезпечувати їх високу діуретичну активність.

Таблиця 4.1

Результати молекулярного докінгу та основні типи взаємодій синтезованих сполук та фармакологічних стандартів з амінокислотними залишками СА II

№ з/п	Сполуки	Аффіність (ккал/моль) до СА II	Основні типи взаємодії між сполуками, фармакологічними стандартами та амінокислотними залишками СА II
1	2	3	4
1.	Гідрохлортіазид	-6.6	THR200 ^A , THR199 ^A , ZN301 ^E , GLN92 ^B , HIS96 ^C , HIS119 ^C , VAL121 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B , HIS94 ^B , VAL121 ^C , LEU198 ^B
2.	Фуросемід	-6.6	THR199 ^A , THR199 ^A , LEU198 ^A , GLN92 ^A , HIS94 ^C , PHE131 ^B , VAL121 ^B , LEU141 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B , VAL121 ^B , LEU198 ^B , ILE91 ^B
3.	3.8	-7.2	THR200 ^A , HIS94 ^A , HIS94 ^B , ALA65 ^B , VAL121 ^B , LEU198 ^B , HIS94 ^B , HIS96 ^B , PHE131 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B
4.	3.11	-6.7	THR199 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , THR200 ^B , HIS94 ^B , VAL12 ^B , VAL14 ^B , LEU198 ^B , HIS94 ^B , HIS119 ^B , TRP209 ^B , ALA6 ^B
5.	3.18	-6.4	THR199 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , ASN62 ^A , THR200 ^A , VAL121 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B , HIS94 ^B , HIS119 ^B , TRP209 ^B
6.	3.23	-6.7	GLN92 ^A , HIS94 ^A , ASN62 ^A , THR200 ^A , HIS94 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B , TRP5 ^B , HIS64 ^B , HIS94 ^B , HIS119 ^B , ALA65 ^B ,

1	2	3	4
7.	3.25	-6.5	ASN62 ^A , THR200 ^A , THR200 ^B , HIS94 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B , HIS94 ^B , HIS119 ^B , ALA65 ^B
8.	4.5	-6.6	THR199 ^A , THR200 ^A , HIS94 ^D , LEU198 ^B , HIS94 ^B , ALA65 ^B , HIS94 ^B , HIS96 ^B , VAL121 ^B
9.	4.7	-7.0	ASN62 ^A , THR199 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , LEU198 ^B , HIS94 ^B , ALA65 ^B , HIS94 ^B , HIS96 ^B , VAL121 ^B
10.	4.8	-6.9	ASN62 ^A , ASN67 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , THR199 ^A , ZN301 ^B , HIS94 ^B , ALA65 ^B , HIS94 ^B , HIS96 ^B , VAL121 ^B , LEU198 ^B
11.	4.9	-6.1	THR200 ^A , PRO201 ^A , ASN62 ^A , THR200 ^A , PHE131 ^C , VAL121 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B , HIS94 ^B , HIS119 ^B , TRP209 ^B
12.	4.13	-6.4	THR200 ^A , THR199 ^A , THR199 ^A , HIS94 ^A , LEU198 ^A , LEU198 ^B , HIS94 ^C , HIS94 ^B , VAL121 ^B
13.	6.1	-6.6	THR200 ^A , THR200 ^A , ZN301 ^D , TRP5 ^C , TRP5 ^C , HIS94 ^B , ALA65 ^B , HIS94 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B
14.	6.5	-6.9	GLN92 ^A , THR199 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , ZN301 ^E , PHE131 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B , LEU198 ^B , HIS94 ^B , HIS119 ^B , TRP209 ^B , ILE91 ^B

1	2	3	4
15.	7.8	-7.5	GLN92 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , THR200 ^A , THR199 ^A , LEU198 ^B , HIS94 ^B , ALA65 ^B , HIS94 ^B , HIS96 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B
16.	7.9	-7.5	GLN92 ^A , THR200 ^A , THR199 ^A , THR200 ^A , ZN301 ^D , LEU198 ^B , HIS94 ^B , ALA65 ^B , HIS94 ^B , HIS96 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B
17.	7.10	-7.9	THR200 ^A , THR200 ^A , ASN67 ^A , THR199 ^A , THR200 ^A , ZN301 ^D , HIS94 ^A ; LEU198 ^B , HIS94 ^B , HIS64 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B
18.	8.3	-6.5	GLN92 ^A , GLN92 ^A , ASN62 ^A , THR200 ^B , HIS94 ^B , VAL121 ^B , LEU198 ^B , TRP5 ^B , HIS64 ^B , ALA65 ^B
19.	9.1	-6.5	THR199 ^A , ZN301 ^D , LEU198 ^B , HIS94 ^B , ALA65 ^B , HIS94 ^B , HIS96 ^B , VAL121 ^B , VAL143 ^B
20.	11.4	-4.8	THR200 ^A , VAL121 ^F , VAL143 ^F , LEU198 ^F , HIS94 ^G , HIS119 ^G , TRP209 ^I , VAL121 ^I , LEU198 ^I
21.	11.5	-5.3	THR200 ^B , THR200 ^H , HIS94 ^I , VAL121 ^F , VAL143 ^F , LEU198 ^F , HIS94 ^G , HIS119 ^G , TRP209 ^G
22.	11.6	-5.6	GLN92 ^A , ASN67 ^A , THR200 ^B , HIS94 ^H , VAL121 ^F , VAL143 ^F , LEU198 ^F , HIS94 ^G

Примітки: А - водневий зв'язок; В - гідрофобний, С - π-галоген (π-сірка), D - електростатичний, Е – метало-акцепторний, F – алкіл-, G - π-алкіл-, H - π-δ-, I - π-π-взаємодії.

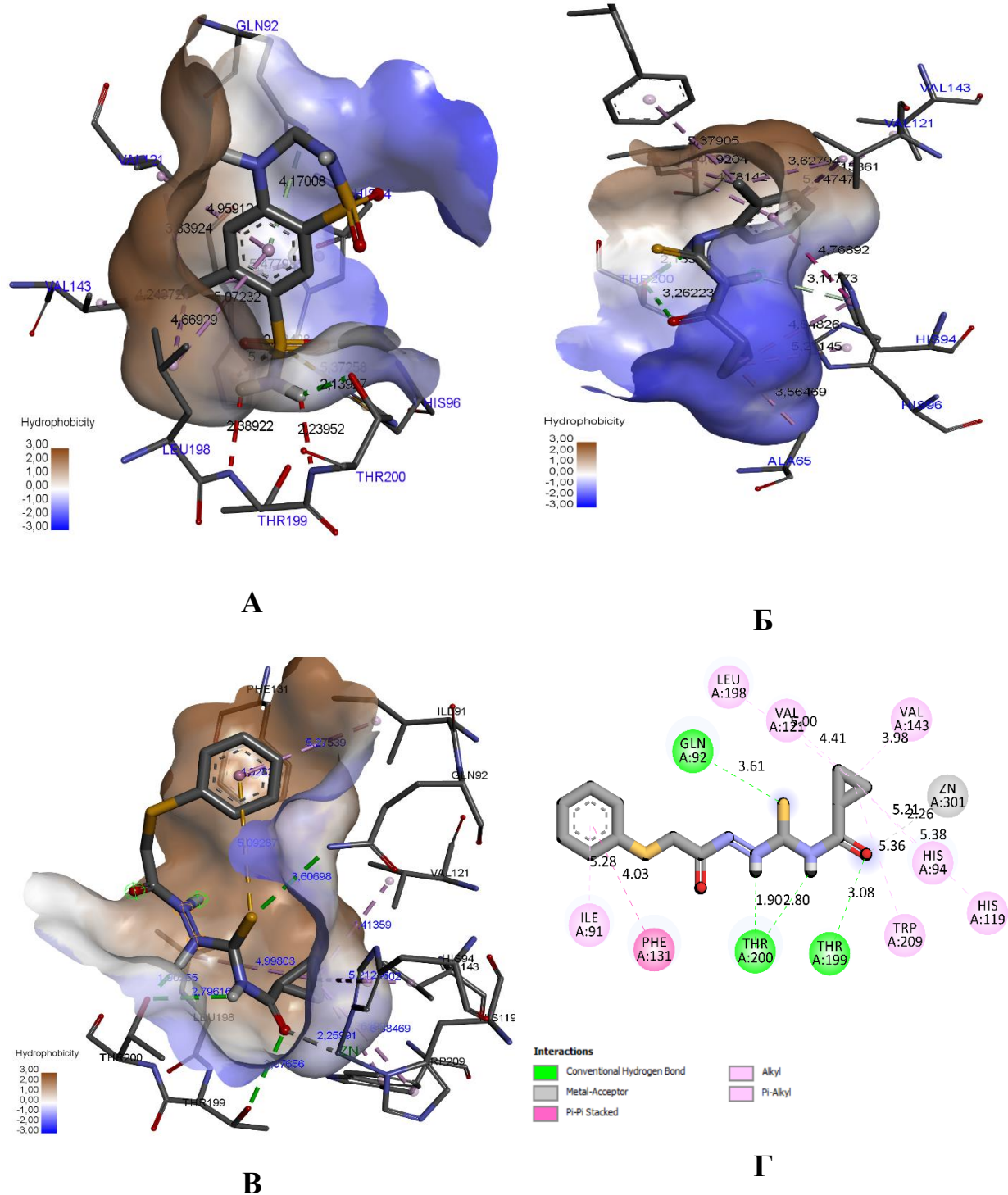


Рис. 4.1 Типи ліганд-ферментних взаємодій згідно з візуалізацією молекулярного дослідження: А) гідрохлоротіазид із СА II 3D; Б) сполука **3.8** із СА II 3D, В) сполука **6.5** із СА II 3D; Г) сполука **6.5** із СА II 2D.

Тоді як, молекулярне стикування сполук **11.4-11.6** вказує на те, що відсутність у зазначених молекулах акцепторних груп приводить до досить слабких алкільних, π -алкільних, π - δ та π - π -взаємодій з СА II. Важливо, що

збільшення розміру циклоалкільного фрагменту (**11.6**) у тиадіазолі змінює розташування молекули у кармані ензиму. І тільки сполука **11.4**, має подібне стикування з ферментом за рахунок водневого зв'язку аміно-групи з амінокислотним залишком THR200A (2,26Å). Остання була використана для подальших фармакологічних досліджень.

Результати біологічного експерименту показали (табл. 4.2), що *N*-заміщені циклоалкілкарбонілтіосечовини (**3.8**, **3.11**, **3.18**, **3.23**, **3.25**, **4.5**, **4.7-4.9**, **4.13**) та тіосемикарбазиди (**6.1**, **6.5**, **7.8-7.10**, **8.3** та **9.1**) по різному впливають на видільну функцію нирок. Сполуки **4.5** та **4.13**, які містять «фармакофорні» групи характерні для діуретичних засобів (карбоксильну та сульфамідну групу, відповідно) пригнічують сечогінний ефект за умов водного навантаження. Що стосується сполук **4.7**, **4.8** та **3.18**, то для них також характерна незначна діуретична дія (3.40-17.00%), незважаючи на те, що до їх молекул входить карбоксильна група. Більш висока діуретична активність характерна для сполук **3.8**, **3.18**, **3.23**, **3.25** та **4.9**, які збільшують діурез на 17.00-33.60%. Показники сечовиділення на тлі зазначених сполук перевищували показники препарату порівняння Фуросеміду на 2,30-16.30%. Цікаво, що найактивнішими сполуками (**3.8**, **4.9**) є циклопропанкарбонілтіоуреїди, які містять у молекулі 2-хлорфенільний (**3.8**) та 2,5-диметилкарбоксильні (**4.9**) фрагменти. Сполука **3.23**, яка є похідним циклопентанкарбонілтіоуреїду і містить у своїй структурі 2-хлорофенільний замісник також має значну сечогінну дію (21.80%). Що стосується, *N*-заміщених циклоалканкарбонілтіосемикарбазидів (**6.1**, **6.5**, **7.8-7.10**, **8.3** та **9.1**) то більшість із них (**6.1**, **7.8-7.10**, **8.3** та **9.1**) проявляли незначну діуретичну дію (0-17.0%), поступаючись при цьому фуросеміду. Тоді, як сполука **6.5** підвищувала діурез на 48.6% наближаючись за ефектом до гідрохлортіазиду (54.90%). Важливо, що сполука **6.5** також є циклопропанкарбонілтіосемикарбазидом з фенілтіоацетильним фрагментом у молекулі.

Таблиця 4.2

Вплив синтезованих сполук та референс-препаратів на видільну функцію нирок щурів при водному навантаженні ($M \pm m$, $n = 6$) та

№	Групи	Діурез, мл/100 г	Вплив на процес сечовиділення, %
1.	Контроль	3.48±0.09	–
2.	Фуросемід	4.09±0.11*	17.50
3.	Гідрохлортіазид	5.39±0.07*	54.90
4.	3.8	4.65±0.09*	33.60
5.	3.11	3.66±0.19	5.17
6.	3.18	4.07±0.02*	17.00
7.	3.23	4.24±0.11*	21.80
8.	3.25	4.17±0.04*	19.80
9.	4.5	2.87±0.08*	–17.50
10.	4.7	3.82±0.08*	9.80
11.	4.8	3.60±0.20	3.40
12.	4.9	4.47±0.29*	28.40
13.	4.13	2.79±0.08*	–19.80
14.	6.1	3.87±0.39	11.20
15.	6.5	5.17±0.08*	48.60
16.	7.8	3.99±0.10*	14.00
17.	7.9	3.48±0.10	0
18.	7.10	3.56±0.11	2.30
19.	8.3	4.07±0.14*	17.00
20.	9.1	3.66±0.20	5.20
21.	11.4	4.07±0.12	17.08

Примітка. * - відносно до контролю ($p < 0,05$); n - кількість тварин у групі

Встановлено, що 5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-амін (**11.4**) також малоефективна сполука і посилює діурез на 17.08% (наближаючись за ефектом до фуросеміду, табл. 4.2). Виходячи з цього, висока діуретична активність визначається та залежить від наявності у молекулі тіадіазольного, сульфамідного та ацетиламідного фрагментів (діакарб), для яких характерна хелатуюча здатність. Отже, для посилення активності сполук **11.4-11.6** потрібна відповідна модифікація молекули.

Результати досліджень підтвердили наявність діуретичного ефекту у заміщених тіосечовинах та показали перспективність подальшого їх вивчення на видільну функцію нирок. По-перше, це подальша структурна модифікація активних сполук шляхом введення додаткових фармакофорних груп або їх гетероциклізації у відповідні сірковмісні гетероциклічні системи. По-друге, проведення досліджень *in vitro* щодо здатності синтезованих сполук до інгібування карбоангідрази II, що послужить методом відбору для подальших досліджень *in vivo*, а також вивчення електролітного складу сечі з метою віднесення одержаних речовин до калій зберігаючих або незберігаючих діуретиків.

4.2 Протисудомна та нейропротекторна активність синтезованих сполук

4.2.1. Первинний скринінг синтезованих сполук на протисудомну активність на моделі пентилентетразольних судом. Протиепілептичні лікарські засоби (ПЕЛЗ) похідні гідантоїну (фенітоїн, етосуксимід), піримідину (фенобарбітал, примідон), бензазепінів (карбамазепін), бензодіазепів (діазепам, лоразепам, клобазам, клоназепам) та інші, які на сьогодні широко використовуються у клінічній практиці, не можна вважати доскональними з огляду на їх ефективність та безпечність, адже вони володіють значними побічними ефектами і в ряді випадків не можуть адекватно контролювати судомні напади [151-155]. Однак препарати останнього покоління (вальпроат, вігабатрін, габапентин, прегабалін, фельбамат, тіагабін, топірамат та ін.) мають значно покращенні фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики порівняно з «класичними» ПЕЛЗ. Серед них найбільш перспективними є препарати з малими

молекулами, які легко перетинають гематоенцефалічний бар'єр і пригнічують активність γ -амінотрансферази (GABA-АТ), піридоксального 5'-фосфатного (PLP) ферменту, який інгібує GABA-рецептори [156]. В той самий час, незважаючи на досить чисельний арсенал ПЕЛЗ, в тому числі інноваційних у значної кількості пацієнтів не завжди вдається запобігти епілептичному стану, або затримати його початок. Крім того, більшість із них мають побічні ефекти, а саме послаблюють когнітивні процеси, погіршують пам'ять і впливають на швидке відтворення енграм [151, 154]. Очевидно, що небажані побічні ефекти та неможливість контролювати основні типи епілепсії за допомогою ПЕЛЗ, змушують дослідників шукати інноваційні антиконвульсанти з більш сприятливим фармакотерапевтичним профілем.

Одними із перспективних класів органічних сполук у плані пошуку протисудомних засобів є продукти модифікації карбоксильної групи алкіл- та циклоалкілкарбонових кислот (аміди, карбамати, семикарбазиди та ін.) [153, 154, 157-163]. По-перше, у складі більшості молекул які як затверджені до застосування, так і експериментальних протисудомних лікарських засобів присутні зазначені структурні фрагменти [151, 154]. По-друге, подібна модифікація вивчена на вальпроєвій кислоті і є багатообіцяючою з врахуванням даних про зменшення тератогенності, гепатотоксичності та позитивний вплив на епілептогенез [154] (рис. 4.2). Той факт, що заміщені сечовини, карбазиди та їх сірковмісні аналоги активно вивчаються на протисудомну активність, є додатковим підтвердженням перспективності цього підходу. Поєднання їх із насиченими замісниками (циклопропан, циклогексан, циклогептан, цитрал, карвон, камфора) є сприятливим фактором для появи біологічної активності [164-166]. Важливо, що додаткове введення фрагментів з ліпофільними та донорно-акцепторними властивостями до залишку тіосемикарбазиду необхідне для взаємодії з активним рецепторним центром відповідної білкової мішені. Отже, зазначена модифікація «фармакофору» (циклоалкіл, амід та ацилтіосемикарбазид) може здійснити вплив на прояв протисудомної активності, а віртуальний скринінг досліджуваних лігандів до активних центрів GABA_A, GABA_T та

NavM дозволить визначити сполуки для вивчення на експериментальній моделі пентилентетразольних судом.

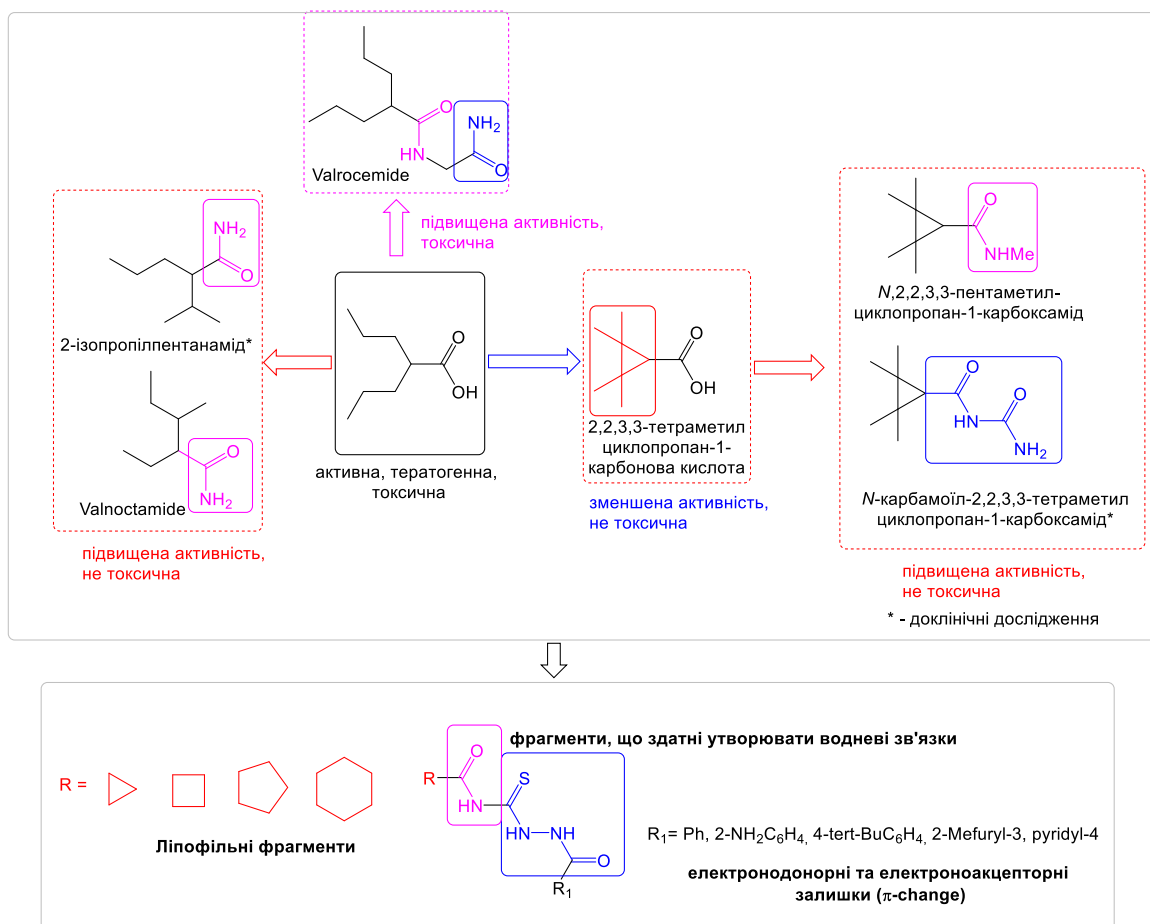


Рис. 4.2 Відомі методи модифікації вальпроату та стратегія розробки нових протисудомних препаратів серед похідних діацилтіосемикарбазидів

Отже, метою даного розділу роботи є віртуальний мішень-орієнтований скринінг та попередній скринінг заміщених циклоалкілкарбонілтіосемикарбазидів на протисудомну активність на моделях пентилентетразольних судом у щурів з обговоренням взаємозв'язку «структура- активність» для подальшого спрямованого пошуку ефективних лікарських засобів.

Першим етапом дослідження нами, як інструмент для прогнозування показників спорідненості протиепіліптичних лікарських засобів (фенобарбітал, вальпроєва кислота, ламотриджин, топірамід, габапентин та карбамазепін) та діацилтіосемикарбазидів до активних центрів GABA_A -, GABA_T -рецепторів та NVSCs, був використаний молекулярний докінг (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Результати молекулярного докінгу протиепіліптичних лікарських засобів та діацилтіосемикарбазидів до активних центрів GABA_A-, GABA_T-рецепторів та NVSCs

Сполуки	Спорідненість (ккал/моль) до рецептора GABA _A людини (6X3W)	Спорідненість (ккал/моль) до рецептора GABA _T людини (1OHW)	Спорідненість (ккал/моль) до NavMs (5HVX)
1	2	3	4
Фенобарбітал	-7.4		–
Вальпроєва кислота	–	-5.2	-4.9
Топірамат	-5.1	–	-4.7
Габапентин	-6.1	–	-4.2
Ламотриджин	–	–	-5.7
Карбамазепін	–	–	-6.5
5.1	-6.0	-6.9	-4.6
6.1	-6.3	-7.8	-5.4
6.2	-6.3	-8.3	-5.9
6.3	-7.2	-6.8	-5.9
6.4	-6.6	-8.4	-5.9
6.5	-5.8	-7.8	-5.2

Продовж. табл. 4.3

1	2	3	4
6.6	-6.1	-8.0	-5.8
6.7	-6.5	-6.7	-5.5
6.8	-6.5	-8.6	-6.0
7.1	-5.7	-7.9	-4.9
7.2	-6.5	-7.6	-6.3
7.3	-6.8	-6.6	-6.2
7.4	-7.0	-8.7	-5.6
7.5	-7.1	-8.5	-6.3
7.6	-6.8	-8.7	-6.6
7.7	-6.7	-7.8	-6.8
7.8	-6.9	-8.5	-5.1
7.9	-6.4	-7.8	-6.4
7.10	-7.2	-8.8	-6.4
8.1	-6.6	-8.3	-5.0
8.2	-6.2	-7.8	-5.3
8.3	-6.3	-8.5	-5.8
8.4	-6.8	-8.2	-4.6

Продовж. табл. 4.3

1	2	3	4
9.1	-7.0	-7.6	-5.0
9.2	-6.3	-8.0	-5.8
9.3	-6.5	-8.5	-5.7
9.4	-7,5	-8,4	-6,3

Результати молекулярного стикування показали, що запланована структурна модифікація діацилтіосемикарбазидів може мати місце, так як їх аффіність була значно вищою щодо інгібіторів GABA_T-рецепторів та у більшості випадків вища або зіставна з блокаторами NVSCs, у порівнянні з референс-сполуками (вальпроєва кислота, ламотриджин та карбамазепін).

Зазначене також підтвердила візуалізація результатів молекулярного докінгу для лікарських засобів та перспективних сполук. Показано, що сполука **7.7**, як і лікарський засіб «Фенобарбітал» має найбільшу спорідненість до GABA_A рецептора. Тим більш, що сполука **7.7** в активному центрі рецептору має два сильні водневі зв'язки атомів Нітрогену 2-амінобензоїлгідразидної групи з SER E: 301 (2,21 Å) та LEU A: 223 (2,75 Å), а також π -донорний водневий зв'язок 2-амінобензенового фрагменту з SER E: 301 (3,37 Å). (рис. 4.3). Крім того, для сполуки **7.7** характерні додаткові гідрофобні алкільні та π -алкільні взаємодії циклопропанового та бензенового фрагментів з PHE E: 304 (4.44 Å), PRO A: 228 (4,97 Å) та MET A: 227 (5,36 Å), відповідно.

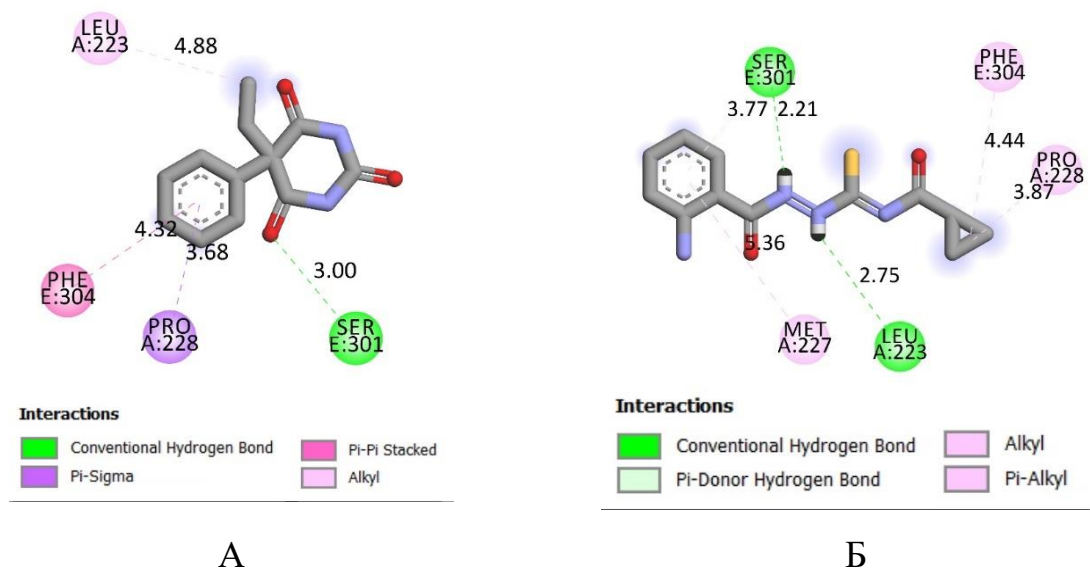


Рис. 4.3. Візуалізація спорідненості відповідно до молекулярного докінгу: А) Фенобарбітал з GABA_A, Б) сполука **7.7** з GABA_A

Основний масив досліджуваних діацилтіосемикарбазидів має більшу спорідненість до рецептора GABA_T (табл. 3.3). Передбачається, що сполука **7.9** з активним рецепторним центром ензиму має удвічі більше водневих зв'язків

та інших типів взаємодій (гідрофобні, *N*-алкільні, аттрактивні), ніж для вальпроєвої кислоти (рис. 4.4). Таким чином, сполука **7.9** утворює міцні водневі зв'язки між атомами Нітрогену та Оксигену 2-амінобензоїлгідрозидної групи з THR B: 353 (2.74 Å) та ASN B: 352 (3.27 Å), атомом водню аміногрупи у 2-амінобензильний фрагмент з THR B: 353 (2,25 Å). На додаток до цих взаємодій, сполука **7.9** має додаткові слабкі водневі зв'язки атома Сульфуру тіоамідної групи з SER A: 137 (4,26 Å), гідрофобні π -алкільні взаємодії циклопропанової частини з VAL A: 300 (4,89 Å) та PHE A: 189 (5,48 Å) та π -аніонні, гідрофобні алкільні та π - π T-подібні взаємодії фенільного кільця з GLU A: 121 (3,86 Å), з ILE A: 72 (5,16 Å) та PHE B: 351 (4,85 Å). Важливо, що сполуки **7.8**, **7.10** та **9.3** також взаємодіють із подібними амінокислотними залишками, проте мають інші типи взаємодій.

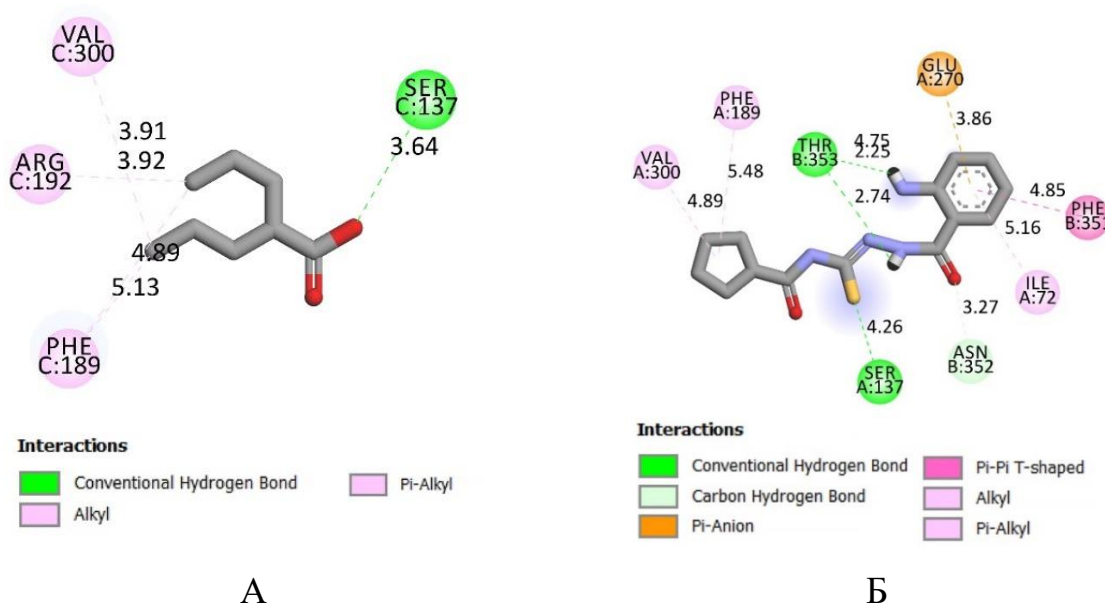


Рис. 4.4 Візуалізація спорідненості відповідно до молекулярного докі-
нгу: А) вальпроєва кислота з GABA_T, Б) сполука **7.9** з GABA_T

Візуалізація сполуки **9.3** з активним центром NVSCs (рис. 4.5) дозволила встановити, що ця структура має подібні взаємодії з тими, які існують між карбамазепіном та зазначеним ензимом. Візуалізація характеризувалася сильним водневим зв'язком з VAL A:197 (2.96 Å), гідрофобними взаємодіями (π -алкіл) циклопропанового фрагменту з LEU A: 152 (5.08 Å) та VAL A:197 (5.12 Å),

гідрофобні алкільні та π - π -взаємодії фенільного циклу з ALA A: 145 (4.17 Å), VAL A: 141 (5.43 Å) та PHE A: 198 (5.53 Å). Подібні типи взаємодії також характерні для вальпроєвої кислоти та сполук **7.6**, **7.8**, **7.9** та **7.10** з активним центром NVSCs (табл. 4.3).

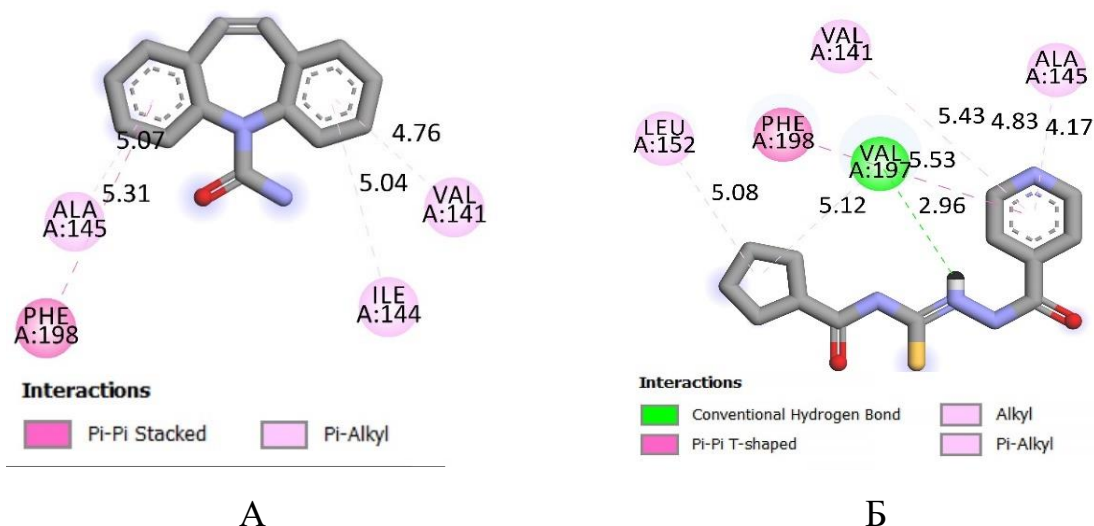


Рис. 4.5. Візуалізація ліганд-ензимних взаємодій за результатами молекулярного докінгу. А) Карбамазепін з NAVSCs б) сполука **9.3** з NAVSCs

Отже, проведений молекулярний докінг та візуалізація його результатів показала перспективність синтезу та структурної модифікації діацилтіосемикарбазидів для спрямованого пошуку протисудомних агентів у цьому класі сполук. Важливо, що для зазначених похідних прогнозується механізм протисудомної дії подібний до вальпроєвої кислоти (інгібітор GABA_T-рецепторів та блокатор NVSCs,) [167, 168].

На наступному етапі, для дослідження на моделі пентилентеразольних судом, рандомізованим методом були відібрані діацилтіосемикарбазиди, які у своїй структурі містять залишки циклопропану (**7.1**, **7.7** та **9.1**), циклобутану (**6.6**, **7.2** та **7.8**), циклопентану (**6.7**, **7.3**, **7.9** та **9.3**), циклогексану (**7.6**, **7.10**, **8.3** та **8.4**) та адамантану (**9.4**) карбоксамідні групи з подібними фрагментами (PhO(S)CH₂-, Ph, *o*-NH₂C₆H₄, піридин-4-іл, фуран-2-іл) по гідразидному залишку (рис. 4.2).

Протисудомна активність діацилтіосемикарбазидів

№	Сполуки	Латентний період судом, хв	Тривалість тоніко- клонічних судом, хв	Смертність, %	Тяжкість судом в балах
1	2	3	4	5	6
1	Контрольна група	6.11±0.32	9.11±0.52	100	8.20±0.53
2	6.6	26.10±1.10*	5.42±1.20	60*	5.71±0.28
3	6.7	27.20±1.30*	5.55±1.80	50*	5.11±0.34
4	7.1	18.40±1.90*	7.33±1.50	70*	7.55±0.65
5	7.2	17.20±1.20*	7.11±1.20	70*	6.11±0.54
6	7.3	23.40±1.20*	5.23±1.20	60*	5.55±0.27
7	7.6	34.20±2.10*	4.75±0.33*	60*	4.77±0.23*
8	7.7	28.80±1.70*	5.77±1.80	70*	4.87±0.21*
9	7.8	29.20±1.80*	7.11±1.00	60*	6.33±0.42
10	7.9	35.20±3.00*	5.51±0.25*	60*	5.40±0.37*
11	7.10	17.40±1.00*	7.66±1.90	70*	6.25±0.55
12	8.3	19.20±1.70*	7.72±0.82	70*	6.20±0.33*
13	8.4	16.90±1.00*	7.46±1.60	70*	6.12±0.55
14	9.1	32.20±1.70*	4.11±1.20	50*	5.55±0.27

Продовж. табл. 4.4

1	2	3	4	5	6
15	9.3	47.80±4.00*	3.52±0.33*	40*	4.30±0.32*
16	9.4	17.70±1.40*	7.00±1.50	70*	6.22±0.55
17	Контрольна група	6.22±0.62	7.88±0.77	100	7.30±0.55
18	Депакін	41.10±0.80*	4.71±0.42*	40*	3.50±0.75*

Примітка. * - достовірно ($p \leq 0,05$) щодо контрольної групи щурів

Результати досліджень показали (табл. 4.4), що введення експериментальним тваринам пентилентетразолу призводило до розвитку епілептичних нападів з вираженою тоніко-клонічною фазою та подальшою 100% смертністю. Так, у контрольній групі латентний період становив у середньому 6,11 хв, а тривалість тоніко-клонічних нападів 9,11 хв. Судоми, що спостерігались у цієї групи тварин, мали виразний тоніко-клонічний характер та періодично повторювались. Тоді як, введення діацилтіосемикарбазидів експериментальній групі тварин приводило до збільшення латентного періоду судом у 2.77-7.82 рази. Важливо, що сполуки **9.1**, **7.9** та **7.6** за силою дії наближались, а сполука **9.3** перевищувала референс-препарат «Депакін». Досліджувані сполуки зменшували тривалість тоніко-клонічних нападів на 1.23-5.59 хв. і запобігали смертності тварин на 30-60% відносно до контрольної групи тварин. Сполука **9.3** за зазначеними показниками перевищувала референс-препарат (табл. 4.4).

Проведений SAR-аналіз показав, що найбільша протисудомна активність характерна для діацилтіосемикарбазидів, які у своїй структурі містять циклопропан- (**7.7**, **9.1**) та циклопентан- (**6.7**, **7.3**, **7.9** та **9.3**) карбоксамідний фрагменти. Крім того, суттєвий вплив на активність характерний і для гідразидного фрагменту у молекулі. Так, сполуки з фенілтіоацетильною (**6.7**), бензоїльною (**7.7**, **7.3** та **7.9**) та ізонікотіноїльною (**9.1** та **9.3**) фрагментами у тіосемикарбазидному залишку є більш активними. Зазначені функціональні групи можна вважати «критичними» фармакофорами у прояву протисудомної активності. Отже, встановлено, що досліджувані діацилтіосемикарбазиди суттєво впливають на ступінь вираженості протисудомного ефекту, в деяких випадках конкуруючи з референс-препаратом, і потребують подальших поглиблених досліджень.

4.2.2. Нейропротекторна активність діацилтіосемикарбазиду (9.3) на моделі пентилентетразольного кіндлінга. У центральній нервовій системі NO може діяти як вторинний месенджер, нейромодулятор і нейротрансмітер, що вказує на важливу роль цієї молекули в епілепсії і епілептогенезі [169-171]. Участь NO у пошкодженні та загибелі нейрона має свою специфіку і

визначається ізоформами NOS, а також природою епілепсії. Досить повно вивчена експресія конституційної кальцій-залежних *n*-NOS, яка обумовлена трансмітерним аутокоідозом на фоні дефіциту гальмівних еквівалентів ГАМК. Наступним етапом є гіперпродукція NO за участю *i*-NOS активованої глії, макрофагів та нейтрофілів. Останній механізм грає істотну роль реалізації феномена імунозапальної активації і ініціації NO-залежних механізмів апоптозу. Тим більш, що дослідженнями останніх років встановлено, що NO, і особливо, продукти його перетворення, такі як пероксинітрит (ONOO⁻), іони нітрозонія (NO⁺) та нітроксили (NO⁻) є основними факторами реалізації нітрозативного стресу при епілептогенезі.

Сучасні інгібітори NO-синтази (NOS) і донори NO досліджувались при різноманітних моделях розвитку судом [172, 173]. При цьому встановлено, що інгібітори NOS посилюють протисудомну дію всіх «класичних» і ПЕЛЗ «останнього» покоління (вальпроат, вігабатрін, габапентин, прегабалін, феллбабат) [174-178]. Тим більш, що останнім часом проводиться активний пошук селективних інгібіторів NOS і серед заміщених тіосечовин [179-181], які можуть знайти застосування при лікуванні нейродегенеративних розладів (хвороба Паркінсона, судоми різної етіології тощо). Отже, метою даної частини роботи є дослідження сполуки **9.3** на моделі пентилентетразольного кіндлінга (ПК, хронічні судоми) для вивчення ймовірного механізму дії.

Встановлено, що внутрішньоочеревинне шестиразове введення пентилентетразолу у дозі 40 мг/кг з інтервалом 48 год приводить до формування хронічних судом і, як наслідок, до формування нітрозативного стресу у головному мозку тварин (табл. 4.5). Так, при цьому у експериментальній групі тварин у 2,68 рази збільшувався нітротирозин, на фоні падіння у 2.33 рази концентрації глутатіону відновленого у цитозолі мозку, у порівнянні з контрольною групою. Профілактичне введення антиконвульсантів призводило до зниження рівня нітротирозину у порівнянні з експериментальною групою (табл. 4.5). Так, найбільш суттєво знижували його рівень ламотриджин на 58,9%, сполука **9.3** – на 47,2% та топірамат – на 40,64%. Інші ПЕЛЗ знижують рівень

нітротирозину на 5,62-34.70%. Відзначимо, що висока активність зазначених антиконвульсантів (топірамат, **9.3**, ламотриджин) у гальмуванні реакцій нітрозативного стресу за умов ПК пов'язана, насамперед, з підвищенням рівня інтегрмедиату «тіол-дисульфідної системи» – глутатіону відновленого (табл. 4.5). Так, ламотриджин підвищував глутатіон відновлений до 3,14 мкмоль/г сполука **9.3** – до 3,27 мкмоль/г, а топірамат – до 2,88 мкмоль/г тканини ($p \leq 0,05$). Тоді як, введення депакіну, карбамазепіну і габапентину не приводило достовірного впливу на GSH.

Таблиця 4.5

Показники систем NO і глутатіону відновленого у головному мозку щурів при використанні антиконвульсантів на фоні ПК

Групи експериментальних тварин	Глутатіон відновлений (GSH), мкмоль/г*	Нітротирозин, нмоль/г*
Контрольна	4,73 ± 0,23	19,2±1,2
Експериментальна (ПК)	2,12 ± 0,11	51,6±3,1
ПК + 9.3	3,27 ± 0,15*	27,2±1,6*
ПК + депакін	1,93± 0,75	33,7±2,6*
ПК + карбамазепін	2,00± 0,33	48,7±4,2
ПК + топірамат	2,88 ± 0,15*	33,3±2,2*
ПК + габапентин	2,67± 0,23	43,3±3,4*
ПК + ламотриджин	3,14 ± 0,22*	21,2±1,8*

Примітка: * - * - достовірно ($p \leq 0,05$) щодо експериментальної групи

Проведене ПЛР-дослідження підтвердило, що «відомі» антиконвульсанти та **9.3** гальмують реакції нітрозативного стресу при ПК у сенсомоторній корі головного мозку. Встановлено, що при цьому збільшується експресія мРНК *i*-NOS і, особливо, мРНК *n*-NOS на фоні дефіциту глутатіону відновленого (табл. 4.6). Найбільше зниження експресії двох ізоформ NOS при ПК спостерігається при введенні ламотриджину,

топірамату і сполуки **9.3** (табл. 4.6). Введення депакіну призводить до достовірного зниження експресії тільки *n*-NOS. Тоді як, габапентин і, особливо карбамазепін, практично не впливають на експресію мРНК ізоформ NOS. Отже, зниження експресії NOS під дією досліджуваних сполук приводить до гальмування реакцій нітрозативного стресу, і, як наслідок, до зменшення рівня нітротирозину у цитоплазмі головного мозку.

Таблиця 4.6

Вплив антиконвульсантів на експресію *i*- та *n*-NOS мРНК у головному мозку експериментальних тварин на фоні ПК

Групи експериментальних тварин	Експресія мРНК <i>n</i> NOS, у.о.*	Експресія мРНК <i>i</i> NOS, у.о.*
Контрольна	1,00±0,271	1,00±0,032
Експериментальна (ПК)	4,97±0,218	3,42 ± 0,205
МС + 9.3	2,98±0,58*	2,71 ± 0,12*
МС +депакін	3,12±0,42*	3,00± 0,11
МС + карбамазепін	4,97±0,57	3,91± 0,28
МС + топіромат	3,11±0,231*	2,31 ± 0,19*
МС + габапентин	3,82±0,862	3,80± 0,214
МС +ламотриджин	2,51±0,311*	2,15 ± 0,24*

Примітка: * - достовірно ($p \leq 0,05$) до експериментальної групи

Результати досліджень показали, що сполуку **9.3** можна віднести до інгібіторів NOS-синтаз, які нормалізують функціонально-біохімічну систему NO і запобігають розвитку нітрозативного стресу при епілептогенезі. Вірогідно, сполука **9.3**, як і інші ПЕЛЗ, забезпечує відновлення еквівалентів тіол-дисульфідної системи на фоні підвищення активності глутатіонредуктази, а інтермедіати тіол-дисульфідної системи обмежують цитотоксичність та підвищують біодоступність NO, збільшуючи шанс нейрона вижити при нейродегеративних станах [182]. Досліджувана сполука за ефектом не

поступається ламотриджину, що обумовлює перспективність її подальших досліджень.

4.3 Антибактеріальна та ДГФР-інгібуюча активність синтезованих сполук

Патогенні мікроорганізми становлять небезпеку для людства з моменту його виникнення, будучи основною причиною захворюваності і смертності. Протягом 20 століття антибактеріальні препарати (АБП) відігравали важливу роль в лікуванні інфекційних захворювань, проте, в останнє десятиліття спостерігається зростання числа небезпечних і стійких до АБ мікроорганізмів [183]. Стійкість до АБП може бути викликана різними механізмами та буває природньою або набутою. Природна стійкість характеризується відсутністю у мікроорганізмів мішені дії або недоступності мішені внаслідок низької проникності або ферментативної інактивації препаратів. При наявності у бактерій природної стійкості АБП клінічно неефективні. Набута ж стійкість – властивість окремих штамів мікроорганізмів зберігати життєздатність при тих концентраціях АБП, які пригнічують основну частину мікробної популяції. Можливі ситуації, коли частина мікробної популяції проявляє набуту стійкість. Поява у бактерій набутої резистентності не обов'язково супроводжується зниженням клінічної ефективності антибіотика. Формування резистентності у всіх випадках зумовлено генетично: придбанням нової генетичної інформації або зміною рівня експресії власних генів. На сьогодні відомі біохімічні механізми стійкості мікроорганізмів до АБП: модифікація мішені дії, інактивація АБП, активне виведення препарату з мікробної клітини, порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини або формування метаболічного «шунта» [184].

Подолання такої проблеми, непросте завдання. Причини виникнення стійкості до АБП включають безвідповідальне або занадто часте використання препаратів у таких областях, як медицина, ветеринарія та сільське господарство. Більш того, асортимент нових протимікробних препаратів невпинно

вичерпується, в той час як резистентність мікроорганізмів збільшилася. Отже, актуальним питанням сучасної медичної хімії є синтез нових сполук із високою протимікробною та протигрибковою активністю та низьким рівнем побічних дій. В цьому плані цікавими об'єктами є дизаміщені тіосечовини та тіосемикарбазиди, адже модифікація тіоуреїдних фрагментів різноманітними функціональними групами є виправданим напрямком пошуку АБП.

Результати проведених досліджень показали (табл. 4.7), що для дизаміщених тіосечовин та тіосемикарбазидів характерна протимікробна та фунгіцидна активність. Проте, *N*-(арилкарбамотіоїл)циклоалканкарбоксаміди (**3**) та (циклоалканкарбонілтіоуреїдо)бензил-(арил-)карбонові (сульфонові) кислоти (**4**) малоефективні щодо *Escherichia coli*, їх МІК та МБК для цього штаму становить 100-200 мкг/мл. Тоді як, діацилтіосемикарбазиди (**5-9**) виявились ефективними щодо зазначеного штаму (МІК 3.125-50 мкг/мл, МБК 6.25-50 мкг/мл). Найбільш активними щодо *Escherichia coli* виявились *N*-(2-(циклоалканкарбоніл)гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамід (**5.1**) – МІК 3.125 та МБК 6.25 мкг/мл, *N*-(2-(2-(фенілтіо)ацетил)гідразин-1-карбонотіоїл)циклопропанкарбоксамід (**6.5**) – МІК 12.5 та МБК 25 мкг/мл, *N*-(2-бензоїлгідразин-1-карбонотіоїл)циклопропан- (**7.1**) та бутан- (**7.2**) карбоксаміди, а їх МІК та МБК становить 6.25 і 12.5 мкг/мл та 12.5 і 25.0 мкг/мл, відповідно. Більш виражений антибактеріальний ефект дизаміщені тіосечовини (**3, 4**) проявляють щодо *St. aureus* та *P. aeruginosa* (табл. 4.7). Встановлено, що сполуки **3** та **4** пригнічують ріст у концентрації 50.0-100.0 мкг/мл та виявляють бактерицидну активність у концентрації 50.0-200.0 мкг/мл. Важливо, діацилтіосемикарбазиди (**5-9**), і в цьому випадку, є більш ефективними щодо *St. aureus* (МІК 1.56-50.0 мкг/мл, МБК 12.5-200.0 мкг/мл). Проте, їх активність щодо *P. aeruginosa* значно нижче (МІК 50.0-100.00 мкг/мл, МБК 100.0-200.0 мкг/мл). Необхідно виділити ряд сполук, а саме **5.1, 7.1** та **8.4**, які за своєю антистафілоковою активністю конкурують (МІК 6.25 мкг/мл), а **8.2** та **8.3** перевищують активність (МІК 1.56-3.125 мкг/мл) референс-сполуки «Нітрофурал» (МІК 6.25 мкг/мл).

Протимікробна та протигрибкова активність синтезованих сполук

№ сполук	Штами							
	<i>Escherichia coli</i> АТСС 25922		<i>Staphylococcus aureus</i> АТСС 25923		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853		<i>Candida albicans</i> АТТС (885-653)	
	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.1	100	200	50	100	50	100	25	50
3.2	100	200	50	100	50	100	25	50
3.3	100	200	50	100	50	100	25	25
3.4	100	200	50	50	50	100	12.5	50
3.5	100	200	100	200	50	100	100	100
3.6	100	200	100	200	50	50	100	100
3.7	100	200	100	200	50	100	100	200
3.8	100	200	50	100	100	200	50	50
3.9	100	200	100	200	100	200	25	50
3.10	100	200	100	200	50	100	50	50

Продовж. табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.11	100	200	50	100	50	100	50	50
3.13	100	>200	50	100	100	100	25	25
3.14	100	200	100	200	50	100	50	50
3.16	100	200	100	200	50	100	50	100
3.17	100	>200	50	100	100	100	3.125	6.25
3.18	100	200	100	200	50	100	25	25
3.19	100	200	50	100	100	200	25	50
3.20	100	200	50	100	50	100	50	100
3.21	100	200	50	100	50	100	50	100
3.22	100	200	100	200	50	100	50	50
3.23	100	200	50	100	50	100	100	200
3.24	100	200	100	200	50	100	50	100
3.24	100	100	50	100	25	50	50	100
3.25	100	200	100	200	100	200	50	50
4.1	100	200	50	100	50	100	50	50
4.2	100	200	50	100	50	100	25	50

Продовж. табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4.3	100	200	25	50	50	100	50	50
4.4	100	200	50	100	50	100	50	50
4.5	100	200	50	100	50	100	25	50
4.6	100	200	50	100	50	100	25	50
4.7	100	200	50	100	50	100	50	50
4.8	100	200	50	100	50	100	25	50
4.9	100	200	50	100	50	100	50	50
4.12	100	200	50	100	50	100	25	50
4.13	100	200	50	100	50	100	25	50
5.1	3.125	6.25	6.25	12.5	50	100	12.5	12.5
6.1	50	100	25	50	50	100	25	50
6.2	200	200	100	200	100	200	100	200
6.3	50	100	12.5	25	100	200	25	50
6.4	200	>200	25	100	100	200	50	50
6.5	12.5	25	12.5	25	50	100	25	50
6.6	100	200	25	50	50	100	25	50

Продовж. табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6.7	100	200	25	100	50	100	25	25
6.8	100	>200	12.5	50	100	200	25	50
7.1	6.25	12.5	6.25	12.5	50	100	25	50
7.2	12.5	25	12.5	25	100	200	25	50
7.3	25	50	25	50	50	100	25	50
7.4	50	100	12.5	50	100	200	25	50
7.5	200	200	25	100	100	200	25	50
7.6	100	200	50	100	50	100	100	200
7.7	50	100	12.5	25	50	100	50	50
7.8	25	50	12.5	25	50	100	50	50
7.9	50	50	12.5	50	50	100	50	50
7.10	50	100	25	25	50	100	25	50
8.1	100	200	25	50	50	100	50	50
8.2	50	100	1.56	25	50	100	50	100
8.3	100	200	3.125	12.5	50	100	50	100
8.4	200	200	6.25	50	50	100	50	100

Продовж. табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
9.1	100	200	100	200	100	200	50	50
9.3	50	100	50	200	50	100	50	50
9.4	100	200	25	50	50	100	25	50
9.5	50	100	100	200	100	200	25	50
10.1	100	200	50	100	100	200	50	50
10.3	100	200	6.25	12.5	50	100	12.5	25
Нітрофура- зон	1.5	–	6.25	–	6.25	–	–	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	–	25	50

Високі показники фунгіцидної дії досліджуваних сполук були отримані щодо *C. albicans* (табл. 4.7). Так, практично всі сполуки пригнічували ріст штаму при концентрації 25-100 мкг/мл і виявляли фунгіцидну активність при концентрації 25.0-100.0 мкг/мл. Винятком є сполуки **3.4**, **3.17** та **5.1**, МІК та МФК яких склали 3.125-12.5 мкг/мл та 6.50-12.50 мкг/мл. Отже, більшість досліджуваних сполук проявляли активність, яка конкурувала з еталонним препаратом "Кетоконазол" (МІК 25 мкг/мл, МФК 50 мкг/мл), а зазначені перевищували його за ефективністю.

Цікавим аспектом дослідження є також вивчення одного із можливих механізмів дії антибактеріальних агентів, а саме здатності ряду сполук інгібувати дигідрофолатредуктазу (ДГФР). Даний ензим регенерує тетрагідрофолат з дигідрофолату, який утворюється внаслідок каталітичної дії тимідилатсинтази (ТС) [185-192]. ТС використовує N^5, N^{10} -метилен-*H4*-фолат як донор однокарбонового фрагменту при біосинтезі дезокси 5'-тимідинфосфату (дТМФ) [56, 57]. Інгібування каталітичної дії ДГФР сповільнює ці процеси і приводить до порушення біосинтезу дТМФ, що унеможлиблює реплікацію геномної ДНК та поділ клітин [192]. Саме за цим механізмом реалізується затримка поділу клітин і, саме даний механізм лежить в основі стратегії пошуку хіміотерапевтичних засобів [193-195].

Для досліджень були відібрані різні класи сполук, які проявляють помірну або високу антибактеріальну активність. Встановлено, що сполуки **3.1**, **3.4**, **3.11**, **3.21-3.25**, **4.5-4.9** **9.5** та **10.3** інгібують ДГФР на 0-28.34%, тоді як сполуки **5.1**, **6.1**, **6.5**, **7.1**, **7.7** та **8.4** – на 45.77-90.32% (табл. 4.8). Проведений аналіз взаємозв'язку «структура-активність» показав, що більш ефективними інгібіторами ДГФР є діацилтіосемикарбазиди. Так, модифікація циклопропанкарбонілітіоамідного фрагменту (**5.1**, **6.1**, **6.5**, **7.1**, **7.7**) ацилгідрозидними залишками позитивно впливає на інгібуванням ензиму. В даному випадку, більш високі показники інгібування ДГФР характерні для сполуки **5.1**, які містить циклопропанкарбогідразидний фрагмент. Заміна даного фрагмента на фенокси-(**6.10**), фенілтіо-(**6.5**) ацетилгідрозидний фрагмент приводить до незначної врати

ативності (на 9.68%). Тоді як, структури з бензоїл- (**7.1**), *o*-амінобензоїл- (**7.7**) та ізонікотиноїл- (**9.5**) гідрозидними фрагментами є менш ефективними за попередні (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

ДГФР-інгібуюча активність синтезованих сполук

№ сполук	Активність ДГФР, од./мг білка	Інгібуюча активність, %
3.1	5,61	3,16
3.4	4,59	20,59
3.11	5,72	1,22
3.21	6,95	0
3.22	5,49	5,10
3.23	6,50	0
3.24	6,95	0
3.25	6,95	0
4.5	5,83	0
4.7	5,38	7,03
4.8	5,15	10,91
4.9	7,62	0
5.1	1,01	82,57
6.1	1,57	72,89
6.5	1,57	72,89
7.1	6,50	69,01
7.7	3,14	45,77
8.4	0,56	90,32
9.5	6,84	0
10.3	4,15	28,34
Метотрексат	1,01	82,57

Позитивно впливає на ДГФР-інгібуючу активність збільшення розміру циклоалкільного фрагменту від циклопропанового до циклогексанового з додатковим введенням «фармакофорного» 5-бромфуроїлгідразидного залишку (**8.4**). Сполука **8.4** інгібує ензим на 90,32%, перевищуючи при цьому референс-сполуку «Метотрексат» (82,57%). Тоді, як дизаміщені тіосечовини (**3, 4**) не залежно від розміру циклоалканкарбоксамідного фрагменту (циклопропан-(пентан-)) та природи функціональної групи (метил-, галоген-, метокси-, карбокси-) при арильному заміснику, не є ефективними інгібіторами ДГФР. Найбільш висока інгібуюча активність серед цього класу сполук характерна для *N*-[(4-(метилфеніл)карбамотіоїл)]циклопропанкарбоксаміду (**3.4**, 20.59%).

Важливим аспектом цього дослідження є встановлення кореляції антибактеріальної активності з ДГФР-інгібуючою дією (табл. 4.7, 4.8). Правдиво, що сполуки **5.1, 6.1, 6.5, 7.1, 7.7** та **8.4**, що проявляли ензим-інгібуючу дію на рівні 45.77-90.32%, інгібують ріст бактерій та грибків у МІК 3.125-100 мкг/мл.

Проведені дослідження на антибактеріальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук, а саме *N*-(2-*R*-гідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів, як високоактивних протимікробних (*St. aureus*, *P. aeruginosa*, МІК 3.125-25.0 мкг/мл) агентів з ДГФР-інгібуючою дією, що обґрунтовує продовження системних досліджень у наведеному напрямку.

4.4. Фунгіцидна дія синтезованих сполук щодо фітопатогенних грибів та мутагенна активність

Гриби – найбільша група серед фітопатогенних мікроорганізмів. Фітопатогенні гриби здатні завдати шкоди рослинам, знижуючи їх конкурентоспроможність або виживання в природних екосистемах. У той же час вони також впливають на культурні види рослин, спричиняючи зниження врожайності та зниження якості сільськогосподарських культур, а іноді приводять і до повних втрат врожаю [196-201]. В останні роки синтетичні органічні фунгіциди місцевої та системної дії набувають все більшого значення для захисту

рослин, оскільки вони більш ефективніші та менш токсичні, ніж неорганічні сполуки. Цей клас сполук є різним за механізмом дії: інгібітори синтезу нуклеїнових кислот (ацилаланін, ізоксазоли), інгібітори клітинного дихання (піридинкарбоксаміди, піридин-етилбензаміди, метоксиакрилати тощо), інгібітори синтезу білка (анілінопіримідини), інгібітори мітохондріального транспорту (фенілпіроли, дикарбоксаміди), інгібітори синтезу ліпідів (карбамати), інгібітори синтезу ергостеролу (азоли, морфоліни) тощо [197-200]. Проте і вони мають ряд недоліків, а саме вузький спектр дії, значну токсичність для тварин, низьку екологічність та зниження ефективності проти нових стійких патогенів [197-201]. Крім того, використання сумішей фунгіцидів з різними механізмами дії для подолання грибової стійкості може погіршити стан навколишнього середовища. З врахуванням цього, пошук нових засобів проти патогенних грибів з покращеними характеристиками, включаючи широкий спектр активності, високу біодоступність, мінімальну токсичність та відсутність побічних ефектів, є актуальним завданням агро- та медичної хімії. Тим більш, що похідні тіосечовин та тіосемикарбазидів є одними із перспективних класів сполук при пошуку протигрибкових засобів. По-перше, вони є попередниками синтезу багатьох ациклічних та гетероциклічних сполук, по-друге, вони виявляють широкий спектр біологічної активності, по-третє, вони є комплексонами [202-215]. Отже, продовження стратегії спрямованого пошуку ефективних протигрибкових агентів та із врахуванням високої фунгіцидної дії синтезованих сполук щодо *C. albicans* (МІК 12,5-50.0 мкг/мл) є актуальним та своєчасним щодо інгібування фітопатогенних грибів.

На першому етапі дослідження проведено молекулярний докінг (табл. 4.9), який використано як інструмент для прогнозування спорідненості ципроконазолу, гімексазолу та синтезованих сполук щодо основних біомішеней існуючих фунгіцидних агентів (стерол 14 α -деметилаза (CYP51), *N*-міристоїлтрансфераза (NMT) та секретована аспарагінова протеїназа (SAP2)) [216].

Спорідненість синтезованих сполук до сайтів зв'язування стерол 14 α -деметилази (CYP51) 5TZ1,

N-міристоїлтрансферази (NMT) 1IYL та секретованої аспарагінової протеїнази (SAP2) 1EAG

№ сполук	Спорідненість (ккал/моль) до стерол 14-деметилази (CYP51) (PDB Id: 5TZ1)	Спорідненість (ккал/моль) до <i>N</i> -міристоїлтрансферази (NMT) (PDB Id: 1IYL)	Спорідненість (ккал/моль) до секретованої аспарагінової протеїнази (SAP2) (PDB Id: 1EAG)
1	2	3	4
3.1	-6.5	-6.6	-6.0
3.2	-6.9	-7.1	-6.3
3.3	-6.8	-7.0	-6.3
3.4	-7.6	-7.4	-6.9
3.5	-6.9	-7.0	-6.7
3.6	-7.0	-7.4	-5.9
3.7	-7.0	-7.2	-6.5
3.8	-6.3	-7.0	-6.0
3.9	-6.6	-6.8	-6.1
3.10	-6.7	-6.8	-5.8
3.11	-6.3	-6.3	-5.5

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4
3.14	-6.8	-7.4	-6.7
3.16	-7.7	-7.3	-5.9
3.18	-6.6	-7.0	-5.9
3.19	-7.4	-8.0	-6.3
3.20	-7.6	-7.7	-7.0
3.21	-7.1	-7.8	-6.2
3.22	-7.2	-7.6	-6.7
3.23	-7.0	-7.9	-6.1
3.24	-6.8	-7.4	-6.1
3.25	-7.2	-6.6	-6.0
5.1	-6.9	-6.6	-6.0
6.1	-8.1	-7.8	-7.3
6.5	-8.0	-7.7	-7.1
7.1	-8.2	-7.8	-7.1
7.7	-8.2	-7.6	-7.0
9.1	-7.7	-7.1	-6.3
9.5	-8.8	-9.1	-7.4

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4
10.1	-6.1	-6.1	-5.7
10.3	-5.6	-5.7	-5.3
Ципроконазол	-6.8	-6.7	-6.0
Гімексазол	-4.3	-5.0	-3.9
Середня спорідненість	-7.02	-8.86	-6.25

Зазначені ензими є ключовими у біогенезі ліпідів, важливими факторами вірулентності клітинних мембран, а також необхідними для росту та розвитку для багатьох еукаріотичних організмів.

Встановлено, що стерол 14 α -деметилаза (CYP51), *N*-міристоїлтрансфераза (NMT) та секретована аспарагінова протеїназа (SAP2) є можливими цільовими ферментами для більшості досліджуваних сполук (середня спорідненість складає -7.02, -8.86 та -6.25 ккал/моль, відповідно) (табл. 4.9).

Проведена візуалізація молекулярного стикування сполуки **3.4** з CYP51 вказує на значну кількість взаємодій з ензимом (рис. 4.6, А). По-перше, це іонний зв'язок між атомом Нітрогену тіоуреїдної групи сполуки **3.4** з ASP В: 225 (2.22 Å) та π -взаємодії ASP В: 225 (4.37 Å) з електронодонорним 4-метилфенільним фрагментом. По-друге, для сполуки **3.4** характерна значна кількість π -алкільних зв'язків (гідрофобні взаємодії) циклопропілового фрагменту з TYR В: 132 та ILE В: 197 (5,21 та 4,29 Å) та 4-метилфенільної групи з HIS В: 310 (4,44 Å), ALA В: 313 (3,68 Å), VAL В: 509 (4,44 Å) та LEU В: 511 (4.30Å).

Аналіз молекулярного стикування сполуки **3.4** з ензимом NMT показав (рис. 4.6, В), що у даному випадку прогнозується більша кількість взаємодій: водневі зв'язки між сульфуром та TYR А: 225 (3.61Å), GLU А: 109 (3.70Å), π -сульфур зв'язок з PHE А: 117 (5,11 Å). Також циклопропільний фрагмент взаємодіє з PHE А: 339 (5,11 Å), PHE А: 115 (4,95 Å) та PHE А: 240 (4,82 Å), 4-метилфенільний фрагмент має π – π stacked зв'язок між TYR А: 354 (5,13 Å) і додаткову π - σ -взаємодію метильної групи з LEU А: 394 (4,53 Å).

На здивування, сполука **3.4** також вписується в активне місце ферменту SAP2 (рис. 4.6, С) завдяки двом водневим зв'язкам між *NH*-групами тіоуреїдного фрагменту з THR А: 211 (3,28 Å) та GLY А: 220 (2,16 Å), а також аттрактивній взаємодії з ASP А: 86 (4,18 Å). Крім того, прослідковуються три додаткові π - σ -взаємодії циклопропільного фрагменту сполуки **3.4** з ензимом SAP2 за наступними амінокислотними залишками: ILE А: 119 (4,05 Å), ILE А:123 (5,46 Å) та TYR А: 84 (4,53 Å), а також π -взаємодії ASP А: 218 (3.37 Å) з 4-метилфенільним фрагментом. Таким чином, висока спорідненість

досліджуваних сполук до ключових ферментів (табл. 4.9) та приклад візуалізації молекулярного докінгу (рис. 4.6) вказує на перспективу подальшого тестування їх впливу на ріст фітопатогенних грибів.

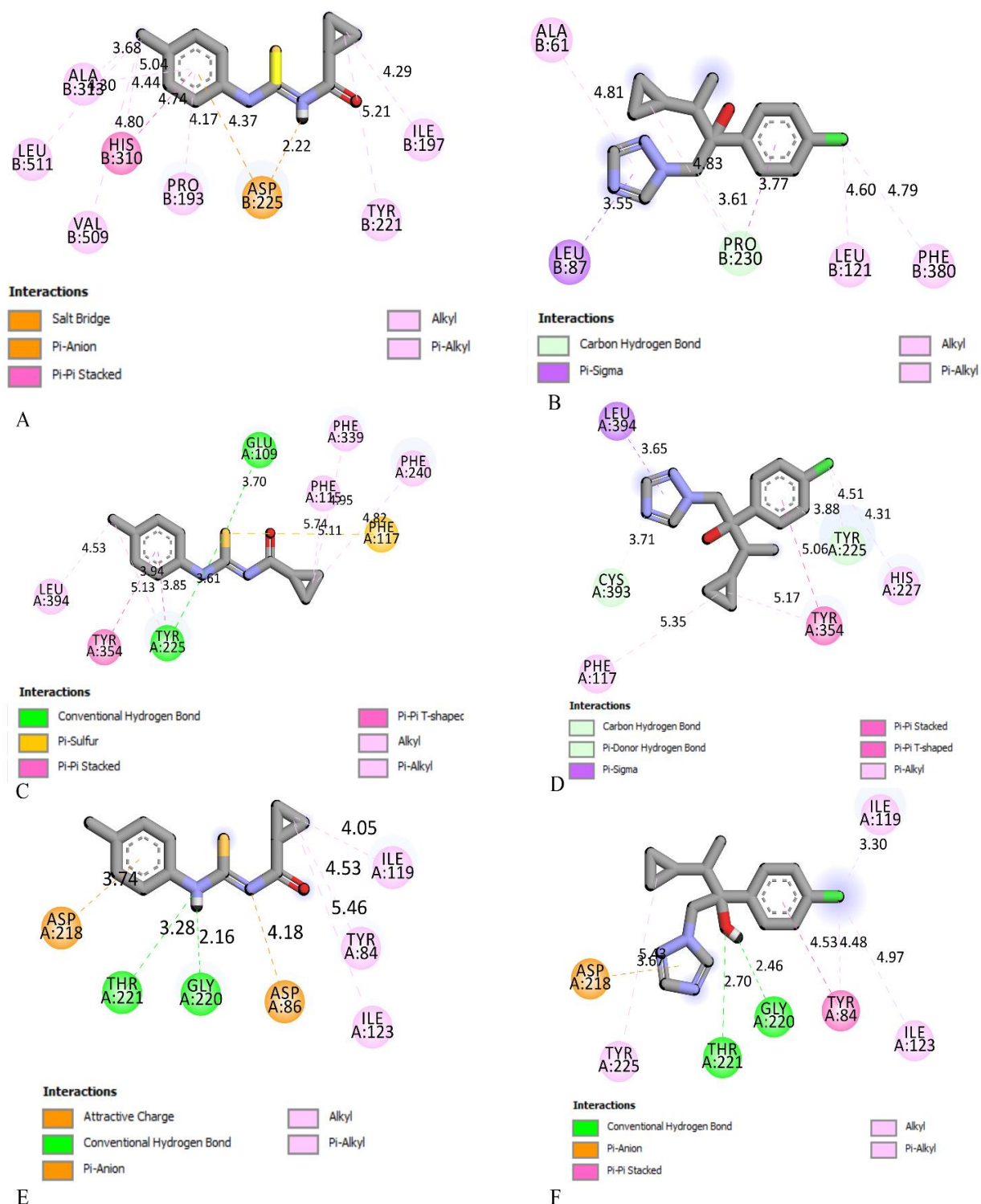


Рис. 4.6. Візуалізація результатів молекулярного докінгу: А) сполука **3.4** з CYP51; Б) ципроконазол з CYP51; В) сполука **3.4** з NMT; Г) Ципроконазол з NMT; Д) сполука **3.4** з SAP2; Е) Ципроконазол з SAP2.

Проведені дослідження показали (табл. 4.10), що *N*-(арилкарбамотіол)-циклоалканкарбоксаміди (**3.2-3.4**, **3.11**, **3.14**, **3.16**, **3.18**, **3.20-3.22** та **3.25**), *N*-(2-циклопропан-(**5.1**)-, фенілокси-(тіо-)ацетил-(**6.1**, **6.5**)-, ароїл-(**7.1**, **7.7**)-, ізонікотиноїл-(**9.1**, **9.5**)- гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксаміди та 2-(циклопропанкарбоніл)карбонотіол)гідразин-1-карбо-(тіо-)аміди (**10.1**, **10.3**) у концентрації 50 мкг/мл виявляли фунгіцидну дію по відношенню до більшості фітогрибів [217, 218]. До інгібуючої дії сполук **3** чутливі всі штами, за винятком штаму *A. niger* (AN). Серед дизаміщених сечовин найбільш ефективними фунгіцидами виявились сполуки **3.2-3.4**, **3.14** та **3.21**, які у зазначеній концентрації перевищують Геміксазол, а сполука **3.4** за ефективністю наближається до Ципроконазолу (табл. 4.10). Даний аспект досить добре прослідковується за середньою величиною інгібування росту фітопатогенних грибів (рис. 4.7).

Проведений SAR-аналіз показав, що здатність до інгібування грибів знижується у ряду циклопропан-(**3.2-3.4**, **3.11**), циклобутан-(**3.14**, **3.16**, **3.18**) та циклопентан-(**3.20-3.22**, **3.25**)-карбоксамідів. Суттєво на фунгіцидну активність також впливає і арилтіоуреїдний фрагмент. Так, у даному випадку активність знижується у ряду від 4-метилфеніл-(**3.4**, **3.16**, **3.22**), 3-метилфеніл- (**3.3**, **3.21**), 2-метилфеніл- (**3.2**, **3.20**) до 2-метоксифеніл-(**3.11**, **3.18**, **3.25**) тіоуреїди.

Серед дизаміщених тіосемикарбазидів, сполуки **5.1**, **6.1**, **6.5**, **7.1**, **9.5** та **10.3** також виявились ефективними фунгіцидами щодо більшості штамів фітопатогенних грибів (табл. 4.10). Проте, більш висока інгібуюча здатність щодо грибів характерна саме для сполук **6.1**, **6.5** та **7.1** (середня величина інгібування 68,5%, 66,5% та 79,9% відповідно). Необхідно відміти, що ефективність сполуки **7.1** подібна до Ципроконазолу (рис. 4.7). З іншого боку, сполука **7.1** має більш широкий спектр дії, а саме інгібує ріст *Mucor indicus* (MI) та *Penicillium digitatum* (PD), що не характерно для референс-препаратів. Інші сполуки (**7.7**, **9.1**, **10.1**) із зазначеного класу похідних виявились малоактивними або практично не активними.

Таблиця 4.10

Величина інгібування росту (%) фітопатогенних грибів* синтезованими сполуками у концентрації 50 мкг/мл

№ сполук	AA	AN	BC	CH	FE	FF	FG	FO	P GI-1	P3	P4	MI	PD	VL
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3.2	63.9	41.2	76.9	100.0	82.0	47.4	34.5	59.5	56.8	33.7	43.1	29.1	32.2	54.9
3.3	84.0	-0.1	93.3	68.7	99.6	73.9	72.7	28.8	23.8	58.8	68.2	10.1	80.1	82.4
3.4	95.9	42.0	42.4	60.7	100.0	78.7	81.6	58.8	44.2	58.8	69.0	94.5	100.7	100.0
3.11	66.7	-4.8	34.5	47.2	51.2	51.4	22.5	63.3	41.6	25.1	43.1	37.1	6.0	47.1
3.14	76.7	105.8	43.1	106.0	35.3	44.2	30.7	104.8	105.0	36.1	41.6	64.0	43.4	54.9
3.16	74.9	-2.4	9.4	100.0	98.9	45.0	39.0	34.5	29.0	47.1	56.5	49.5	22.5	70.6
3.18	71.2	16.3	18.0	70.2	14.1	34.5	13.5	61.4	49.5	24.3	24.3	16.0	3.0	39.2
3.20	70.3	-8.6	10.2	18.7	20.5	24.1	13.5	25.6	2.0	11.0	10.2	-5.1	0.0	35.3
3.21	91.3	-7.1	64.3	49.6	94.7	62.7	62.9	34.5	41.6	40.8	53.3	8.8	80.9	58.8
3.22	78.5	-2.4	29.8	34.5	67.1	34.5	28.5	39.0	7.9	29.0	35.3	61.1	13.5	51.0
3.25	12.8	19.4	15.7	48.8	2.8	13.7	9.0	62.6	45.5	11.8	13.3	-3.6	0.0	23.5
5.1	28.1	19.7	-1.5	100	0	51.0	91.9	31.8	63.2	54.1	53.6	2.0	14.8	64.3
6.1	79.6	68.2	30.2	100	0	100	93.6	93.9	85.9	89.0	79.0	0	39.7	100
6.5	100	66.4	-8.0	100	22.2	100	94.3	100	92.1	78.8	84.5	0	0	100

Продовж. табл. 4.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
7.1	91.4	67.3	76.4	100	28.3	100	100	97.6	89.3	89.0	94.8	28.3	55.9	100
7.7	-11.8	-1.8	-8.0	3.1	0	2.4	0	0.8	-2.1	7.8	13.1	0	0	-7.1
9.1	18.7	-11.1	-8.0	-5.2	0	1.6	1.3	4.1	-2.1	7.4	16.5	0	0	-2.4
9.5	55.4	29.8	-8.0	75.6	0	55.8	63.3	58.0	65.3	64.6	48.8	61.3	0	11.9
10.1	-15.4	-2.7	-8.0	-17.6	0	1.6	0.7	0.8	0.7	0.7	10.3	0	0	-11.9
10.3	23.5	3.6	-7.3	100	0	30.3	100	5.7	20.6	25.6	40.5	0	0	97.6
Гімексазол	95.8	17.0	95.6	32.9	62.0	85.7	34.4	41.6	51.5	33.2	30.4	0	0	100
Ципроконазол	100	100	100	100	100	100	85.4	80.5	79.9	81.6	100	-8.0	0.0	100

Примітки: * – С – концентрація; *# – штами: *A. alternata* (AA), *A. niger* (AN), *C. higginsianum* (CH), *F. equiseti* (FE), *F. fujikuroi* (FF), *P. infestans* (PG), *F. oxysporum* (FO), *P. infestans* GL-1 01/14 дикий штам (P GL-1), p-3 (PI p-3), p-4 (PI p-4), *M. indicus* (MI), *P. digitatum* (PD), *V. lecanii* (VL).

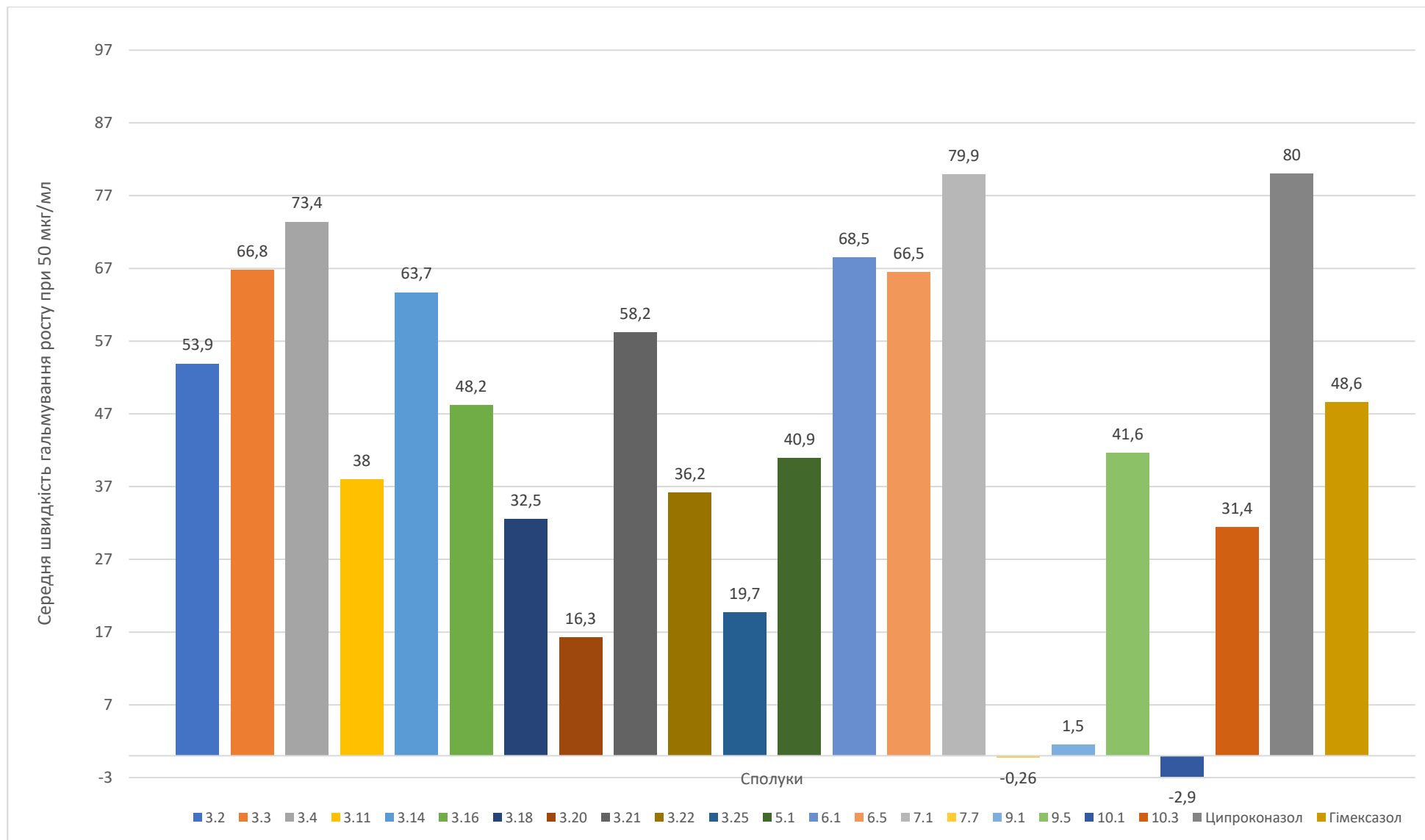


Рис. 4.7. Середня величина інгібування росту (%) фітопатогенних грибів синтезованими сполуками при 50 мкг/мл

В даному випадку, також прослідковується певна залежність «структура-активність». З врахуванням того, що для досліджень були відібрані похідні циклопропанкарбоненової кислоти, здатність до інгібування грибів цілком залежить від гідразидного фрагменту у молекулі. Так, більш високу фунгіцидну дію проявили сполуки, які у своїй структурі містять фенілокси-(тіо-)ацетил- (**6.1**, **6.5**) та бензоїл- (**7.1**) гідразидний фрагменти. Будь яка, зміна замісника на циклопропанкарбонільний (**5.1**), 2-амінобензоїльний (**7.7**) або карбамідний (**10.1**) або карботіоамідний (**10.3**) приводить до значної втрати активності.

Враховуючи високу інгібуючу здатність та більш широкий спектр фунгіцидної дії сполук **3.4**, **3.14**, **6.1**, **6.5** та **7.1** щодо фітопатогенних грибів, дослідження також проведено у діапазоні менших концентрацій (табл. 4.11) [217, 218]. Встановлено, що сполука **7.1** у концентрації 10 мкг/мл виявила фунгіцидну дію до штамів *A. alternata* (56,1% інгібування), *C. higginsianum* (93,3%), *F. fujikuroi* (83,5%), *F. oxysporum* (82,1%), *P. infestans* GL-1 (52,6%), *P. digitatum* (90,0%), *P. infestans* p-3 (55,0%) та *V. lecanii* (39,2%) і, що важливо, перевищує фунгіцидну дію Ципроконазолу. Дещо нижчу, але подібну за спектром дії фунгіцидну активність проявляє і сполука **6.1**.

Розробка нових хімічних речовин з метою їх широкого використання в сільському господарстві або промислових цілях вимагає ретельної оцінки токсикологічних та екологічних ризиків. Для 20 досліджуваних сполук оцінена генна токсичність за допомогою тесту зворотної мутагенності *Salmonella* (табл. 4.12) [217, 218]. Можна припустити, що сполуки є не токсичними, якщо їх індекс мутагенності (Мі) не перевищує 2. Жодна із протестованих сполук не показала мутагенної активності щодо *Salmonella* TA 98 та *Salmonella* TA 100. Тим більш, що застосування метаболічної активації штамів екстрактом клітин печінки щурів (S9-суміш), підвищеного Мі не виявила (табл. 4.12).

Таблиця 4.11

Пригнічення росту (%) фітопатогенних грибів синтезованими сполуками у діапазоні концентрацій

№ сполук	С, мкг/мл	Штами фітопатогенних грибів*											
		AA	AN	CH	FE	FF	FO	P GI-1	PD	FG	PI p-3	PI p-4	VL
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3.4	25.0	34.2	–	–	4.2	7.9	–	–	0.0	–	–	–	–
	12.5	8.0	–	–	0.0	0.7	–	–	-1.4	–	–	–	–
	6.25	1.5	–	–	1.4	2.2	–	–	0.0	–	–	–	–
3.14	25.0	13.3	-9.8	10.1	–	–	2.3	5.5	–	–	–	–	–
	12.5	-4.4	-19.5	12.1	–	–	-1.5	-4.0	–	–	–	–	–
	6.25	-3.0	-17.7	32.3	–	–	-1.5	-9.5	–	–	–	–	–
6.1	25	76.8	–	93.6	–	77.4	83.8	81.0		91.0	67.4	15.4	74.4
	10	36.5	–	79.8	–	42.1	42.1	38.6		41.9	38.5	–	–
	5	–	–	64.7	–	–	–	–	–	–	–	–	–
6.5	25	56.1	–	85.7	–	78.9	49.8	71.4	–	32.3	50.9	75.6	61.0
	10	31.6	–	90.1	–	44.2	–	–	–	–	46.7	72.3	–
	5	–	–	57.7	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7.1	25	75.8	–	92.6	–	94.6	88.3	90.0	–	92.4	67.4	61.8	100
	10	56.1	–	93.3	–	83.5	82.1	52.6	–	90.0	55.0	–	39.2
	5	–	–	78.6	–	21.2	8.8	–	–	86.2	–	–	

Продовж. табл. 4.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
7.1	1	–	–	17.9	–	–	–	–	–	56.1	–	–	
	0.05	–	–	-12.9	–	–	–	–	–	0.8	–	–	
	0.001	–	–	17.9	–	–	–	–	–	2.4	–	–	
Гімексазол	25	84.5	–	8.0	–	15.4	7.9	6.3	–	2.1	30.7	7.7	72.2
	10	80.7	–	1.6	–	6.3	2.8	0	–	2.1	6.2	2.8	68.0
	5	–	–	5.0	–	4.2	-21.4		–	-4.0			
	1	–	–	7.0	–	-8.5	-95.6		–	-2.4			
	0.05	–	–	15.9	–	-4.2			–	1.6			
	0.001	–	–	-2.0	–	-6.3			–	9.9			
Ципроконазол	25.0	70.1	20.2	6.1	71.8	85.2	42.5	37.9	-0.7	–	–	–	–
	12.5	34.9	-2.7	14.1	30.0	66.4	35.5	20.6	-1.4	–	–	–	–
	6.25	28.8	-11.6	-2.0	29.3	65.0	19.3	26.1	0.7	–	–	–	–

Примітки: * – штами: *A. alternata* (AA), *A. niger* (AN), *C. higginsianum* (CH), *F. equiseti* (FE), *F. fujikuroi* (FF), *F. oxysporum* (FO), *P. infestans* дикий штам (PGI-1), *P. digitatum* (PD), *P. infestans* (PG), *P. infestans* p-3 (PI p-3) і *P. infestans* p-4 (PI p-4), *V. lecanii* (VL).

Таблиця 4.12

Розрахункові показники мутагенності (M_i) ревертантів у присутності синтезованих та референс-речовин (у ДМСО) після триразових експериментів

Поз. контроль/ сполуки	Доза, мкг	ТА 98		ТА 100	
			метаболічна активація (S9)		метаболічна активація (S9)
1	2	3	4	5	6
MMS ^a	1	–	–	6.22	3.3
2-NF ^b	10	55.6	17.0	–	–
2-AF ^c	10	1.56	27.78	1.01	4.58
3.2	50	1.1	0.7	1.1	1.0
3.3	50	1.2	0.7	1.0	0.9
3.4	50	0.9	0.6	0.9	1.0
3.11	50	0.9	0.7	1.1	1.0
3.14	50	1.0	0.8	1.1	1.0
3.16	50	1.0	1.0	1.0	1.1
3.18	50	0.6	0.7	1.1	0.9
3.20	50	1.1	0.7	1.0	1.0
3.21	50	0.9	0.7	0.8	0.9
3.22	50	0.9	0.9	1.1	1.1

Продовж. табл. 4.12

1	2	3	4	5	6
3.25	50	1.3	0.8	1.0	1.0
5.1	50	0.84	1.12	1.36	0.90
	500	нр ^d	нр	нр	нр
6.1	50	0.60	0.95	1.81	0.82
	500	0.02	0.05	нр	нр
6.5	50	0.57	0.66	1.58	0.84
	500	нр	нр	нр	нр
7.1	50	0.66	0.52	1.39	0.67
	500	нр	нр	нр	нр
7.7	50	0.66	0.75	1.37	0.94
	500	нр	0.13	нр	нр
9.1	50	0.73	1.12	1.64	0.96
	500	0.55	0.52	0.63	0.42
9.5	50	0.76	1.07	1.58	0.78
	500	0.06	нр	нр	нр
10.1	50	0.60	0.55	1.82	0.76
	500	0.73	0.88	1.17	0.69

10.3	50	0.60	0.81	0.95	0.74
	500	0.60	0.68	1.84	1.00

Примітки: MMS^a - метилметансульфонат, 2-NF^b – 2-нітрофлуорен, 2-AF^c - 2-амінофлуорен, ^dнр – немає росту.

Отже, на основі молекулярного докінгу до основних протигрибкових біомішених та традиційного мікробіологічного скринінгу розроблена стратегія пошуку фунгіцидних засобів. Виявлено перспективну сполуку, а саме *N*-(2-бензоїлгідрозин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамід (**7.1**), яка не виявляє генної токсичності та у концентрації 10 мкг/мл перевищує фунгіцидну дію Ципроконазолу.

4.5 Скринінгові дослідження рістрегуляторної активності синтезованих сполук

Проблема забезпечення зростаючого населення Землі продуктами харчування стає все більш актуальною та знаходить тимчасове вирішення у постійному зростанні площ для ведення сільського господарства та підвищення врожайності, у тому числі і за рахунок застосування різноманітних агрохімічних засобів. Підвищення врожайності з мінімальним негативним впливом на оточуюче середовище та споживачів продукції можливо тільки при виваженому комплексному застосуванні засобів агрохімії. Важливо навчитись одночасному забезпеченню живлення рослинних організмів, їх захисту від хвороб та шкідників та впливу на розвиток рослинного організму упродовж вегетації. Зазначене обумовлює актуальність досліджень спрямованих на розробку засобів агрохімії, що мають комплексну дію, адже це дозволить знизити загальний негативний вплив на оточуюче середовище та на здоров'я людей та тварин.

Розповсюдженими регуляторами росту рослин є ауксини, гібереліни, цитокініни, брасиностероїди тощо [219-221]. Окрім фітогормонів у рослинах утворюються також вторинні продукти обміну, які також є регуляторами росту (флавоноїди, амінокислоти, ліпіди, карбонові кислоти, алкалоїди, ненасичені лактони, терпеноїди тощо) [222]. Проте, аспект застосування речовин з безпосередньою гормональною активністю, швидше за все, поступиться місцем використанню хімічних речовин. Останні повинні модифікувати метаболізм або транспорт рослинних гормонів [223]. Цей підхід має перевагу, так як сприяє підвищенню врожайності, а синтетичні регулятори росту є більш метаболічно

стабільними та дешевшими, ніж ті, що мають пряму гормональну активність. Серед синтетичних регуляторів росту на сьогодні виділяють аналоги ауксинів та цитокінінів; антиауксини і цитокінінові антагоністи; інгібітори транспорту ауксинів і біосинтезу гіберелінів; речовини, що виділяють етилен або сприяють його біосинтезу у рослинах [221]. Практичне значення серед синтетичних регуляторів росту рослин мають арил- і арилоксіаліфатичні кислоти, онієві солі, гетероциклічні сполуки тощо. Так, для поліпшення розвитку рослин використовують 3-індолілмасляну, 3-індоліл- і α -нафтилоцтову кислоти, хлормекват, мепикват, *N*-оксид 2,6-диметилпіридину, диметилсульфоксид тощо. Для затримки росту використовують онієві сполуки (хлормекватхлорид, бромхолінбромид, йодхолінйодид та ін.), гідразиди малеїнової та бурштинової кислот, похідні 1,2,4-триазолу (паклобутразол, уніконазол тощо), етиленпродуценти (декстрел, етрел, гідрел, дигідрелт та інші), дихлорізобутирати (дихлорізобутират натрію) тощо. Слід зазначити, що зазначені ретарданти не є універсальними, не всі вони здатні пригнічувати всі форми процесів росту (наприклад, вкорінення живців та викривлення колеоптиля), не проявляють сильної дії у порівнянні з фітогормонами, є токсичними, складно метаболізуються та накопичуються у рослинах. Отже, великий теоретичний та практичний інтерес представляє розробка нових ефективних екологічно безпечних регуляторів росту рослин, створених на основі низькомолекулярних сполук. Важливим аспектом також є, а саме, одночасний прояв як фунгіцидної, так і рістрегулюючої дії.

Отже, метою дослідження є пошук високоактивних регуляторів росту з комбінованою дією, серед дизаміщених тіосечовин та тіосемикарбазидів.

Аналіз результатів дослідження впливу синтезованих сполук на всхожість пшениці (сорт «Гром») показав (табл. 4.13), що всі сполуки за даним показником не поступають індоліл-3-оцтовій кислоті (гетероауксин). Винятком є сполуки **3.11**, **5.1** та **15.3**, які проявляють виражену гербіцидну дію щодо даної рослини.

Вплив синтезованих сполук на всхожість пшениці

№ сполук	Нормально пророслих, шт		Аномально проросли, шт	Не проросли, шт	Схожість, %	
	4 день	8 день			4 день	8 день
1	2	3	4	5	6	7
Контроль	190	190	2	8	95	95
ІОК*	192	192	0	8	96	96
3.2	187	189	2	9	93.5	94.5
3.3	192	193	3	4	96	96.5
3.4	188	188	2	10	94	94
3.11	178	179	3	18	89	89.5
3.19	188	188	5	7	94	94
3.20	188	190	0	10	94	95
3.21	194	194	0	6	97	97
3.22	184	187	0	13	92	93.5
3.24	195	195	1	4	97.5	97.5
3.25	195	195	1	4	97.5	97.5
4.1	190	190	2	8	95	95
4.2	190	191	1	8	95	95.5

Продовж. табл. 4.13

1	2	3	4	5	6	7
4.3	189	193	2	5	94.5	96.5
4.4	188	188	3	9	94	94
4.5	189	189	0	11	94.5	94.5
4.6	195	195	2	3	97.5	97.5
4.7	186	186	0	14	93	93
4.9	187	188	1	11	93.5	94
4.12	183	184	1	15	91.5	92
4.13	190	190	0	10	95	95
4.14	186	186	0	14	93	93
5.1	145	166	10	24	72.5	83
6.1	192	193	1	6	96	96.5
6.5	193	193	0	7	96.5	96.5
7.1	190	191	1	8	95	95.5
7.2	182	185	3	12	91	92.5
7.7	186	186	3	11	93	93
7.8	194	194	0	6	97	97
7.9	191	192	3	5	95.5	96

Продовж. табл. 4.13

1	2	3	4	5	6	7
7.3	186	189	4	7	93	94.5
9.1	190	190	1	9	95	95
9.2	188	188	1	11	94	94
9.4	187	188	5	7	93.5	94
9.5	186	187	4	9	93	93.5
10.1	186	186	0	14	93	93
10.3	193	195	0	5	96.5	97.5
10.4	194	195	2	3	97	97.5
15.3	196	197	1	2	98	98.5

Примітка: * – індоліл-3-оцтова кислота (гетероауксин)

Таблиця 4.14

Вплив синтезованих сполук на показники росту пшениці

№ сполук	Загальна кількість коренів, шт	Загальна довжина коренів, мм	Загальна вага коренів, г
1	2	3	4
Контроль	30	298	0.102±0.008
ІОК*	41	351	0.125±0.004
3.2	37	350	0.110±0.004
3.3	36	464	0.121±0.007
3.4	32	390	0.122±0.004
3.11	33	347	0.111±0.006
3.19	30	379	0.128±0.007
3.20	27	378	0.127±0.005
3.21	31	323	0.118±0.006
3.22	37	409	0.122±0.004
3.24	34	428	0.125±0.008
3.25	32	376	0.125±0.005
4.1	30	421	0.118±0.004
4.2	38	387	0.136±0.004
4.3	33	325	0.115±0.005

Продовж. табл. 4.14

1	8	9	10
4.4	31	462	0.132±0.005
4.5	36	367	0.128±0.006
4.6	35	312	0.116±0.005
4.7	40	410	0.137±0.006
4.9	30	348	0.111±0.002
4.12	38	331	0.118±0.005
4.13	34	328	0.117±0.005
4.14	32	348	0,118±0,006
5.1	28	309	0.097±0.002
6.1	31	417	0.103±0.009
6.5	27	322	0.096±0.003
7.1	39	359	0.137±0.009
7.2	27	373	0.101±0.008
7.3	32	448	0.126±0.007
7.7	31	409	0.107±0.008
7.8	33	460	0.108±0.006
7.9	29	387	0.111±0.008

Продовж. табл. 4.14

1	2	3	4
9.1	29	334	0.113±0.008
9.2	32	400	0.103±0.003
9.4	30	418	0.128±0.01
9.5	33	462	0.093±0.005
10.1	33	420	0.103±0.008
10.3	31	397	0.11±0.009
10.4	26	384	0.121±0.006
15.3	26	305	0.111±0.007

Примітка: * – індоліл-3-оцтова кислота (гетероауксин)

Важливо, що за ауксинстимулюючою дією (кількість коренів) більшість досліджуваних сполук перевищує контроль, і тільки сполука **4.7** конкурує з гетероауксином. Крім того, сполуки стимулюють їх ріст (загальна довжина та вага коренів), перевищуючи показники ІОК на 0,3-48,5%. Цей показник також підтверджується загальною вагою коренів, і, що важливо, сполуки **4.2**, **4.4**, **4.7** та **7.2** також перевищують гетероауксин. Більше того, сполуки **4.2**, **4.4** та **4.7** з високою активністю росту містять фрагменти 2-аміно- та 4-амінобензойних кислот, які є попередниками для синтезу ауксинів та інших природних сполук [224, 225]. Проте, сполуки **3.11**, **4.6**, **5.1**, **6.5** та **15.3** пригнічують ріст кореневої системи у порівнянні з препаратом порівняння і, безперечно, проявляють гербіцидну активність. Провести кореляцію поміж фунгіцидною дією та рістстимулюючою активністю не вдалось, але сполуки **3.4**, **6.1** та **7.1** з високою інгібуючою дією щодо фітопатогенних грибів, проявляють значну рістстимулюючу активність.

4.6 Висновки

1. Розроблена та реалізована стратегія пошуку діуретиків серед *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів дозволила виявити ефективну сполуку **3.2**, яка за діуретичним ефектом конкурує з референс-препаратом «Гідрохлоротіазид», та згідно результатів молекулярного докінгу має подібний механізм дії (інгібітори карбоангідрази II). Виражений діуретичний ефект, імовірно, пов'язаний зі здатністю заміщених тіосечовин утворювати координаційні зв'язки з катіоном цинку в активному центрі СА II, а отримані результати підтверджують актуальність цілеспрямованого пошуку потенційних діуретиків серед цього класу сполук.

2. Запропонована стратегію пошуку нових протисудомних агентів на основі структурної модифікації діацилтіосемикарбазидів, яка включала в себе віртуальний мішень-орієнтований скринінг синтезованих сполук до активних центрів GABA_A-, GABA_T-рецепторів та NVSCs відомих протиепілептичних лікарських засобів, а за результатами біологічного скринінгу на моделі

пентилентетразольних судом виявлена сполука **9.3**, яка перевищує референс-препарат «Депакін».

3. Проведені дослідження сполуки **9.3** на моделі хронічних судом (пентилентетразольний кіндлінг) показали, що вона нормалізує функціонально-біохімічну систему NO, запобігає розвитку нітрозативного стресу при епілептогенезі і за ефектом не поступається відомому протисудомному засобу «Ламотриджину». Зазначене є вагомим аргументом та теоретичним підґрунтям щодо подальшого її вивчення на моделях нейродеструктивних патологій.

4. Проведені дослідження на антибактеріальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук, а саме *N*-(2-*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксамідів, як високоактивних протимікробних агентів щодо *St. aureus* та *P. aeruginosa* (МІК 3.125-25.0 мкг/мл) з ДГФР-інгібуючою дією, що обґрунтовує продовження системних досліджень у зазначеному напрямку.

5. На основі молекулярного докінгу та традиційного мікробіологічного скринінгу розроблена стратегія пошуку фунгіцидних засобів та виявлено ряд перспективних сполук, активність яких перевищує активність препаратів-порівняння «Ципроконазол» та «Гімексазол». Встановлено, що дизаміщені тіосечовини та тіосемикарбазиди не є мутагенними і можуть знайти застосування як ефективні рістрегулятори з фунгіцидною дією.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Розроблено препаративні методи синтезу і одержано 100 (85 нових) *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів та гетероциклічних систем на їх основі, встановлена будова, вивчені фізико-хімічні властивості та біологічна активність. За результатами молекулярного моделювання, вивчення біологічної активності *in vitro* та *in vivo* та аналізу кореляції взаємозв'язку «структура – активність» виявлено ряд ефективних сполук з високою діуретичною, протисудомною, антимікробною та фунгіцидною дією для подальших поглиблених досліджень. Показана перспективність застосування зазначених похідних як ефективних ріст-регуляторів з фунгіцидною дією.

1. Обґрунтований та опрацьований однореакторний синтез нових *N*-циклоалкілкарбоніл-*N'*-арилтіосечовин послідовним додаванням еквімолекулярних кількостей тіоціанату амонію та *N*-нуклеофілів (заміщені аніліни, аміноарил(бензил-)карбонові кислоти, 4-амінобензенсульфо кислота та її амід) до циклоалканкарбоніл хлоридів. Показано особливість взаємодії циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів з моно- та ди-нуклеофілами.

2. Розроблені препаративні методи синтезу *N*-[2-(циклоалкіл-(феноксо(фенілтіо-)ацетил-, ароїл-, гетароїл-)гідразин-1-карбонотіол)]циклоалкілкарбоксаміди шляхом реакції нуклеофільного приєднання гідразин гідрату та його функціональних похідних (гідразиди, тіосемикарбазиди) до циклоалканкарбоніл ізотіоціанатів і з'ясовані фактори, що впливають на дану реакцію.

3. Показана перспективність та можливість застосування *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів для синтезу ряду азолів, а саме 5-*R*-1,3,4-тіадіазол-2-амінів, 4-циклоалканкарбоніл-3-*R*-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіонів, 5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів, *N*-(4-оксо-3-*R*-тіазолідин-2-іліден)циклоалканкарбоксамідів та 5-бензиліденових похідних.

4. Вперше досліджені спектральні характеристики (ІЧ-, ¹H та ¹³C ЯМР-спектри) та встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів у *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів.

5. Впроваджена стратегія пошуку діуретиків серед *N*-(*R*-карбамотіол)циклоалкілкарбоксамідів дозволила виявити ефективну сполуку **3.2**, яка за діуретичним ефектом конкурує з референс-препаратом «Гідрохлоротіазид» та згідно результатів молекулярного докінгу має подібний механізм дії (інгібітори карбоангідази II).

6. Запропонований підхід до пошуку нових протисудомних агентів на основі структурної модифікації діацилтіосемикарбазидів, який включав в себе віртуальний мішень-орієнтований скринінг синтезованих сполук до активних центрів GABA_A-, GABA_T-рецепторів та NVSCs-мішені відомих протиепілептичних лікарських засобів та подібну до вальпроатів оптимізацію молекули, а за результатами біологічного скринінгу на моделі пентилентетразольних судом виявлена сполука **9.3**, яка перевищує референс-препарат «Депакін».

7. Встановлено, що сполука **9.3** на моделі хронічних судом (пентилентетразольний кіндлінг) нормалізує функціонально-біохімічну систему NO, при цьому запобігаючи розвитку нітрозативного стресу при епілептогенезі. За протисудомним ефектом сполука **9.3** не поступається відомому лікарському засобу «Ламотриджину», що є вагомим аргументом та теоретичним підґрунтям щодо подальшого її вивчення на інших моделях нейродеструктивних патологій.

8. Встановлено, що *N*-(2-*R*-гідразин-1-карбонотіол)циклоалканкарбоксаміди, є високоактивні протимікробні агенти щодо *St. aureus* та *P. aeruginosa* (МІК 3.125-25.0 мкг/мл) з ДГФР-інгібуючою дією, що обґрунтовує продовження системних досліджень у наведеному напрямку.

9. На основі молекулярного докінгу та традиційного мікробіологічного скринінгу розроблена стратегія пошуку фунгіцидних засобів та виявлено ряд перспективних сполук, активність яких перевищує активність препаратів-порівняння «Ципроконазол» та «Гімексазол». Встановлено, що дизаміщені тіосечовини та тіосемикарбазиди не є мутагенними і можуть знайти застосування як ефективні рістрегулятори з фунгіцидною дією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mukerjee A. K., Ashare R. (1991). Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles. *Chem. Rev.* 91(1): 1-24. Doi: 10.1021/cr00001a001.]
2. Trofimov B. A. (1999). Reactions of unsaturated carbanions with isothiocyanates: a new avenue to fundamental heterocycles. *J. Heterocycl. Chem.* 36, 1469. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570360609>.
3. Brandsma L., Nedolya N. A., Tarasova O. A., Trofimov B. A. (2000). Synthesis of hetrocyclic compounds from matalleted unsaturated compounds and isothiocyanates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 36 (11), pp 1241-1260
4. Sommen G. (2004). Phenyl isothiocyanate: a very useful reagent in heterocyclic synthesis. *Synlett.* 7: 1323. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-825608>.
5. Hendan M.M., Fahmy A.F., Ali N.F., Hegazi E., Abd-Elhaleem A. (2008). Synthesis of Some New Heterocycles Derived from Phenylacetyl Isothiocyanate. *Chinese Journal of Chemistry*, 26(2), 388-391. doi:10.1002/cjoc.200890074
6. Furin G.G., Zhuzhgov E.L. (2002). Synthesis of Sulfur-containing Heterocyclic Compounds Based on Isothiocyanate Derivatives of Perfluoroolefins. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38, 129-150. doi:10.1023/A:1015320822860.
7. Metwally M. A., Bondock S., El-Azap, H., Kandeel E.-E. M. (2011). Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. *Journal of Sulfur Chemistry*, 32(5), 489-519. doi:10.1080/17415993.2011.601869.
8. Han S.Y., Lee J.W., Kim H.-J., Kim Y.-J., Lee S.W., Gyoung Y. S. (2012). A Facile One-Pot Synthesis of 1-Substituted Tetrazole-5-thiones and 1-Substituted 5-Alkyl(aryl)sulfanyltetrazoles from Organic Isothiocyanates. *Bull. Korean Chem. Soc.* 33(1): 55-59. Doi: 10.5012/bkcs.2012.33.1.55
9. Shakeel A., Altaf A. A., Qureshi A.M., Badshah A. (2016). Thiourea Derivatives in Drug Design and Medicinal Chemistry: A Short Review. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 2(1): 10-20. doi: 10.11648/j.jddmc.20160201.12]

10. Frankowski S., Gajda T., Albrecht Ł. (2018). Isothiocyanate Strategy for the Synthesis of Quaternary α -Amino Acids Bearing a Spirocyclic Ring System. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(9): 1822-1832. doi:10.1002/adsc.201701642.
11. Pingaew R., Sinthupoom N., Mandi P., Prachayasittikul V., Cherdtrakulkiat R., Prachayasittikul S., Prachayasittikul V. (2017). Synthesis, biological evaluation and in silico study of bis-thiourea derivatives as anticancer, antimalarial and antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 26(12): 3136-3148. doi:10.1007/s00044-017-2008-5.
12. Alneyadi S.S. (2018). Rhodanine as a Scaffold: A Short Review on Its Synthesis and Anti-Diabetic Activities. *Heterocycles*, 96(5):803-838. DOI: 10.3987/REV-17-878.
13. Ismail M. F., Elsayed G. A. (2018). Dodecanoyl isothiocyanate and N'-(2-cyanoacetyl) dodecanehydrazide as precursors for the synthesis of different heterocyclic compounds with interesting antioxidant and antitumor activity. *Synthetic Communications*, 48(8): 892-905. doi:10.1080/00397911.2018.1428345.
14. Sajadikhah S.S., Jazinizadeh E. (2018). Recent applications of isothiocyanates in thiophene synthesis (microreview). *Chem Heterocycl Comp*, 54, 1020-1022. Doi:10.1007/s10593-018-2384-x.
15. Gazieva G. A., Kravchenko A. N. (2012). Thiosemicarbazides in the synthesis of five- and six-membered heterocyclic compounds. *Russian Chemical Reviews*, 81(6), 494-523. doi:10.1070/rc2012v081n06abeh004235.
16. Barbosa G. A. D., de Aguiar A. P. (2019). Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological Activities: A Review. *Rev. Virtual Quim.*, 11 (3). <http://rvq.s bq.org.br>.
17. Kala C., Ali S.S., Ahmad N., Gilani S.J., Khan N.A. (2018). Isothiocyanates: a Review. *Research Journal of Pharmacognosy (RJP)*, 5(2): 71-89. DOI: 10.22127/RJP.2018.58511.

18. Singh S. V., Singh K. (2012). Cancer chemoprevention with dietary isothiocyanates mature for clinical translational research. *Carcinogenesis*. 33: 1833. doi: 10.1093/carcin/bgs216.
19. Fimognari C., Nüsse M., Cesari R. et al (2002). Growth inhibition, cell-cycle arrest and apoptosis in human T-cell leukemia by the isothiocyanates sulforaphane. *Carcinogenesis*, 23: 581. doi: 10.1093/carcin/23.4.581.
20. Dufour V., Stahl M., Baysse C. (2015). The antibacterial properties of isothiocyanates. *Microbiology*, 161(2), 229-243. doi:10.1099/mic.0.082362-0.
21. Mohapatra R. K., Das P. K., Pradhan M. K., El-Ajaily M. M., Das D., Salem H. F., E-Zahan M. K. (2019). Recent Advances in Urea- and Thiourea-Based Metal Complexes: Biological, Sensor, Optical, and Corrosion Inhibition Studies. *Comments on Inorganic Chemistry*, 1-61. doi:10.1080/02603594.2019.1594204.
22. Pluta T., Sadlej A.J. (2001). Electric properties of urea and thiourea. *Journal of Chemical Physics*, 114(1): 136. doi:10.1063/1.1328398
23. Loto R.T., Loto C.A., Popoola A.P.I. (2012). Corrosion inhibition of thiourea and thiadiazole derivatives: A Review. *J. Mater. Environ. Sci*, 3(5): 885-894.
24. Vonlanthen M., Connelly C.M., Deiters A., Linden A., Finney N.S. (2014). Thiourea-Based Fluorescent Chemosensors for Aqueous Metal Ion Detection and Cellular Imaging. *J. Org. Chem.*, 79(13): 6054-6060. Doi: 10.1021/jo500710g.
25. Yang Z., Li J., Shi L.-L., Chen J., Gong J. (2014). Thioureas as Ligands in Organometallic Reactions. *Synthesis*, 46(15), 2007-2023. doi:10.1055/s-0034-1378209.
26. Hashem H. E., Amr A. E.-G. E., Nossier E. S., Elsayed E. A., Azmy E. M. (2020). Synthesis, Antimicrobial Activity and Molecular Docking of Novel Thiourea Derivatives Tagged with Thiadiazole, Imidazole and Triazine Moieties as Potential DNA Gyrase and Topoisomerase IV Inhibitors. *Molecules*, 25(12): 2766. doi:10.3390/molecules25122766.

27. Goncalves I.L., de Azambuja G.O., Kawano D.F., Eifler-Lima V.L. (2018). Thioureas as Building Blocks for the Generation of Heterocycles and Compounds with Pharmacological Activity: An Overview. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 15(1): 28-35. DOI: 10.2174/1570193X14666170518125219.
28. D'Cruz O.J., Venkatachalam T.K., Uckun F.M. (2000). Novel Thiourea Compounds as Dual-Function Microbicides. *Biology of Reproduction*, 63(1): 196-205. Doi: 10.1095/biolreprod63.1.196.
29. Acharya P. T., Bhavsar Z. A., Jethava D. J., Patel D. B., Patel H. D. (2020). A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances. *Journal of Molecular Structure*, 129268. doi:10.1016/j.molstruc.2020.129268.
30. Arora S., Agarwal S., Singhal S. (2014). Anticancer activities of thiosemicarbazides/ thiosemicarbazones: A review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(9): 34-41. <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/1837>.
31. Moharana A.K., Dash R.N., Subudhi B. B. (2020). Thiosemicarbazides: Updates on Antivirals Strategy. *Mini Rev Med Chem*, 20(20): 2135-2152. doi: 10.2174/1389557520666200818212408
32. Peng X.-M., Cai G.-X., Zhou C.-H. (2013). Recent developments in azole compounds as antibacterial and antifungal agents. *Curr Top Med Chem*, 13(16):1963-2010. doi: 10.2174/15680266113139990125.
33. Bedane K.G., Singh G.S. (2015). Reactivity and diverse synthetic applications of acyl isothiocyanates. *ARKIVOC*, vi: 206-245. DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.052>.
34. Saeed A., Mustafa M. N., Zain-ul-Abideen M., Shabir G., Erben M. F., Flörke U. (2018). Current developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted)thioureas: advances Continue. *Journal of Sulfur Chemistry*, 1-39. doi:10.1080/17415993.2018.1551488.

35. Zhong B., Al-Awar R. S., Shih C. et al (2006). Novel route to the synthesis of 4-quinolyl isothiocyanates. *Tetrahedron*, 47, 2161. Doi:10.1016/j.tetlet.2006.01.119.
36. Beauchemin A., Vincent-Rocan J.-F. (2016). N-Isocyanates, N-Isothiocyanates and Their Masked/Blocked Derivatives: Synthesis and Reactivity. *Synthesis*, 48(21), 3625-3645. doi:10.1055/s-0036-1588066.
37. Entezari N., Akhlaghinia B., Rouhi-Saadabad H. (2014). Direct and Facile Synthesis of Acyl Isothiocyanates from Carboxylic Acids Using Trichloroisocyanuric Acid/Triphenylphosphine System. *Croatica Chemica Acta*, 87(3), 201-206. doi:10.5562/cca2381.
38. Abdel Hamid A. M. (2019). Addition-cyclization reactions of furan-2-carbonyl isothiocyanate with nitrogen nucleophiles as a synthetic route to novel azines and azoles of potential biological activity. *Journal of the Iranian Chemical Society*.doi:10.1007/s13738-019-01659-6.
39. Palsuledesai C.C., Murru S., Sahoo S. K., Patel B. K. (2009). Acyl-isothiocyanates as Efficient Thiocyanate Transfer Reagents. *Organic Letters*, 11(15), 3382–3385. doi:10.1021/ol901561j.
40. Rao, X.-P., Wu, Y., Song, Z.-Q., Shang, S.-B., & Wang, Z.-D. (2010). Synthesis and antitumor activities of unsymmetrically disubstituted acylthioureas fused with hydrophenanthrene structure. *Medicinal Chemistry Research*, 20(3), 333–338. doi:10.1007/s00044-010-9303-8.
41. Koca İ., Özgür A., Coşkun K. A., Tutar Y. (2013). Synthesis and anticancer activity of acyl thioureas bearing pyrazole moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(13), 3859–3865. doi:10.1016/j.bmc.2013.04.021.
42. Koca İ., Özgür A., Er M., Gümüş M. [et al] (2016). Design and synthesis of pyrimidinyl acyl thioureas as novel Hsp90 inhibitors in invasive ductal breast cancer and its bone metastasis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 122, 280-290. doi:10.1016/j.ejmech.2016.06.032
43. Rauf M. K., Zaib S., Talib A., Ebihara M., Badshah A., Bolte M., Iqbal J. (2016). Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological evaluation and

- in silico docking studies of N,N'-disubstituted thioureas derived from 3-chlorobenzoic acid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(18), 4452–4463. doi:10.1016/j.bmc.2016.07.042.
44. Duraid H. Al-Amily, Mohammed Hassan (2019). Design, Synthesis, and Docking Study of Acyl Thiourea Derivatives as Possible Histone Deacetylase Inhibitors with a Novel Zinc Binding Group. *Scientia Pharmaceutica*, 87(4), 28. doi:10.3390/scipharm87040028.
45. Burgeson J. R., Moore A. L., Boutilier J. K., Cerruti N. R., Gharaibeh D. N., Lovejoy C. E., Dai D. (2012). SAR analysis of a series of acylthiourea derivatives possessing broad-spectrum antiviral activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(13), 4263–4272. doi:10.1016/j.bmcl.2012.05.035.
46. Saeed A., Shakil Shah M., Ali Larik F., Ullah Khan S., Ali Channar P., Flörke U., Iqbal J. (2017). Synthesis, computational studies and biological evaluation of new 1-acetyl-3-aryl thiourea derivatives as potent cholinesterase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 26(8), 1635–1646. doi:10.1007/s00044-017-1829-6.
47. Larik F. A., Saeed A., Faisal M., Channar P. A., Azam S. S., Ismail H., Mirza B. (2018). Synthesis, molecular docking and comparative efficacy of various alkyl/aryl thioureas as antibacterial, antifungal and α -amylase inhibitors. *Computational Biology and Chemistry*. doi:10.1016/j.compbiolchem.2018.10.007
48. Mohamed S. A. El-Gaby, Modather F. Hussein, Mohamed I. Hassan, Ahmed M. Ali, Yaseen A. M. M. Elshaier, Ahmed S. Gebril, Faraghally A. Faraghally. (2018). New sulfonamide hybrids: synthesis, in vitro antimicrobial activity and docking study of some novel sulfonamide derivatives bearing carbamate/acylthiourea scaffolds. *Mediterranean Journal of Chemistry*, 7(5), 370-385. DOI: <http://dx.doi.org/10.13171/mjc751912111445mh>.
49. Dobrikov G. M., Valcheva V., Nikolova Y., Ugrinova I., Pasheva E., Dimitrov V. (2013). Efficient synthesis of new (R)-2-amino-1-butanol derived ureas,

- thioureas and acylthioureas and in vitro evaluation of their antimycobacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 468-473. doi:10.1016/j.ejmech.2013.02.034.
50. Abd Halim A. N., Ngaini Z. (2017). Synthesis and characterization of halogenated bis(acylthiourea) derivatives and their antibacterial activities. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192(9), 1012-1017. doi:10.1080/10426507.2017.1315421.
 51. Khairul M. W., Ariffin A., Ismail N., Daud, A. (2016). Synthesis, Spectroscopic Studies, and Biological Activities of Acylthiourea Derivatives as Potential Anti-Bacteria Agents. *EDUCATUM Journal of Science, Mathematics and Technology*, 3(1), 13-19.
 52. Pete U. D., Zade C. M., Bhosale J. D., Tupe S. G., Chaudhary P. M., Dikundwar A. G., Bendre, R. S. (2012). Hybrid molecules of carvacrol and benzoyl urea/thiourea with potential applications in agriculture and medicine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(17), 5550-5554. doi:10.1016/j.bmcl.2012.07.017
 53. Haribabu J., Subhashree G. R., Saranya S., Gomathi K., Karvembu R., Gayathri, D. (2015). Synthesis, crystal structure, and in vitro and in silico molecular docking of novel acyl thiourea derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1094, 281–291. doi:10.1016/j.molstruc.2015.03.035.
 54. Sajid-ur-Rehman, Saeed A., Saddique G., Ali Channar P., Ali Larik F., Abbas Q., Seo S.-Y. (2018). Synthesis of sulfadiazinyl acyl/aryl thiourea derivatives as calf intestinal alkaline phosphatase inhibitors, pharmacokinetic properties, lead optimization, Lineweaver-Burk plot evaluation and binding analysis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(12), 3707-3715. doi:10.1016/j.bmc.2018.06.002
 55. Li S., Li H., Cao X., Chen, C. (2013). Synthesis and Bio-Evaluation of Novel Salicylic Acid-Oriented Thiourea Derivatives with Potential Applications in Agriculture. *Letters in Drug Design & Discovery*, 11(1), 98-103. doi:10.2174/15701808113109990045

56. Banaei A., Shiran J. A., Saadat A., Ardabili F. F., McArdle P. (2015). One-pot and two-step synthesis of novel carbonylthioureas and dicarbonyldithioureas derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1099, 427-431. doi:10.1016/j.molstruc.2015.06.074
57. Zhang J.-F., Xu J.-Y., Wang B.-L., Li Y.-X., Xiong L.-X., Li Y.-Q., Li Z.-M. (2012). Synthesis and Insecticidal Activities of Novel Anthranilic Diamides Containing Acylthiourea and Acylurea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(31), 7565-7572. doi:10.1021/jf302446c.
58. Nitulescu G. M., Draghici C., Chifiriuc M. C., Marutescu L., Bleotu C., Missir A. V. (2010). Synthesis and antimicrobial screening of N-(1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-thiourea derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21(3), 308-314. doi:10.1007/s00044-010-9541-9
59. Min L.-J., Zhai Z.-W., Shi Y.-X., Han L., Tan C.-X., Weng J.-Q., Liu X.-H. (2019). Synthesis and biological activity of acyl thiourea containing difluoromethyl pyrazole motif. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 1–7. doi:10.1080/10426507.2019.1633530.
60. Naeem Mustafa M., Saeed A., Ali Channar P., Ali Larik F., Zain-ul Abideen M., Shabir G., Seo S.-Y. (2019). Synthesis, Molecular Docking and Kinetic Studies of Novel Quinolinylnyl Based Acyl Thioureas as Mushroom Tyrosinase Inhibitors and Free Radical Scavengers. *Bioorganic Chemistry*, 103063. doi:10.1016/j.bioorg.2019.103063
61. Tahir S., Badshah A., Hussain R. A., Tahir M. N., Tabassum S., Patujo J. A., Rauf M. K. (2015). DNA-binding studies and biological activities of new nitrosubstituted acyl thioureas. *Journal of Molecular Structure*, 1099, 215-225. doi:10.1016/j.molstruc.2015.06.024.
62. Lapasam A., Kollipara M. R. (2020). A survey of crystal structures and biological activities of platinum group metal complexes containing N-acylthiourea ligands. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 1-26. doi:10.1080/10426507.2020.1764956.

63. Plutín A. M., Mocelo R., Alvarez A., Ramos R. [et all] (2014). On the cytotoxic activity of Pd(II) complexes of N,N-disubstituted-N'-acyl thioureas. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 134, 76-82. doi:10.1016/j.jinorgbio.2014.01.022.
64. Correa R. S., Oliveira K. M., Pérez H., Plutín A. M. [et all] (2015). cis-bis(N-benzoyl-N',N'-dibenzylthioureido)platinum (II): Synthesis, molecular structure and its interaction with human and bovine serum albumin. *Arabian Journal of Chemistry*. doi:10.1016/j.arabjc.2015.10.006.
65. Correa R. S., de Oliveira K. M., Delolo F. G., Alvarez A., Mocelo R. [et all] (2015). Ru(II)-based complexes with N-(acyl)-N',N'-(disubstituted)thiourea ligands: Synthesis, characterization, BSA- and DNA-binding studies of new cytotoxic agents against lung and prostate tumour cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 150, 63-71. doi:10.1016/j.jinorgbio.2015.04.008.
66. Plutín A. M.; Mocelo R.; Alvarez, A.; Ramos, R.; Castellano, E. E. [et all] (2014). *J. Inorg. Biochem.*, 134, 76. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.022
67. Plutín A.M., Ramos R., Mocelo R., Alvarez A. [et all] (2020). Antitumor activity of Pd(II) complexes with N,S or O,S coordination modes of acylthiourea ligands. *Polyhedron*, 184: 114543. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114543>
68. Plutín A. M., Alvarez A., Mocelo R., Ramos R., Castellano E. E. [et all] (2016). Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of platinum(II)/ N,N-disubstituted-N'-acylthiourea complexes. *Inorganic Chemistry Communications*, 63, 74-80. doi:10.1016/j.inoche.2015.11.020
69. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes, Council of Europe, Strasbourg, 1986.
70. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003, 2(22): 108-109.
71. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // *Хим. фарм. журн.* – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
72. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных.

- Нефрология. 2009; 13(3): 52-62. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-3-52-62>.
73. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
 74. Лапач С. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
 75. Головенко М.А., Громов Л.О. Доклінічне вчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: Методичні рекомендації. Київ: ДП МОЗ України, 2003.
 76. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции. Чекман И.С., Беленичев И.Ф., Бухтиярова Н.В., Нагорная Е.А., Горчакова Н.А. Методические рекомендации ГП «Государственного экспертного центра МЗ Украины». - 2016.- 80с.
 77. Dhir A. (2012). Pentylentetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy. Current Protocols in Neuroscience. Chaped 9: Unit9.37. doi: 10.1002 / 0471142301.ns0937s58.
 78. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса:Атсропринт,- 1999.- 270с.
 79. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов. И.С.Чекман, Л.А.Громов, И.Ф.Беленичев. Метод.реком. Государственного Фармакологического Центра МОЗ Украины, Киев.-2010.-81с.
 80. Воронина Т. А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Воронина Т. А., Островская Р. У. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – [2-е изд.] – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – С. 308–320.

81. Тиол-дисульфидная система: роль в эндогенной цито- и органопротекции, пути фармакологической модуляции. Беленичев И.Ф., Фероз Шах., Чекман И.С., Нагорная Е.А., Горбачева С.В., Горчакова Н.А., Бухтиярова Н.В.- Киев: ТОВ "Видавництво "Юстон", 2020.-232 с.
82. Balouiri M., Sadiki M., Ibnsouda S.K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2): 71-79. Doi:10.1016/j.jpha.2015.11.005.
83. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - 9th Edition. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI M2-A9.
84. Tang R., Jin L., C. Mou, J. Yin, S. Bai, D. Hu, B. Song (2013). Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety, *Chem. Cent. J.*, 7(1): 30.
85. D. M. Maron, B. N & Ames (1983). Revised methods for the Salmonella mutagenicity test, *Mutat Res-Envir Muta.*, 113(3-4): 173-215.
86. ДСТУ 4138-2002. Насіння сільськогосподарських культур. Методи визначення якості. Київ: «Держспоживстандарт України», 2002. 170с.
87. Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.-do>.
88. MarvinSketch version 20.20.0, ChemAxon <http://www.chemaxon.com>.
89. Trott O., Olson A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem.* 31: 455-461.
90. Discovery Studio Visualizer v19.1.018287. Accelrys Software Inc., <https://www.3dsbiovia.com>.
91. Sommen G. (2004). Phenyl isothiocyanate: a very useful reagent in heterocyclic synthesis. *Synlett.* 7: 1323. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-825608>.
92. Zhong B., Al-Awar R. S., Shih C. et all (2006). Novel route to the synthesis of 4-quinolyl isothiocyanates. *Tetrahedron.* 47: 2161. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.01.119>.

93. Najmeh Entezari, Batool Akhlaghinia, Hamed Rouhi-Saadabad (2014). Direct and Facile Synthesis of Acyl Isothiocyanates from Carboxylic Acids Using Trichloroisocyanuric Acid/Triphenylphosphine System. *Croat. Chem. Acta*, 87 (3): 201–206. <http://dx.doi.org/10.5562/cca2381>.
94. Carruthers, W., Coldham, I., 'Modern Methods of Organic Synthesis 4th edition', Cambridge University Press. 2004, 493 p..
95. Banaei A., Shiran J. A., Saadat A., Ardabili F. F., McArdle P. (2015). One-pot and two-step synthesis of novel carbonylthioureas and dicarbonyldithioureas derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1099, 427–431. doi:10.1016/j.molstruc.2015.06.074.
96. Breitmaier E. *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*, Eberhard Breitmaier [3rd Revised Edition], Wiley. 2002, 272 p.
97. Baranac-Stojanović M., Stojanović M. (2013). ¹H NMR Chemical Shifts of Cyclopropane and Cyclobutane: A Theoretical Study. *J. Org. Chem.*, 78(4), 1504-1507.
98. Stuart Barbara H. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. Wiley, 2004, 224 p.
99. Basset G.J.C., Quinlivan E.P., Ravanel S., Rebeille F., Nichols B.P. (2004). Folate synthesis in plants: The p-aminobenzoate branch is initiated by a bifunctional PabA-PabB protein that is targeted to plastids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 1496-1501.
100. Adamowski M., Friml J. (2015). PIN-dependent auxin transport: action, regulation, and evolution. *Plant Cell*. 27: 20-32. doi:10.1105/tpc.114.134874.
- Nziengui H., Lasok H., Kochersperger P., Ruperti B., Rébeillé F., Palme K., Ditengou F. A. (2018). Root Gravitropism Is Regulated by a Crosstalk between para-Aminobenzoic Acid, Ethylene and Auxin. *Plant Physiol*. 178(3): 1370-1389. doi:10.1104/pp.18.00126.
101. Bekusarova S.A., Bome N.A., Weisfeld L.I., Tzomatova F.T., Luschenko G.V. On the effect of PABA on germination. In: Zaikov GE, Goloshchapov AN,

- Lobanov AV, editors. Progress in organic and physical chemistry: Structures and mechanisms. Apple Academic Press. 2013: pp. 253-260.
102. Kluczyk A., Popek T., Kiyota T., de Macedo P., Stefanowicz P. (2002). Drug evolution: p-Aminobenzoic acid as a building block. *Curr Med Chem.* 9: 1871-1892.
103. Zhao C., Rakesh K.P., Ravidar L., Fang W.-Y., Qin H.-L. (2018). Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (SVI)-Containing motifs for drug discovery: A critical review. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 162: 679-734. doi:10.1016/j.ejmech.2018.11.017.
104. Kholodniak O.V., Kazunin M.S., Fatuma Meyer, Kovalenko S.I., Steffens K. G. (2020). Novel N-cycloalkylcarbonyl-N[□]-arylthioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. *Chemistry and Biodiversity*, 17, e2000212. doi: 10.1002/cbdv.202000212
105. Sevim Rollas. Ş. Güniz Küçükgülzel (2007). Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules.* 12(8): 1910–1939. doi: 10.3390/12081910.
106. Kumar P., Narasimhan B. (2013). Hydrazides/hydrazones as antimicrobial and anticancer agents in the new millennium. *Mini Rev Med Chem.* 13(7): 971-87.
107. Alam M., Verma G., Shaquiquzzaman M., Marella A., Akhtar, M., & Ali, M. (2014). A review exploring biological activities of hydrazones. *J Pharm Bioallied Sci.* 6(2), 69-80. doi:10.4103/0975-7406.129170.
108. Kajal A., Bala S., Sharma N., Kamboj S., Saini V. (2014). Therapeutic Potential of Hydrazones as Anti-Inflammatory Agents. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 1-11. doi:10.1155/2014/761030.
109. Arora, S., S. Agarwal, and S. Singhal (2014). Anticancer activities of thiosemicarbazides/ thiosemicarbazines: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(9): 34-41, <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/1837.3,7>.
110. Popiołek Ł. (2017). Hydrazone–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Med Chem Res*, 26: 287–301. DOI: 10.1007/s00044-016-1756-y.

111. Acharya, P. T., Bhavsar, Z. A., Jethava, D. J., Patel, D. B., & Patel, H. D. (2020). A review on development of bio-active thiosemicarbazide derivatives: Recent advances. *Journal of Molecular Structure*, 129268. doi:10.1016/j.molstruc.2020.129268.
112. Metwally M.A., Bondock S., El-Azab H., Kandeel E.-E. M. (2011). Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. *Journal of Sulfur Chemistry*, 32(5), 489-519. doi:10.1080/17415993.2011.601869.
113. Alok Kumar Moharana, Rudra Narayan Dash, Bharat Bhusan. Subudhi (2020). Thiosemicarbazides: Updates on Antivirals Strategy. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 20(20): 2135-2152. DOI: 10.2174/1389557520666200818212408.
114. Yu Y., Kalinowski D.S., Kovacevic Z., Siafakas A.R., Jansson P.J., Stefani C., Lovejoy D.B., Sharpe P.C., Bernhardt P.V., Richardson D.R. (2009). Thiosemicarbazones from the Old to New: Iron Chelators That Are More Than Just Ribonucleotide Reductase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(17), 5271–5294. doi:10.1021/jm900552r.
115. Tang J., Yin H.-Y., Zhang J.-L. Chapter One-Luminescent Zinc Complexes as Bioprobes for Imaging Molecular Events in Live Cells. In *Inorganic and Organometallic Transition Metal Complexes with Biological Molecules and Living Cells*. Ed.: Kenneth Kam-Wing Lo: Academic Press, 2017, P.1-53. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803814-7.00001-0>.
116. Steinbrueck A., Sedgwick A.C., Brewster J.T., Yan K.-C., Shang Y., Knoll D.M., Vargas-Zuniga G.I., He X.-P., Tian H., Sessler J.L. (2020). Transition metal chelators, pro-chelators, and ionophores as small molecule cancer chemotherapeutic agents. *Chemical Society Reviews*. doi:10.1039/c9cs00373h.
117. De Souza, M. V. N. (2005). Synthesis and biological activity of natural thiazoles: An important class of heterocyclic compounds. *Journal of Sulfur Chemistry*, 26(4-5), 429-449. doi:10.1080/17415990500322792.
118. Jain A. K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal, R. K. (2013). 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in

- Biological Activities. *Chemical Biology & Drug Design*, 81(5), 557-576. doi:10.1111/cbdd.12125.
119. Hu Y., Li C.-Y., Wang X.-M., Yang Y.-H., Zhu H.-L. (2014). 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal Agricultural and Materials Chemistry. *Chemical Reviews*, 114(10): 5572-5610. doi:10.1021/cr400131u.
120. Sukinah H. A., Abdelwahed R. S. (2020). Review of the synthesis and biological activity of thiazoles, *Synthetic Communications*, DOI: 10.1080/00397911.2020.1854787.
121. Sahiba N., Sethiya A., Soni J., Agarwal D.K., Agarwal S. (2020). Saturated Five-Membered Thiazolidines and Their Derivatives: From Synthesis to Biological Applications. *Topics in Current Chemistry*. 378: 34. Doi: 10.1007/s41061-020-0298-4.
122. Lesyk, R., Zimenkovsky, B. (2004). 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry. *Current Organic Chemistry*, 8(16), 1547-1577. doi:10.2174/1385272043369773.
123. Kaminsky, D., Kryshchyshyn, A., Lesyk, R. (2017). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140: 542-594. doi:10.1016/j.ejmech.2017.09.031.
124. Kumar S. S., Kavitha P. H. (2013). Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 40-65. doi:10.2174/1570193x11310010004.
125. Maddila S., Pagadala R., Jonnalagadda S. (2013). 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity. *Letters in Organic Chemistry*, 10(10), 693-714. doi:10.2174/157017861010131126115448.
126. Aly A.A., Hassan A.A., Makhlof M.M., Bräse S. (2020). Chemistry and Biological Activities of 1,2,4-Triazolethiones – Antiviral and Anti-Infective Drugs. *Molecules*, 25, 3036. doi:10.3390/molecules25133036.

127. Gümüş M., Yakan M., Koca, İ. (2019). Recent advances of thiazole hybrids in biological applications. *Future Medicinal Chemistry*, 11(15), 1979-1998. doi:10.4155/fmc-2018-0196.
128. Matysiak J. (2015). Biological and pharmacological activities of 1,3,4-thiadiazole based compounds. *Mini Rev Med Chem*. 15(9):762-75. doi: 10.2174/1389557515666150519104057.
129. Sahu J.K., Ganguly S., Kaushik A. (2013). Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11(5), 456-465. doi:10.1016/s1875-5364(13)60084-9.
130. <https://go.drugbank.com/drugs>
131. Barbosa, G. A. D.; de Aguiar, A. P. (2019). Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological Activities: A Review. *Rev. Virtual Quim.*, 11(3): 806-848. Doi: 10.21577/1984-6835.20190058.
132. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound>
133. Kaminsky D., den Hartog G. J. M., Wojtyra M., Lelyukh M., Gzella A., Bast A., Lesyk, R. (2016). Antifibrotic and anticancer action of 5-ene amino/iminothiazolidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112, 180-195. doi:10.1016/j.ejmech.2016.02.011.
134. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N-и S-замещенных 1,2,4-триазола [Текст]: дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармацевт. наук: [спец.] 15.00.02 "Фармацевтична хімія і фармакогнозія" / Е.Г. Кныш. - Харьков, 1987. - 350 с.
135. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів [Текст]: дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармацевт. наук: [спец.] 15.00.02 "Фармацевтична хімія і фармакогнозія" / Р.Б. Лесик. - Львів, 2004. - 366 с.
136. Moskvichev Yu.A. Chemistry in our lives (products of organic synthesis and their use): Monograph / Yu.A. Moskvichev, V. Sh. Feldblyum // Yaroslavl: Publishing House of the Nuclear Technology University. - 2007. – P. 411.

137. M. Feng, B. Tang, S.H. Liang, X. Jiang (2016). Sulfur Containing Scaffolds in Drugs: Synthesis and Application in Medicinal Chemistry. *Curr Top Med Chem.* 16(11): 1200-16.
138. G. C. Roush, R. Kaur, M. E. Ernst (2013). Diuretics. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 19(1): 5-13.
139. C. Temperini, A. Cecchi, A. Scozzafava, C. T. Supuran (2008). Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of indapamide and related diuretics with 12 mammalian isozymes and X-ray crystallographic studies for the indapamide–isozyme II adduct. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 18(8): 2567-2573.
140. Radchenko O.M. Particular effects of diuretic therapy and hats Regional pharmacotherapy. 2016. 3 (40): 5-10.
141. G. Bedane Kibrom, S. Singh Girija (2015). Reactivity and diverse synthetic applications of acyl isothiocyanates. *Arkivoc.* 6: 206-245.
142. Dawood K. M. (2019). Bis-thiourea Derivatives and Their Utility in Synthesis of Mono-heterocyclic, Bis-heterocyclic, and Fused Heterocyclic Systems. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 56(6): 1701-1721.
143. <https://www.drugbank.ca/>
144. A. Shakeel, A. A. Altaf, A. M. Qureshi, A. Badshah (2016). Thiourea Derivatives in Drug Design and Medicinal Chemistry: A Short Review. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry.* 2(1): 10-20.
145. G. M. Viana, D. C. Soares, M. V. Santana, L. H. do Amaral (2017). Antileishmanial Thioureas: Synthesis, Biological Activity and in Silico Evaluations of New Promising Derivatives. *Chemical & Pharmaceutical bulletin.* 65(10): 911-919.
146. C. Limban, L. Marutescu, M.C. Chifiriuc (2011). Synthesis, spectroscopic properties and antipathogenic activity of new thiourea derivatives. *Molecules.* 16(9): 7593-7607.
147. J. Choi, J.G Jee (2015). Repositioning of Thiourea-Containing Drugs as Tyrosinase Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2;16(12): 28534-28548.

148. R. K. Mohapatra, P. K. Das, M. K. Pradhan, M. M. El-Ajaily, D. Das, H. F. Salem, M. K. E-Zahan (2019). Recent Advances in Urea- and Thiourea-Based Metal Complexes: Biological, Sensor, Optical, and Corrosion Inhibition Studies. *Comments on Inorganic Chemistry*. 1-61.
149. K. H. Sippel, A. H. Robbins, J. Domsic, C. Genis M. Agbandje-McKenna, R. McKenna (2009). High-resolution structure of human carbonic anhydrase II complexed with acetazolamide reveals insights into inhibitor drug design. *Acta Crystallographica Section F Structural Biology and Crystallization Communications*. 65(10): 992-995.
150. Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Accessed December 13, 2019).
151. Aldenkamp A.P., Krom M.D., Reijns R. (2003). Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 44(4): 21-29.
152. Lundberg S., Eeg-Olofsson O. (2003). Rolandic epilepsy: a challenge in terminology and classification. *European Journal of Paediatric Neurology*. 7: 239-241.
153. Lopes L.J.M. (2000). «The new drugs and strategies to manage epilepsy». *Curr. Pharmac. Design*, 6, 873-878.
154. Bialer M., White H. S. (2010). Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(1), 68-82. doi:10.1038/nrd2997.
155. Al-Otaibi F. (2019). An overview of structurally diversified anticonvulsant agents, *Acta Pharm.* 69: 321-344. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0023>.
156. Lee, H., Le, H. V., Wu, R., Doud, E., Sanishvili, R., Kellie, J. F., Silverman, R. B. (2015). Mechanism of Inactivation of GABA Aminotransferase by (E)- and (Z)-(1S,3S)-3-Amino-4-fluoromethylenyl-1-cyclopentanoic Acid. *ACS Chemical Biology*, 10(9), 2087–2098. doi:10.1021/acscchembio.5b00212.
157. Masereel B., Lambert D.M., Dogne J.M., Poupaert J.H., Delarge J. (1997). Anticonvulsant activity of Pyrid-3-yl-sulfonil ureas and thioureas. *Epilepsia*, 38(3): 334-337.

158. Pandeya S.N., Vibha Mishra P.N. Singh, D.C. Rupainwar (1998). Anticonvulsant activity of thioureido derivatives of acetophenone semicarbazone. *Pharmacological Research*, 37(1): 18-22.
159. Pandeya S.N., Mishra V., Ponnillavarsan I., Stables J.P. (2000). Anticonvulsant activity of p-chlorophenyl substituted aryl semicarbazones – the role of primary terminal amino group. *Pol. J. Pharmacol*, 52: 283-290.
160. Ahmed Ozgur Celen, Bedia Kaymakcioglu, Salih Gumru, Hale Zerrin Toklu, Feyza Aricioglu. (2011). Synthesis and anticonvulsant activity of substituted thiourea derivatives. *Marmara Pharmaceutical Journal*: 15: 43-47. Doi: 10.12991/201115430.
161. Kumar D., Sharma V.K., Kumar R., Singh T., Singl H., Singl A.D., Roy R.K. (2013). Design, synthesis and anticonvulsant activity of some new 5,7-dibromoizatin semicarbazone derivatives. *EXCLI Journal*, 12: 628-640.
162. Aggarwal N., Mishra P. (2004). Synthesis of 4-aryl substituted semicarbazones of some terpenes as novel anticonvulsants. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 7(2): 260-264.
163. Divar M., Yeganeh Y., Jamshidzadeh A., Heidari R., Khabnadideh S. (2017). Anticonvulsant activity of some semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives of isatin on PTZ induced seizure. *JIAPS*, 2 (3), 4-14.
164. Agrawal S., Jain J., Kumar A., Gupta P., Garg, V. (2014). Synthesis molecular modeling and anticonvulsant activity of some hydrazone, semicarbazone, and thiosemicarbazone derivatives of benzylidene camphor. *Research and Reports in Medicinal Chemistry*, 4: 47-58. doi:10.2147/rrmc.s66115.
165. Gajbhiye Asmita (2017). Synthesis and anticonvulsant activity of some 1-cyclohexylidene/ cycloheptylidene-4-substitued semicarbazide derivatives. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Technology*, 1(2), 9: 51-56. <https://www.interscience.in/ijpvt/vol1/iss2/9>.
166. He X., Zhong M., Yang J., Wu Z., Xiao Y., Guo H., Hu X. (2012). Synthesis and anticonvulsant activity of 1-(2-(8-benzoyloxy)quinolin-2-yl)-1-

- butyrylcyclopropyl)-3-substituted urea derivatives. *Chem. Biol. Drug. Des.* 79: 771-779.
167. Macdonald RL, Greenfield LJ. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Curr. Opin. Neurol.* 1997. 10(2): 121–128.
168. Hanaya R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir.* 2016. 56(5): 205–220.
169. Banach, M., Piskorska, B., J. Czuczwar, S., & K. Borowicz, K. (2011). Nitric Oxide, Epileptic Seizures, and Action of Antiepileptic Drugs. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 10(7), 808-819. doi:10.2174/187152711798072347.
170. Wojtal K., Gniatkowska-Nowakowska A., Czuczwar S.J. (2003). Is nitric oxide involved in the anticonvulsant of antiepileptic drugs? *Pol. J. Pharmacol.*, 55, 535-542.
171. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Бухтиярова Н.В., Горчакова Н.А. Нейропротекция и нейропластичность. Киев: Логос, 2015. - 512 с.
172. Ремизова М.И. (2000). Роль оксида азота в норме и при патологии. *Вестн. Службы крови России.* 2. 53-57.
173. Mittal A., Kakkar R. (2020). Nitric Oxide Synthases and Their Inhibitors: A Review. *Letters in Drug Design & Discovery.* – 17(3): 228-252. DOI : 10.2174/1570180816666190222154457.
174. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: Атсропринт,- 1999.- 270с.
175. Agarwal N.B., Agarwal N.K., Mediratta P.K., Sharma K.K. (2011). Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice. *Seizure*, 20(3): 257-62.
176. Shastun N.P., Opryshko V.I., Buchtiarova N.V., Levich S.V. (2015). Comparison of influence of lamotrigine and other anticonvulsants on nitric oxide and thiol-disulfide systems in conditions of metrazole kindling. *Oxid Antioxid Med Sci.* 4(2): 79-84.

177. Cardile V., Pavone A., Renis M., Maci T., Perciavalle V. (2001). Effects of gabapentin and topiramate in primary rat astrocyte cultures. *Neuroreport*, 12: 1705-1708.
178. Halonen T., Nissinen J., Pitkinen A. (2001). Effect of lamotrigine treatment on status epilepticus-induced neuronal damage and memory impairment in rat. *Epilepsy Res*, 46: 205-223.
179. Chayah M., Camacho M.E., Carrión M.D., Gallo M. A., Romerob M., Duarteb J. (2016). N, N'-Disubstituted thiourea and urea derivatives: design, synthesis, docking studies and biological evaluation against nitric oxide synthase. *Med. Chem. Commun.*, 7, 667-678. DOI: 10.1039/c5md00477b.
180. Southan G. J., Szabó C., Thiemermann C. (1995). Isothioureas: potent inhibitors of nitric oxide synthases with variable isoform selectivity. *Br. J. Pharmacol.* 114(2): 510-6. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13256.x
181. Ghadeer A.R.Y. Suaifan, Claire L.M. Goodyer, Michael D. Threadgill (2010). Synthesis of N-(Methoxycarbonylthienylmethyl)thioureas and Evaluation of Their Interaction with Inducible and Neuronal Nitric Oxide Synthase. *Molecules*, 15(5), 3121-3134; <https://doi.org/10.3390/molecules15053121>
182. Беленичев И.Ф., Фероз Шах, Чекман И.С., Нагорная Е.А., Горбачева С.В., Горчакова Н.А., Бухтиярова Н.В. Тиол-дисульфидная система: роль в эндогенной цито- и органопротекции, пути фармакологической модуляции. Киев: ТОВ «Видавництво «Юстон», 2020. - 232 с
183. Singer A.C., Shaw H., Rhodes V., Hart A. (2016). Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. *Frontiers in Microbiology*, 7. doi:10.3389/fmicb.2016.01728
184. Reygaert W.C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*, 4(3): 482-501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
185. Avendaño C., Menéndez J.C. (2008). Chapter 2 – Antimetabolites. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. 9-52. doi:10.1016/B978-0-444-52824-7.00002-0.

186. Benkovic S.J., Hammes-Schiffer S. (2003). A perspective on enzyme catalysis. *Science*. 301(5637): 1196-202. doi:10.1126/science.1085515.
187. Bailey L.B., Caudill M.A. Folate. In Eardman JW Jr, MacDonald IA, Zeisel SH (eds.). *Present Knowledge in Nutrition, Tenth Edition*. Ames, IA: ILSI Press/Wiley-Blackwell. 2012: 321-342. ISBN 978-0-470-95917-6.
188. Christensen K.E., Mackenzie R.E. (2008). Mitochondrial methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase, and formyltetrahydrofolate synthetases. *Vitamins and Hormones*, 79: 393-410. doi:10.1016/S0083-6729(08)00414-7.
189. Ducker G.S., Rabinowitz J.D. (2017). One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metabolism*.; 25(1): 27-42. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.009.
190. Naderi N., House J.D. (2018). Chapter Five – Recent Developments in Folate Nutrition. *Advances in Food and Nutrition Research*, 83: 195-213. doi:10.1016/bs.afnr.2017.12.006.
191. Lan X, Field MS, Stover PJ. (2018). Cell cycle regulation of folate-mediated one-carbon metabolism. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*.; 10(6): e1426. doi:10.1002/wsbm.1426.
192. Kompis I.M., Islam K., Then R.L. (2005). DNA and RNA Synthesis: Antifolates. *Chemical Reviews*, 105(2), 593-620. doi:10.1021/cr0301144.
193. Purcell W.T., Ettinger D.S. (2003). Novel antifolate drugs. *Current Oncology Reports*. 5: 114-125. <https://doi.org/10.1007/s11912-003-0098-3>
194. Gonen N., Assaraf Y.G. (2012). Antifolates in cancer therapy: Structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resistance Updates*.; 15(4): 183-210. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2012.07.002>
195. Raimondi M.V., Randazzo O., Franca M.L., Barone G., Vignoni E., Rossi D., Collina S. (2019). DHFR Inhibitors: Reading the Past for Discovering Novel Anticancer Agents. *Molecules*, 24(6): 1140. doi: 10.3390/molecules24061140.
196. Fisher M. C., Hawkins N. J., Sanglard D., Gurr S. J. (2018). Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science*. 360, 739-742.

197. Brauer V. S., Rezende C. P., Pessoni A. M., De Paula R. G. et al (2019). Antifungal Agents in Agriculture: Friends and Foes of Public Health', *Biomolecules.*, 9, 521.
198. Baibakova E. V., Nefedjeva E. E., Suska-Malawska M., Wilk M., Sevriukova G. A., Zheltobriukhov V. F. (2019). Modern Fungicides: Mechanisms of Action, Fungal Resistance and Phytotoxic Effects. *Annu. Res. Rev. Biol*, 32(3), 1-16.
199. Smart N. A, 'FUNGICIDES', *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. 2003, 2832–2842.
200. Lise N. Jørgensen, F. van den Bosch, R.P. Oliver, T.M. Heick, N. Paveley *Annu* (2017). Targeting Fungicide Inputs According to Need. *Rev. Phytopathol.* 55, 8.1-8.23.
201. Gupta P. K. (2018). Toxicity of Fungicides. *Vet. Toxicol.* 569-580.
202. Keche P., Hatnapure G. D., Tale R. H., Rodge A. H., Birajdar S. S., Kamble V. M. A. (2012). Novel pyrimidine derivatives with aryl urea, thiourea and sulfonamide moieties: synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22(10), 3445-3448.
203. Ekoue-Kovi Kekeli, Yearick Kimberly, Daniel P. Iwaniuk, K. Natarajan Jayakumar, John Alumasa, Angel C. de Dios, Paul D. Roepe, Christian Wolf, 'Synthesis and antimalarial activity of new 4-amino-7-chloroquinolyl amides, sulfonamides, ureas and thioureas', *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 270–283.
204. Z. Zhong, R. Xing, S. Liu, L. Wang, S. Cai, P. Li P, 'Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro', *Carbohydr. Res.* 2008, 343, 566-570.
205. İ Koca, A. Özgür, K.A. Coşkun, Y. Tutar, 'Synthesis and anticancer activity of acyl thioureas bearing pyrazole moiety', *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21(13), 3859-3865.
206. S. Tahir, A. Badshah, R.A. Hussain, M. N. Tahir, S. Tabassum, J. A. Patujo, M. K. & Rauf, 'DNA-binding studies and biological activities of new nitrosubstituted acyl thioureas', *J. Mol. Struct.* 2015, 1099, 215–225.

207. F. A. Larik, A. Saeed, P. A. Channar, H. Ismail, E. Dilshad, B. Mirza, 'New 1-octanoyl-3-aryl thiourea derivatives: Solvent-free synthesis, characterization and multi-target biological activities', *Bangladesh Journal of Pharmacology Bangl J Pharmacol.* 2016, 11(4), 894.
208. W. M Khairul, Y.-P. Goh, A. I. Daud, M. A Nakisah, 'Bringing forward the new generation of alkoxy-thiourea as potential treatment for *Acanthamoeba keratitis*', *AIP Conf. Proc.* 2017, 1817.
209. J. Wu, Q. Shi, Z. Chen, M. He, L. Jin, D. Hu, 'Synthesis and Bioactivity of Pyrazole Acyl Thiourea Derivatives', *Molecules.* 2012, 17(5), 5139–5150.
210. A. Saeed, R. Qamar, T. A. Fattah, U. Flörke, M.F. Erben, 'Recent developments in chemistry, coordination structure and biological aspects of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted) thioureas', *Res. Chem. Intermed.* 2017, 43, 3053-3093.
211. L.-J. Min, Z.-W. Zhai, Y.-X. Shi, L. Han, C-X. Tan, J-Q. Weng, X-H. Liu, 'Synthesis and biological activity of acyl thiourea containing difluoromethyl pyrazole motif', *Phosphorus Sulfur.* 2019, 1-7.
212. B. M. Mistry, H.-S. Shin, M. Pandurangan, R. V. Patel, 'Synthesis of acyl thiourea derivatives of 7-trifluoromethyl-2-pyridylquinazolin-4(3H)-one as anticancer agents', *J. Chem. Res.* 2017, 41(10), 598–602.
213. Aguilara E. Contreras, G. A. Echeverría, O. E. Piro, S. E. Ulica, J. L. Jios, M. E. Tuttolomondo, R. D. I. Molina, M. E. Arena, 'Acyl thiourea derivatives: A study of crystallographic, bonding, biological and spectral properties', *Chem. Phys. Lett.* 2019, 715, 64-71.
214. H. Al-Amily Duraid, H. M. Mohammed, 'Design, Synthesis, and Docking Study of Acyl Thiourea Derivatives as Possible Histone Deacetylase Inhibitors with a Novel Zinc Binding Group', *Sci. Pharm.* 2019, 87(4), 28.
215. Elkholy S. S., Salem H. A., Eweis M., Elsabee M. Z. (2014). Synthesis and characterization of some acyl thiourea derivatives of chitosan and their biocidal activities. *Int. J. Biol. Macromol.*, 70, 199-207.
216. Siwek A., Staczek P., Strzelczyk A., Lett Stefanska J. (2013). Search for Molecular Basis of Antifungal Activity of Thiosemicarbazide Derivatives: A

- Combined in vitro Antifungal and Enzymatic Studies with in Silico Docking. *Lett. Drug Des. Discovery*, 10: 2-10.
217. Antypenko L., Meyer F., Kholodniak O., Sadykova Z., Jirásková T., Troianova A., Buhaiova V., Cao S., Kovalenko S., Garbe L.-A., Steffens K. G. (2018). Novel Acyl Thiourea Derivatives: Synthesis, Antifungal Activity, Gene Toxicity, Drug-Like and Molecular Docking Screening. *Arch Pharm Chem Life Sci*. 1-14.
218. Kholodniak O.V., Kazunin M.S., Fatuma Meyer, Kovalenko S.I., Steffens K.G. (2020). Novel N-cycloalkylcarbonyl-N-arylthioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. *Chemistry and Biodiversity*, 17, e2000212.
219. Rostami S., Azhdarpoor A. (2019). The application of plant growth regulators to improve phytoremediation of contaminated soils: A review. *Chemosphere*, 220, 818–827. doi:10.1016/j.chemosphere.2018.12.203.
220. Small C. C., Degenhardt D. (2018). Plant growth regulators for enhancing revegetation success in reclamation: A review. *Ecological Engineering*, 118, 43–51. doi:10.1016/j.ecoleng.2018.04.010.
221. Jiang K., Asami T. (2018). Chemical regulators of plant hormones and their applications in basic research and agriculture. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 82(8), 1265-1300. doi:10.1080/09168451.2018.1462693.
222. Jamwal K., Bhattacharya S., Puri S. (2018). Plant growth regulator mediated consequences of secondary metabolites in medicinal plants. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 9, 26–38. doi:10.1016/j.jarmap.2017.12.003.
223. March S. R., Martins D., McElroy J. S. (2013). Growth inhibitors in turfgrass. *Planta Daninha*, 31(3), 733–747. doi:10.1590/s0100-83582013000300025.
224. Adamowski M, Friml J. (2015). PIN-dependent auxin transport: action, regulation, and evolution. *Plant Cell*. 27: 20–32. DOI: <https://doi.org/10.1105/tpc.114.134874>.

225. Nziengui H., Lasok H., Kochersperger P., Ruperti B., Rébeillé F., Palme K., Ditengou F. A. (2018). Root Gravitropism Is Regulated by a Crosstalk between para-Aminobenzoic Acid, Ethylene, and Auxin. *Plant Physiol.* 178(3): 1370–1389. doi:10.1104/pp.18.00126.

^1H ЯМР-спектри синтезованих сполук

№ сполук	^1H ЯМР-спектри (м.ч.), J (Гц)
1	2
3.1	12.71 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.61 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.63 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.34 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.19 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph H-4), 2.13 (кв, $J = 7.9$, 4.6 Hz, 1H, Cpr H-1), 0.99-0.92 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.2	12.30 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.65 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.65 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.27-7.07 (м, 3H, Ar H-3, 4, 5), 2.26 (с, 3H, -CH ₃), 2.15 (кв, $J = 7.9$, 4.5 Hz, 1H, Cpr H-1), 1.06-0.72 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.3	12.66 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.58 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.45 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.41 (с, 1H, Ar H-2), 7.22 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-4), 7.00 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H-5), 2.36 (с, 3H, -CH ₃), 2.13 (кв, $J = 8.0$, 4.6 Hz, 1H, Cpr H-1), 1.02-0.87 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.4	12.61 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.56 (с, 1H, C(S)NHAr), 7.48 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-2,6), 7.14 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 2.35 (с, 3H, CH ₃), 2.13 (кв, $J = 8.0$, 4.5 Hz, 1H, Cpr H-1), 1.07-0.74 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.5	12.83 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.75 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.09 (с, 1H, Ar H-2), 7.78 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.52 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H-5), 7.45 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-4), 2.10 (кв, $J = 8.4$, 4.6 Hz, 1H, Cpr H-1), 1.02-0.83 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})

1	2
3.6	12.68 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.74 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.27 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.26-7.05 (м, 3H, Ar H-3,4,5), 2.10 (кв, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.07-0.80 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.7	12.57 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.62 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.57 (дд, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 2H, Ar H-2,6), 7.05 (т, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 2.09 (кв, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.04-0.68 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.8	12.71 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.74 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.22 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.41 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H-3), 7.28 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H-5), 7.18 (т, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar H-4), 2.11 (кв, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.17-0.56 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.9	12.75 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.69 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.84 (с, 1H, Ar H-2), 7.44 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.30 (т, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar H-5), 7.16 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H-4), 2.09 (кв, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.04-0.73 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.10	12.72 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.68 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.65 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.33 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 2.12 (кв, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.03-0.82 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.11	12.82 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.48 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.63 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.13 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.98 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.92 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-5), 3.89 (с, 3H, -OCH ₃), 2.13 (кв, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.01-0.87 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})

1	2
3.12	12.20 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.80 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.23 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H-6), 6.98 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.74 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.56 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar H-5), 4.97 (2H, NH ₂), 2.07 (кв, $J = 7.9$, 4.5 Hz, 1H, Cpr H-1), 0.99-0.85 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
3.13	12.69 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.47 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.58 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.32 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.14 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph H-4), 3.40 (кв, $J = 8.3$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.38-2.09 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.08-1.69 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
3.14	12.35 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.20 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.66 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.25-7.11 (м, 3H, Ar H-3, 4, 5), 3.45 (р, $J = 8.1$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.33-2.10 (м, 7H, -CH ₃ , Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.08-1.80 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
3.15	12.58 (с, 1H, -C(O)NHC(S)), 11.28 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.41 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.34 (с, 1H, Ar H-2), 7.19 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.95 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H-5), 3.40 (кв, $J = 8.1$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.32 (с, 3H, -CH ₃), 2.29-2.13 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.08-1.86 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
3.16	12.66 (с, 1H, -C(O)NHC(S)), 11.11 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.51 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H-2,6), 7.15 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 3.43 (кв, $J = 8.1$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.35 (с, 3H, -CH ₃), 2.33-2.30 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.11-1.83 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})

1	2
3.17	12.74 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.66 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.58 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.29 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.47 (кв, $J = 8.1$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.37-2.32 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.16-1.91 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
3.18	12.89 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.02 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.64 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.14 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.99 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.92 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-5), 3.93 (с, 3H, -OCH ₃), 3.43 (кв, $J = 8.3$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.40-2.09 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.08-1.67 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
3.19	12.73 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.32 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.65 (д, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar H-2,6), 7.36 (т, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 7.21 (т, $J = 5.8$ Hz, 1H, Ar H-4), 3.06-2.89 (м, 1H, Cpe H-1), 1.96-1.52 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
3.20	12.34 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.32 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.67 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.26-7.10 (м, 3H, Ar H-3, 4, 5), 3.01 (кв, $J = 7.9$ Hz, 1H, Cpe H-1), 2.28 (с, 3H, -CH ₃), 1.92-1.70 (м, 6H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq}), 1.68-1.53 (м, 2H, Cpe H-3 _{ax} , 4 _{ax})
3.21	12.70 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.24 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.47 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.43 (с, 1H, Ar H-2), 7.22 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-5), 7.00 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H-3), 3.12-2.91 (м, 1H, Cpe H-1), 2.37 (с, 3H, -CH ₃), 1.98-1.83 (м, 2H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq}); 1.83-1.67 (м, 4H Cpe H-5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq}), 1.67-1.49 (м, 2H, Cpe H-3 _{ax} , 4 _{ax})
3.22	12.65 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.23 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.51 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-2,6), 7.15 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 3.06-2.93 (м, 1H, Cpe H-1), 2.35 (с, 3H, -CH ₃), 1.96-1.53 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})

1	2
3.23	12.76 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.41 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.25 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.42 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H-3), 7.28 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-5), 7.18 (т, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar H-4), 2.98 (кв, $J = 8.0$ Hz, 1H, Cpe H-1), 1.96-1.35 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
3.24	12.72 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.33 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.64 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.31 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 3.02-2.78 (м, 1H, , Cpe H-1), 2.00-1.35 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
3.25	12.87 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.14 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.65 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.14 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.99 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.92 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-5), 3.92 (с, 3H, -OCH ₃), 3.12-2.86 (м, 1H, , Cpe H-1), 2.01-1.51 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
3.26	11.86 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.32 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.29 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-6), 6.98 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.75 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.56 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-5), 4.98 (уш.с, 2H, -NH ₂), 2.96 (кв, $J = 8.0$ Hz, 1H, Cpe H-1), 1.91-1.78 (м, 4H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax}), 1.77-1.48 (м, 4H, Cpe 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
3.27	11.84 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.41 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.25 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-6), 6.98 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.75 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.56 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H-5), 4.96 (с, 2H, -NH ₂), 2.54 (кв, 1H, $J = 8.0$ Hz, Cy H-1), 1.86-1.77 (м, 2H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq}), 1.76-1.68 (м, 2H, Cy H-3 _{eq} , 5 _{eq}), 1.66-1.51 (м, 2H, Cy H-6 _{ax} , 2 _{ax}), 1.40-1.19 (м, 4H, Cy 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})

1	2
4.1	12.50 (с, 1H, -COOH), 11.44 (с, 1H, -C(O)NHC(C)-), 11.05 (с, 1H, -C(C)NHBn), 7.86 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.33 (дд, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 4.30 (д, $J = 5.9$ Hz, 1H, -CH ₂), 2.53-2.42 (м, 1H, Cpr H-1), 0.91-0.79 (м, 4H, Cpr Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.2	13.01 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.48 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.18 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ph H-6), 7.88 (дд, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph H-3), 7.47 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ph H-5), 7.23 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ph H-4), 2.14-2.06 (м, 1H, Cpr H-1), 0.90-0.81 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.3	13.45 (с, 1H, -COOH), 12.67 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.67 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.82 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar H-3), 7.41 (тд, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 1H, Ar H-5), 7.03 (т, $J = 8.9$ Hz, 1H, Ar H-4), 2.13-2.05 (м, 1H, Cpr H-1), 0.98-0.85 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.4	13.06-12.95 (уш.с, Hz, 2H, -COOH, -C(O)NHC(S)-), 11.60 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.25 (дд, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar H-3), 7.89-7.80 (м, 1H, Ar H-6), 7.49 (м, 1H, Ar H-4), 2.14-2.12 (м, 1H, Cpr H-1), 1.00-0.88 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.5	12.95 (с, 1H, -COOH), 11.73 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.33 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.14 (с, 1H, Ph H-2), 7.85-7.74 (м, 2H, Ph H-4,6), 7.41 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ph H-5), 2.14-2.05 (м, 1H, Cpr H-1), 1.00-0.86 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.6	12.89 (с, 1H, -COOH), 11.74 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.04 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.33 (с, 1H, Ar H-2), 7.83 (д, $J = 8.7$, 1H, Ar H-6), 7.57 (д, $J = 8.7$, 1H, Ar H-5), 2.43-2.38 (м, 1H, Cpr H-1), 1.00-0.88 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})

1	2
4.7	13.13 (уш. с, 2H, -COOH, -C(O)NHC(S)-), 11.60 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.53 (с, 1H, Ar H-2), 7.80 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.37 (д, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar H-5), 2.14-2.05 (м, 1H, Cpr H-1), 0.98-0.80 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.8	12.92 (с, 1H, -COOH), 12.48 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.69 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.91 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.77 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 2.10-2.06 (м, Cpr H-1), 1.00-0.86 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.9	13.02 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.71 (с, 1H, -C(S)NHAr), 8.71 (с, 1H, Ar H-3), 7.95 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.82 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar H-5), 5.75 (с, 6H, CH ₃), 2.16-2.07 (м, 1H, Cpr H-1), 1.00-0.88 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.10	12.29 (с, 1H, -COOH), 10.94 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 10.28 (с, 1H, -C(C)NHBn), 7.90 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.28 (дд, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 4.46 (д, $J = 5.9$ Hz, 1H, -CH ₂), 3.20-3.09 (м, 1H, Cpr H-1), 2.16-1.64 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
4.11	12.78 (с, 1H, -COOH), 12.22 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.56 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.84 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.60 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 3.16-2.94 (м, 1H, , Cpe H-1), 2.11-1.51 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
4.12	12.73 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.66 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.72-7.52 (м, 4H, Ph H-2,3,5,6), 2.13-2.10 (м, 1H, Cpr H-1), 1.04-0.70 (м, 4H, Cpr H- H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
4.13	12.88 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.74 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.84-7.75 (м, 4H, Ar H-2,3,5,6), 7.12 (с, 2H, -SO ₂ NH ₂ -), 2.15-2.05 (м, 1H, Cpr H-1), 1.00- 0.88 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})

1	2
4.14	12.78 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.63 (с, 1H, -C(S)NHAr), 7.80-7.69 (м, 4H, Ar H-2, 6, 3, 5), 7.06 (с, 2H, -SO ₂ NH ₂ -), 3.23-3.12 (м, 1H, , Cpe H-1), 2.34-1.60 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
5.1	12.58 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.58 (с, 1H, -C(S)NHNHC(O)-), 10.77 (с, 1H, -C(S)NHNHC(O)-), 3.02 (м, 2H, Cpr H-1), 2.06 (м, 2H, Cpr H-2 _{eq}), 1.88 (м, 2H, Cpr 3 _{eq}), 1.03-0.71 (м, 4H, Cpr 2 _{ax} , 3 _{ax})
5.2	13.64 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 12.60 (уш. с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.94 (уш. с, 1H, HNNHC(O)-), 2.84-2.69 (м, 2H, Cpe H-1), 1.82-1.66 (м, 16H, Cpe H-5, 2, 3, 4)
6.1	12.62 (уш.с, 1H, , -C(O)NHC(S)-), 11.77 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.73 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.27 (т, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 6.99-6.85 (м, 3H, Ph H-2,4,6), 4.65 (с, 2H, -CH ₂ OPh), 2.12-2.03 (м, 1H, Cpr H-1), 1.01-0.88 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
6.2	12.29 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.21 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.17 (с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.37-7.21 (м, 2H, Ph H-3,5), 7.10-6.90 (м, 3H, Ph H-2,4,6), 4.60 5.40 (с, 2H, -CH ₂ OPh), 3.38 (кв, $J = 8.4$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.34-2.17 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.07-1.80 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
6.3	12.63 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.48 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.81 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.31-7.23 (м, 2H, Ph-3,5), 7.04-6.92 (м, 3H, Ph-2,4,6), 4.67 (с, 2H, -CH ₂ OPh), 3.23-3.11 (м, 1H, Cpe H-1), 1.94-1.51 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})

1	2
6.4	12.29 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.48 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.90 (с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.32-7.27 (м, 2H, Ph H-3,5), 6.98 (м, 3H, Ph H-2,4,6), 4.67 (с, 2H, -CH ₂ OPh), 2.55-2.50 (м, 1H, Cy H-1), 1.79-1.57 (м, 5H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq} , 3 _{eq} , 5 _{eq} , 6 _{ax}), 1.40-1.10 (м, 5H, Cy H-2 _{ax} , 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})
6.5	12.69 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.68 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.99 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.40 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.28 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.17 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph H-4), 3.76 (с, 2H, -CH ₂ SPh), 2.18-1.96 (м, 1H, Cpr H-1), 1.20-0.68 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
6.6	12.51 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.38 (уш.с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.27 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.40-7.36 (м, 2H, Ph H-2,6), 7.32-7.29 (м, 2H, Ph H-3,5), 7.28-7.19 (м, 1H, Ph H-4), 3.84 (с, 2H, -CH ₂ SPh), 3.37 (м, 1H, Cbu H-1), 2.21-2.10 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.03-1.79 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
6.7	12.52 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.51 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.05 (с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.39 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.31 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.20 (м, 1H, Ph H-4), 3.84 (с, 2H, -CH ₂ SPh), 3.42-3.36 (м, 1H, Cpe H-1), 2.21-2.10 (м, 2H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq}), 1.86-1.49 (м, 6H Cpe H-5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , H-3 _{ax} , 4 _{ax})
6.8	12.50 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.45 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 11.10 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.32 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.32 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.19 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph H-4), 3.83 (с, 2H, -CH ₂ SPh), 2.55-2.49 (м, 1H, Cy H-1), 1.82-1.57 (м, 5H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq} , 3 _{eq} , 5 _{eq} , 6 _{ax}), 1.39-1.09 (м, 5H, Cy H-2 _{ax} , 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})

1	2
7.1	12.40 (с, 1H, , -C(O)NHC(S)-), 11.76 (с, 1H, , -C(S)NHNH-), 10.81 (с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.91 (д, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 7.57-7.41 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 2.16-2.05 (м, 1H, Cpr H-1), 1.04-0.89 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
7.2	12.40 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.35 (уш.с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.88 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.91 (д, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ph-2, 6), 7.59-7.52 (м, 1H, Ph H-4), 7.47 (т, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ph H-3, 5), 3.42 (кв, $J = 8.5$ Hz, 1H, , Cbu H-1), 2.37-2.09 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax})
7.3	12.41 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.46 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.86 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.91 (д, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 7.51 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 2.99 (кв, $J = 7.9$ Hz, 1H, Cpe H-1), 1.95-1.56 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
7.4	12.47 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.37 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.80 (с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.90 (д, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 7.57-7.42 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 2.55 (кв, $J = 8.4$ Hz, 1H, , Cy H-1), 1.89-1.64 (м, 5H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq} , 3 _{eq} , 5 _{eq} , 6 _{ax}), 1.48-1.17 (м, 5H, Cy H-2 _{ax} , 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})
7.5	12.64 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.91 (уш.с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.38 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.96 (д, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 7.53-7.34 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 2.17-2.05 (м, 15H, Ad H-3, 5, 7, 2 _{eq} , 8 _{eq} , 9 _{eq} , 2 _{ax} , 8 _{ax} , 9 _{ax}), 1.75-1.62 (м, 6H, Ad 4 _{eq} , 6 _{eq} , 10 _{eq} , 4 _{ax} , 6 _{ax} , 10 _{ax})
7.6	12.46 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.33 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.66 (с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.79 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 7.42 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ph H-3, 5), 2.56-2.47 (м, 1H, Cy H-1), 1.84-1.60 (м, 5H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq} , 3 _{eq} , 5 _{eq} , 6 _{ax}), 1.46-1.10 (м, 14H, Cy H-2 _{ax} , 3 _{ax} , -C(CH ₃) ₃ , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})

1	2
7.7	12.52 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.74 (с, 1H, -C(S)NH \underline{H} NHC(O)-), 8.34-7.62 (м, 2H, NH ₂), 7.53 (д, $J = 7.7$, 1H, Ar H-6), 7.15 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ph-4), 6.72 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ph-3), 6.53 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ph-5), 2.10 (р, $J = 8.4$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.03-0.88 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax})
7.8	12.52 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.32 (с, 1H, -C(S)NH \underline{H} NHC(O)-), 8.41-7.30 (м, 3H, Ar H-6, NH ₂), 7.16 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.73 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.54 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar H-5), 3.41 (кв, $J = 8.4$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.37-2.09 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.07-1.83 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
7.9	12.53 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.44 (с, 1H, -C(S)NH \underline{H} NHC(O)-), 8.38-7.30 (м, 3H, Ar H-6, NH ₂), 7.15 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.72 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.53 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar H-5), 3.03-2.93 (м, 1H, Cpe H-1), 1.96-1.55 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
7.10	12.62 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.34 (с, 1H, -C(S)NH \underline{H} NHC(O)-), 8.18-7.30 (м, 3H, Ar H-6, NH ₂), 7.15 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-4), 6.72 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar H-3), 6.53 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar H-5), 5.30 (д, $J = 4.5$ Hz, 2H, -NH ₂), 2.60-2.46 (м, 1H, Cy H-1), 1.92-1.60 (м, 5H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq} , 3 _{eq} , 5 _{eq} , 6 _{ax}), 1.51-1.14 (м, 5H, Cy H-2 _{ax} , 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})
8.1	12.47 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.39 (с, 1H, -C(S)NH \underline{H} NH-), 10.55 (с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.73 (н.р.д, 1H, furyl H-5), 7.21 (д, $J = 3.6$ Hz, 1H, furyl H-3), 6.58-6.51 (м, 1H, furyl H-4), 2.98 (м, 1H, Cpe H-1), 1.85-1.60 (м, 4H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , H-5 _{ax} , 2 _{ax}), 1.43-1.14 (м, 4H Cpe 3 _{eq} , 4 _{eq} , H-3 _{ax} , 4 _{ax})

1	2
8.2	12.20 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.33 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.83 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.85 (д, $J = 3.8$ Hz, 1H, тієніл Н-3), 7.64 (д, $J = 3.9$ Hz, 1H, тієніл Н-5), 7.09 (т, $J = 4.4$ Hz, 1H, тієніл Н-4), 3.01-2.97 (м, 1H, Сре Н-1), 1.84-1.60 (м, 4H, Сре Н-5 _{eq} , 2 _{eq} , Н-5 _{ax} , 2 _{ax}), 1.42-1.15 (м, 4H, Сре 3 _{eq} , 4 _{eq} , Н-3 _{ax} , 4 _{ax})
8.3	12.33 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.29 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.32 (уш.с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.32 (д, $J = 2.1$ Hz, 1H, furyl Н-3), 6.83 (д, $J = 2.1$ Hz, 1H, furyl Н-4), 2.53 (с, 3H, -CH ₃), 2.53-2.43 (м, 1H, Cy Н-1), 1.86-1.57 (м, 5H, Cy Н-6 _{eq} , 2 _{eq} , 3 _{eq} , 5 _{eq} , 6 _{ax}), 1.42-1.14 (м, 5H, Cy Н-2 _{ax} , 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax});
8.4	12.25 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.37 (с, 1H, -C(S)NHNH-), 10.76 (с, 1H, -HNNHC(O)-), 7.24 (д, $J = 3.6$ Hz, 1H, furyl Н-3), 6.58 (д, $J = 3.6$ Hz, 1H, furyl Н-4), 2.55-2.43 (м, 1H, Cy Н-1), 1.85-1.56 (м, 5H, Cy Н-6 _{eq} , 2 _{eq} , 3 _{eq} , 5 _{eq} , 6 _{ax}), 1.43-1.10 (м, 5H, Cy Н-2 _{ax} , 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})
9.1	12.27 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.80 (с, 1H, -C(S)NHNHC(O)-), 11.20 (с, 1H, -NHNHC(O)-), 8.70 (д, $J = 5.2$, 2H, Py Н-2, 6), 7.80 (д, $J = 5.2$, 2H, Py Н-3, 5), 2.20-1.96 (м, 1H, Cpr Н-1), 1.17-0.69 (м, 4H, Cpr Н-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
9.2	12.29 (с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.39 (с, 1H, -C(S)NHNHC(O)-), 11.26 (с, 1H, -NHNHC(O)-), 8.71 (д, $J = 5.0$ Hz, 2H, Pyr Н-2,6), 7.81 (д, $J = 5.0$ Hz, 2H, Pyr Н-3,5), 3.42 (кв, $J = 8.6$ Hz, 1H, Cbu Н-1), 2.39-2.09 (м, 4H, Cbu Н-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.07-1.80 (м, 2H, Cbu Н-3 _{eq} , 3 _{ax})
9.3	12.34 (уш.с, 1H, -C(O)NHC(S)-), 11.47 (с, 1H, -C(S)NHNHC(O)-), 11.21 (уш.с, 1H, -NHNHC(O)-), 8.69 (д, $J = 5.2$ Hz, 2H, Pyr Н-2,6), 7.79 (т, $J = 5.2$ Hz, 2H, Pyr Н-3,5), 3.06-2.94 (м, 1H, Сре Н-1), 1.95-1.55 (м, 8H, Сре Н-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})

9.4	12.44 (c, 1H, -C(O) <u>NHC</u> (S)-), 11.25 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (O)-), 10.63 (c, 1H, - <u>NHNHC</u> (O)-), 8.71 (д, $J = 4.9$ Hz, 2H, Pyr H-2,6), 7.80 (д, $J = 4.9$ Hz, 2H, Pyr H-3,5), 2.09-1.94 (м, 15H, Ad H-3, 5, 7, 2 _{eq} , 8 _{eq} , 9 _{eq} , 2 _{ax} , 8 _{ax} , 9 _{ax}), 1.90-1.61 (м, 6H, Ad 4 _{eq} , 6 _{eq} , 10 _{eq} , 4 _{ax} , 6 _{ax} , 10 _{ax})
9.5	12.59 (c, 1H, -C(O) <u>NHC</u> (S)-), 11.66 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (O)-), 11.34 (c, 1H, - <u>NHNHC</u> (O)-), 8.72 (д, $J = 4.9$, 2H, Py H-2, 6), 8.05 (д, $J = 4.9$, 2H, Ph H-3, 5), 7.84 (д, $J = 4.9$, 2H, Py H-3, 5), 7.61 (т, $J = 7.1$, 1H, Ph H-4), 7.49 (т, $J = 7.5$, 2H, Ph H-3, 5)
10.1	12.56 (c, 1H, C(O) <u>NHC</u> (S)-), 11.45 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (O)-), 8.88 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (O)-), 6.21 (c, 2H, NH ₂), 2.14-1.93 (м, 1H, Cpr H-1), 1.02-0.77 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax}); ¹³ C ЯМР, δ.: 183.44 (-C(O) <u>NHC</u> (S)-), 175.57 (- <u>C</u> (O) <u>NHC</u> (S)-), 156.41 (<u>NHC</u> (O)NH ₂), 14.27 (Cpr C1), 9.57 (Cpr C 2, 3)
10.2	12.24 (c, 1H, C(O) <u>NHC</u> (S)-), 11.22 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (O)-), 8.61 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (O)-), 5.98 (c, 2H, NH ₂), 3.33 (кв, $J = 8.4$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.29-2.17 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.00-1.78 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
10.3	13.37 (c, 1H, -C(O) <u>NHC</u> (S)-), 11.53 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (S)-), 10.49 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (S)-), 7.68 (c, 2H, NH ₂), 2.05 (кв, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.02-0.67 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 3 _{ax}); ¹³ C ЯМР, δ: 182.05 (-C(O) <u>NHC</u> (S)-), 175.23 (- <u>C</u> (O) <u>NHC</u> (S)-), 169.59 (<u>NHC</u> (S)NH ₂), 14.31 (Cpr C-1), 9.62 (Cpr C-2, 3)
10.4	13.12 (c, 1H, -C(O) <u>NHC</u> (S)-), 11.58 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (S)-), 10.51 (c, 1H, -C(S) <u>NHNHC</u> (S)-), 7.64 (c, 2H, NH ₂), 3.11 (кв, $J = 8.4$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.20-2.07 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 1.95-1.69 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
11.1	7.39 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ph H-2,6), 7.27 (т, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ph H-3,5), 7.20 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ph H-4), 6.93 (c, 2H, NH ₂), 4.34 (c, 2H, - <u>CH</u> ₂ SPh)

1	2
11.2	8.56 (д, $J = 5.2$, 2H, Py H-2, 6), 7.71 (д, $J = 5.2$, 2H, Py H-3, 5), 6.97 (с, 2H, NH ₂)
11.3	6.83 (с, 4H, NH ₂)
11.4	7.12 (с, 2H, NH ₂), 2.32 (кв, $J = 8.0$ Hz, 1H, Cpr H-1), 1.13-0.74 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
11.5	7.00 (с, 2H, NH ₂), 3.67 (кв, $J = 8.3$ Hz, 1H, Cbu H-1), 2.36-2.28 (м, 2H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq}), 2.20-2.16 (м, 2H, Cbu 2 _{ax} , 4 _{ax}), 1.97-1.83 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
11.6	6.97 (с, 2H, NH ₂), 3.25 (кв, $J = 7.9$ Hz, 1H, Cpe H-1), 2.04-1.97 (м, 2H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq}), 1.68-1.59 (м, 6H, Cpe 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , H-3 _{ax} , 4 _{ax})
11.7	6.96 (с, 2H, NH ₂), 2.82 (кв, 1H, Cy H-1), 1.95-1.92 (м, 2H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq}), 1.79-1.68 (м, 3H, Cy H-3 _{eq} , 5 _{eq} , 6 _{ax}), 1.49-1.11 (м, 5H, Cy H-2 _{ax} , 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})
13.1	12.43 (с, 1H, NH), 5.47 (с, 2H, -OCH ₂ -), 3.59-3.43 (м, 1H, Cbu H-1), 2.29-2.05 (м, 4H, Cbu H-4 _{eq} , 2 _{eq} , 2 _{ax} , 4 _{ax}), 2.05-1.48 (м, 2H, Cbu H-3 _{eq} , 3 _{ax})
13.2	12.75 (с, 1H, NH), 7.29 (т, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 6.99 7.16 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4 Ph), 6.93 (д, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 5.19 (с, 2H, -OCH ₂ -), 2.63 (кв, 1H, $J = 8.0$ Hz, Cy H-1), 1.91-1.73 (м, 2H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq}), 1.72-1.51 (м, 4H, Cy H-3 _{eq} , 5 _{eq} , H-6 _{ax} , 2 _{ax}), 1.50-1.44 (м, 4H, Cy 3 _{ax} , 5 _{ax} , 4 _{eq} , 4 _{ax})
13.3	12.64 (с, 1H, NH), 7.38 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.30 (т, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.11 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4 Ph), 4.03 (с, 2H, -SCH ₂ -), 3.06 (кв, $J = 8.0$ Hz, 1H, Cpe H-1), 1.83-1.47 (м, 8H, Cpe H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})

1	2
13.4	12.72 (с, 1H, <u>NH</u>), 7.41 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.32 (т, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.16 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4 Ph), 4.09 (с, 2H, -SCH ₂ -), 2.48 (кв, 1H, $J = 8.0$ Hz, Cy H-1), 1.84-1.73 (м, 2H, Cy H-6 _{eq} , 2 _{eq}), 1.72-1.64 (м, 2H, Cy H-3 _{eq} , 5 _{eq}), 1.61-1.51 (м, 4H, Cy H-6 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{ax} , 5 _{ax}), 1.40-1.19 (м, 2H, Cy 4 _{eq} , 4 _{ax})
13.5	11.93 (с, 1H, <u>NH</u>), 6.40 (с, 2H, -NH ₂), 2.48 (кв, $J = 7.9$, 4.6 Hz, 1H, Cpr H-1), 0.96-0.80 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
14.1	12.28 (с, 1H, 2- <u>NH</u> -), 10.19 (с, 1H, 4- <u>NH</u> -), 7.38 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-2,6 PhS-), 7.30 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3,5 PhS-), 7.21 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4 PhS-), 3.76 (с, 2H, PhSCH ₂ -)
14.2	13.24 (уш.с, 1H, 2- <u>NH</u> -), 9.31 (с, 1H, 4- <u>NH</u> -), 7.71 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.50 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4 Ph), 7.44 (т, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-3,5 Ph)
14.3	9.14 (с, 1H, 4- <u>NH</u> -), 7.69 (д, $J = 3.6$ Hz, 1H, furyl H-5), 7.18 (д, $J = 3.6$ Hz, 1H, furyl H-3), 6.50 (т, $J = 3.6$ Hz, 1H, furyl H-4)
14.4	9.31 (с, 1H, 4- <u>NH</u> -), 8.60 (д, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3,5 Py), 7.68 (л, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2,6 Py)
15.1	7.48 (м, 3H, H-3, 4, 5 Ph), 7.28 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2, 6 Ph), 3.90 (с, 2H, -CH ₂ -), 2.38 (кв, $J = 7.9$, 4.6 Hz, 1H, Cpr H-1), 1.30-1.24 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
15.2	7.34 (д, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-6 Ar), 7.24 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5 Ar), 7.09 (с, 1H, H-2 Ar), 7.01 (л, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4 Ar), 3.92 (с, 2H, -CH ₂ -), 2.40 (кв, $J = 7.9$, 4.6 Hz, 1H, Cpr H-1), 2.36 (с, 3H, -CH ₃), 1.26-1.20 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})

1	2
15.3	7.46 (м, 3H, H-3, 4, 5 Ph), 7.27 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2, 6 Ph), 4.02 (с, 2H, -CH ₂ -), 2.73 (кв, $J = 8.0$ Hz, 1H, Сре H-1), 1.82-1.37 (м, 8H, Сре H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
15.4	7.51 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3, 5 Ph), 7.28 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2, 6 Ph), 4.02 (с, 2H, -CH ₂ -), 2.65 (кв, $J = 7.9$ Hz, 1H, Сре H-1), 2.39 (с, 3H, -CH ₃), 1.94-1.52 (м, 8H, Сре H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})
16.1	8.23 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2,6 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 7.70-7.65 (м, 3H, H-3,5 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , -CH=), 7.50 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3, 2-MeC ₆ H ₄), 7.44 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5 2-MeC ₆ H ₄), 7.37-7.32 (м, 2H, H-4, 6 2-MeC ₆ H ₄), 2.65 (кв, $J = 8.1$, 4.5 Hz, 1H, Cpr H-1), 2.30 (с, 3H, -CH ₃), 1.35-1.07 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
16.2	8.09 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2,6 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 7.74-7.69 (м, 3H, H-3,5 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , -CH=), 7.54 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3,5 4-MeC ₆ H ₄), 7.32 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2, 6 4-MeC ₆ H ₄), 2.62 (кв, $J = 8.1$, 4.5 Hz, 1H, Cpr H-1), 2.39 (с, 3H, -CH ₃), 1.37-1.21 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
16.3	8.11 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2,6 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 7.79 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3,5 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 7.72 (с, 1H, -CH=), 7.44 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-2, 6 4-ClC ₆ H ₄), 7.36 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3,5 4-ClC ₆ H ₄), 2.67 (кв, $J = 8.1$, 4.5 Hz, 1H, Cpr H-1), 1.34-1.11 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})
16.4	8.05 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2,6 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 7.90 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3,5 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 7.77 (с, 1H, -CH=), 7.11 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5 2-MeOC ₆ H ₄), 7.01 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3, 2-MeOC ₆ H ₄), 7.26-7.22 (м, 2H, H-4, 6 2-MeOC ₆ H ₄), 3.86 (с, 3H, -OCH ₃), 2.63 (кв, $J = 8.1$, 4.5 Hz, 1H, Cpr H-1), 1.27-1.11 (м, 4H, Cpr H-2 _{eq} , 3 _{eq} , 2 _{ax} , 3 _{ax})

1	2
16.5	8.01 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2,6 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 7.86 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3,5 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 7.73 (с, 1H, -CH=), 7.55-7.51 (м, 2H, H-3, 5 2-MeC ₆ H ₄), 7.39 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4 2-MeC ₆ H ₄), 7.30 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6 2-MeC ₆ H ₄), 2.49 (кв, $J = 8.0$ Hz, 1H, Сре H-1), 2.30 (с, 3H, -CH ₃), 1.94-1.68 (м, 8H, Сре H-5 _{eq} , 2 _{eq} , 5 _{ax} , 2 _{ax} , 3 _{eq} , 4 _{eq} , 3 _{ax} , 4 _{ax})

ІЧ-спектри синтезованих сполук

№ сполук	ІЧ-спектри, (ν , cm^{-1})
1	2
3.1	3725 (ν_{NH}), 3176 (ν_{NH}), 3008 (ν_{asCH_2}), 1682 (ν_{CO}), 1519 (δ_{NH}), 1145 (δ_{CH}), 722 (γ_{CH})
3.2	3737 (ν_{NH}), 3128 (ν_{NH}), 3011 (ν_{asCH_2}), 1681 (ν_{CO}), 1531 (δ_{NH}), 1163 (δ_{CH}), 733 (γ_{CH})
3.3	3717 (ν_{NH}), 3175 (ν_{NH}), 3012 (ν_{asCH_2}), 1681 (ν_{CO}), 1536 (δ_{NH}), 1149 (δ_{CH}), 724 (γ_{CH})
3.4	3714 (ν_{NH}), 3185 (ν_{NH}), 2914 (ν_{asCH_2}), 1687 (ν_{CO}), 1530 (δ_{NH}), 1389 (δ_{sCH_3}), 1155 (δ_{CH}), 814 ($\nu_{\text{C-S}}$), 719 (γ_{CH})
3.5	3713 (ν_{NH}), 3160 (ν_{NH}), 3015 (ν_{asCH_2}), 1677 (ν_{CO}), 1518 (δ_{NH}), 1232 (δ_{CH}), 1161 (ν_{CF}), 1120 (ν_{CF}), 1066 (ν_{CF}), 885 ($\nu_{\text{C-S}}$), 738 (γ_{CH}), 689
3.6	3743 (ν_{NH}), 3196 (ν_{NH}), 3013 (ν_{asCH_2}), 1693 (ν_{CO}), 1536 (δ_{NH}), 1452 (ν_{CH}), 1161 (δ_{CH}), 1102 (ν_{CF}), 1030, 934, 813 ($\nu_{\text{C-S}}$), 710 (γ_{CH})
3.7	3747 (ν_{NH}), 3196 (ν_{NH}), 2919 (ν_{asCH_2}), 1682 (ν_{CO}), 1610 (δ_{NH}), 1224 (δ_{CH}), 1146 (ν_{CF}), 811 ($\nu_{\text{C-S}}$), 719 (γ_{CH})
3.8	3233 (ν_{NH}), 3144 (ν_{NH}), 3031 (ν_{asCH_2}), 1659 (ν_{CO}), 1515 (δ_{NH}), 1176 (δ_{CH}), 742 (ν_{CCl})
3.9	3744 (ν_{NH}), 3169 (ν_{NH}), 3031 (ν_{asCH_2}), 1688 (ν_{CO}), 1532 (δ_{NH}), 1162 (δ_{CH}), 736 (ν_{CCl}), 694
3.10	3745 (ν_{NH}), 3152 (ν_{NH}), 3013 (ν_{asCH_2}), 1680 (ν_{CO}), 1514 (δ_{NH}), 1152 (δ_{CH}), 822 ($\nu_{\text{C-S}}$), 712 (ν_{CCl})
3.11	3744 (ν_{NH}), 3255 (ν_{NH}), 3014 (ν_{asCH_2}), 1666 (ν_{CO}), 1530 (δ_{NH}), 1397 (δ_{sCH_3}), 1168 (δ_{CH}), 745 (γ_{CH}), 678
3.12	3746 (ν_{NH}), 3189 (ν_{NH}), 3019 (ν_{asCH_2}), 1693 (ν_{CO}), 1542 (δ_{NH}), 1452 (ν_{CH}), 1169 (δ_{CH}), 1109 (ν_{CF}), 1030, 934, 821 ($\nu_{\text{C-S}}$), 719 (γ_{CH})

1	2
3.13	3757 (ν_{NH}), 3188 (ν_{NH}), 3027 (ν_{asCH_2}), 1698 (ν_{CO}), 1526 (δ_{NH}), 1452 (ν_{CH}), 1364 (δ_{sCH_3}), 1145 (δ_{CH}), 855 ($\nu_{\text{C-S}}$), 749 (γ_{CH})
3.14	3777 (ν_{NH}), 3160 (ν_{NH}), 2939 (ν_{asCH_2}), 1687 (ν_{CO}), 1516 (δ_{NH}), 1155 (δ_{CH}), 725 (γ_{CH})
3.15	3784 (ν_{NH}), 3147 (ν_{NH}), 2948 (ν_{asCH_2}), 1679 (ν_{CO}), 1517 (δ_{NH}), 1161 (δ_{CH}), 695
3.16	3771 (ν_{NH}), 3151 (ν_{NH}), 2941 (ν_{asCH_2}), 1680 (ν_{CO}), 1513 (δ_{NH}), 1159 (δ_{CH}), 695
3.17	3752 (ν_{NH}), 3148 (ν_{NH}), 3019 (ν_{asCH_2}), 1676 (ν_{CO}), 1521 (δ_{NH}), 1159 (δ_{CH}), 822 ($\nu_{\text{C-S}}$), 714 (ν_{CCl}), 676
3.18	3742 (ν_{NH}), 3195 (ν_{NH}), 3031 (ν_{asCH_2}), 1692 (ν_{CO}), 1520 (δ_{NH}), 1445 (ν_{CH}), 1359 (δ_{sCH_3}), 1145 (δ_{CH}), 848 ($\nu_{\text{C-S}}$), 746
3.19	3737 (ν_{NH}), 3163 (ν_{NH}), 2951 (ν_{asCH_2}), 1686 (ν_{CO}), 1518 (δ_{NH}), 1149 (δ_{CH}), 685
3.20	3713 (ν_{NH}), 3160 (ν_{NH}), 2950 (ν_{asCH_2}), 1688 (ν_{CO}), 1517 (δ_{NH}), 1160 (δ_{CH}), 689
3.21	3158 (ν_{NH}), 3031 (ν_{NH}), 2915 (ν_{asCH_2}), 1683 (ν_{CO}), 1531 (δ_{NH}), 1136 (δ_{CH}), 691
3.22	3756 (ν_{NH}), 3161 (ν_{NH}), 2946 (ν_{asCH_2}), 1651 (ν_{CO}), 1513 (δ_{NH}), 1161 (δ_{CH}), 818 ($\nu_{\text{C-S}}$), 730 (γ_{CH})
3.23	3189 (ν_{NH}), 2866 (ν_{asCH_2}), 1688 (ν_{CO}), 1529 (δ_{NH}), 1154 (δ_{CH}), 728 (ν_{CCl})
3.24	3182 (ν_{NH}), 2959 (ν_{asCH_2}), 1676 (ν_{CO}), 1514 (δ_{NH}), 1159 (δ_{CH}), 823 ($\nu_{\text{C-S}}$), 719 (ν_{CCl})
3.25	3744 (ν_{NH}), 3195 (ν_{NH}), 2934 (ν_{asCH_2}), 1682 (ν_{CO}), 1537 (δ_{NH}), 1350 (δ_{sCH_3}), 1146 (δ_{CH}), 843 ($\nu_{\text{C-S}}$), 744 (γ_{CH})
4.1	3772, 3679, 3012, 1874, 1685, 1579, 1483, 1321, 1181, 1065, 982, 858, 781, 673, 636
4.2	3888, 3693, 3186, 2924, 1874, 1851, 1688, 1581, 1484, 1468, 1390, 1244, 1169, 1068, 928, 855, 758, 698, 659, 642

1	2
4.3	3887, 3746, 3718, 3632, 3013, 2686, 1851, 1688, 1641, 1580, 1532, 1470, 1419, 1391, 1307, 1281, 1176, 1151, 1103, 1028, 942, 899, 889, 831, 812, 781, 709, 676, 660, 609
4.4	3660, 3632, 3591, 3473, 3006, 2858, 2624, 2117, 1974, 1690, 1679, 1658, 1641, 1630, 1599, 1547, 1513, 1478, 1441, 1385, 1298, 1282, 1201, 1163, 1113, 1062, 926, 885, 789, 756, 675, 663, 617
4.5	3855, 3734, 3609, 3010, 2813, 2532, 2310, 1681, 1606, 1590, 1525, 1452, 1416, 1392, 1298, 1250, 1164, 1116, 1081, 1069, 1031, 1003, 942, 913, 877, 817, 797, 766, 744, 726, 696, 676, 666, 636, 619
4.6	3196, 3018, 1707, 1679, 1600, 1571, 1513, 1503, 1403, 1332, 1246, 1197, 1167, 1107, 920, 879, 821, 775, 751, 735, 701, 677
4.7	3191, 3012, 1694, 1527, 1417, 1243, 1169, 1097, 937, 823, 763, 716, 673
4.8	3121, 3004, 2986, 1679, 1512, 1288, 1252, 1157, 860, 778, 742, 728, 694
4.9	3121, 3004, 2986, 1715, 1686, 1525, 1432, 1390, 1281, 1241, 1222, 1192, 1158, 1130, 1098, 1065, 949, 937, 883, 755, 709, 674, 613
4.12	3590, 3415, 3121, 2966, 2799, 2482, 2372, 2044, 1722, 1709, 1690, 1677, 1641, 1630, 1589, 1512, 1501, 1480, 1401, 1327, 1165, 1034, 927, 890, 859, 788, 765, 693, 671, 640
4.13	3357, 3286, 3143, 3000, 1673, 1526, 1329, 1147, 767, 724, 687
4.14	3368, 3267, 3131, 3011, 1679, 1531, 1312, 1147, 787, 724, 664
5.1	3193, 1683, 1651, 1391, 1138, 1102, 940, 882, 866, 818, 709, 676, 642

1	2
6.1	1651, 1549, 1472, 1441, 1394, 1224, 1158, 1036, 936, 885, 836, 749, 668, 628
6.5	1680, 1643, 1436, 1386, 1213, 1156, 873, 738, 670
7.1	3230, 1627, 1519, 1455, 1290, 1217, 1155, 950, 912, 707, 670, 619
7.7	3155, 1652, 1515, 1390, 1158, 931, 668
9.1	2846, 1655, 1472, 1217, 1162, 1113, 944, 910, 870, 735, 674
9.5	1669, 1486, 1274, 1179, 756, 714, 668
10.1	3212, 1692, 1504, 1395, 1233, 1186, 1153, 1074, 1031, 945, 882, 763, 710, 668
10.3	3123, 1686, 1615, 1524, 1465, 1221, 1170, 1145, 943, 828, 734, 680, 639

Додаток Б.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Львівського національного
 медичного університету
 ім. Данила Галицького
 Наконечний А. Й.
 30 04 2021 р.

д.мед.н., проф.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Нові похідні заміщені циклоалканкарбонілтїосечовини(семикарбазиди): синтез, фунгіциди, токсичність генів та рістрегулююча активність.
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: О.В. Холодняк, С.І. Коваленко
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Antypenko L., Meyer Fatuma, Kholodniak O., Jirásková Tereza, Troianova A., Buhaiova VI., Cao Surui, Sadykova Zhanar, Kovalenko S., Garbe Leif, Steffens Karl. Novel acyl thiourea derivatives: synthesis, antifungal activity, gene toxicity, drug-like screening and molecular docking. *Archive Pharmazie*, 2018; 1–14. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800275>; Kholodniak O.V., Kazunin M.S., Fatuma Meyer, Kovalenko S.I., Steffens K.G. (2020). Novel N-cycloalkylcarbonyl-N'-arylthioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. *Chemistry and Biodiversity*, 17, e2000212. Kholodnyak O.V., Stavvtskyi V., Kovalenko S.I. (2021). Substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl-)carboxylic(sulfonic) acids: synthesis, antimicrobial and growth-regulating activity. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14 (1), 4-11.
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
 (назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 2018 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджусь
Синтезовані нові заміщені циклоалканкарбонілтїосечовини(семикарбазиди), для яких досліджена протигрибкова активність, генна токсичність та рістрегуляторна активність. Впровадження представлених результатів в наукову роботу кафедри дозволить підвищити ефективність робіт по спрямованому пошуку біологічно активних речовин з направленим видом активності. Впровадження результатів в навчальну роботу кафедри дозволить студентам розширити кругозір використання циклоалканкарбонілізотіоціанатів у реакції нуклеофільного приєднання.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук та розробці методів їх хімічної модифікації.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
 д.фарм.н., професор


 Lesyk P.B.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Дизаміщені тіосечовини та тіосемикарбазиди – перспективний клас фунгіцидних агентів
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: О.В. Холодняк, С. І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. Джерело інформації: Antypenko L., Meyer Fatuma, **Kholodnyak O.**, Jirásková T., Troianova A., Buhaiova Vl., Cao Surui, Sadykova Z., Kovalenko S., Garbe L., Steffens K. (2018). Novel acyl thiourea derivatives: synthesis, antifungal activity, gene toxicity, drug-like screening and molecular docking. *Arch Pharm Chem Life Sci.* e1800275; **Kholodniak O.V.**, Kazunin M.S., Fatuma Meyer, Kovalenko S.I., Steffens K.G. (2020). Novel N-cycloalkylcarbonyl-N'-arylthioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. *Chemistry and Biodiversity*, 17, e2000212
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. Рекомендовано впровадити: до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фізичної, органічної хімії та неорганічної хімії Дніпровського національного університету ім. Олесея Гончара
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 2021 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблена та реалізована стратегія пошуку фунгіцидних агентів серед дизаміщених тіосечовин та тіосемикарбазидів з циклоалканкарбокисильним фрагментом, яка включала результати <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> експериментів та SAR-аналізу. Впровадження представлених результатів в наукову та навчально-методичну роботу кафедри підвищить ефективність пошуку нових біоактивних сполук. Впровадження результатів у навчальну роботу дозволить покращити студентам розуміння взаємозв'язку «хімічна будова-фунгіцидна дія» ймовірних біологічно активних сполук.		
7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук та розробці методів їх хімічної модифікації.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фізичної, органічної хімії та неорганічної хімії,
к.х.н., доцент

Стець Н.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 д.фарм.н., проф. Інна Владимірова
 " 04 " 05 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Дизайн, синтез і протисудомна активність нових діацилтіосемікарбазидів.
 (назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: О.В. Холодняк, С.І. Коваленко
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** Kholodniak O.V., Stavytskyi V.V., Kazunin M.S., Bukhtiyarova N.V., Berest G.G., Belenichev I.F., S.I. Kovalenko. Design, synthesis and anticonvulsant activity of new diacylthiosemicarbazides, *Biopolym. Cell.* 2021; Kholodniak O., Kovalenko S., Belenichev I. Design, synthesis and anticonvulsant activity cycloalkylcarbonyl thiosemicarbazides derivatives. International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!» (23.10.2020). Lithuania, Kaunas, 2020, C.52. ISBN 978-9955-15-669-7.
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету
 (назва закладу)
- Термін впровадження:** з 2021 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Проведено первинний скриніг на протисудомну активність нових діацилтіосемікарбазидів з циклоалканкарбоксілним фрагментом, обговорено взаємозв'язок «структура-активність». Впровадження даних результатів дозволить підвищити ефективність робіт по створенню протисудомних препаратів. Впровадження представлених результатів в навчальну роботу кафедри дозволить поглибити знання студентів у галузі розробки інноваційних біоактивних молекул з направленим видом активності.		

- Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук та розробці методів їх хімічної модифікації.

Розглянуто на засіданні кафедри фармацевтичної хімії

Протокол № 14 від 12 квітня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри фармацевтичної хімії,
 д.фарм.н., професор

Вікторія Георгіянц

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор ДВНЗ «Український
державний хіміко-технологічний університет»
д.т.н., проф.  Зайчук О.В.
2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук рiстрегуляторiв з фунгiцидною дiєю серед замiщених (циклоалкiлкарбонiлтиоуреiдо)арил-(бензил-)карбонових (сульфонових) кислот
(назва пропозицiї для впровадження)
2. Запорiзький державний медичний унiверситет, м. Запорiжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: О.В. Холодняк, С.І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторiв)
3. Джерело iнформацiї: O. V. Kholodniak, V. V. Stavvytskyi, S. I. Kovalenko. Substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl-)carboxylic(sulfonic) acids: synthesis, antimicrobial and growth-regulating activity. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 14 (1), 4-11.
(назва, рiк видання, вихiднi даннi тощо)
4. Рекомендовано впровадити: до використання у науково-дослiднiй та навчальнiй роботi кафедри фармацiї та технологiї органiчних речовин Українського державного хiмiко-технологiчного унiверситету
(назва закладу)
5. **Термiн впровадження:** з 2021 р.
6. **Ефективнiсть впровадження** вiдповiдно до критерiїв, що викладенi в п.3

Показники	За даними	
	Розробникiв	Установи, що впроваджує
<p>Розроблено одностадiйний метод синтезу замiщених (циклопропанкарбонiл-тиоуреiдо)арил-(бензил-)карбонових(сульфонових) кислот, дослiджено фiзико-хiмiчнi властивостi синтезованих сполук та встановлена наявнiсть рiстстимулюючої та фунгiцидної дiї.</p> <p>Впровадження даних результатiв дозволить пiдвищити ефективнiсть пошуку нових рiстстимуляторiв з фунгiцидною дiєю серед iнших класiв органiчних сполук. Впровадження представлених результатiв в навчальну роботу кафедри дозволить студентам удосконалити знання з фiзико-хiмiчних методiв нових класiв сполук (особливостi спектрiв) та оволодiти пiдходами до спрямованого пошуку iнновацiйних бiоактивних молекул.</p>		

7. **Зауваження, пропозицiї:** продовжувати роботу по вивченню можливостей хiмiчної модифiкацiї синтезованих сполук.

Вiдповiдальний за впровадження:

Завiдувач кафедри фармацiї
та технологiї органiчних сполук,
д.х.н., професор



О.В. Харченко

Додаток Б.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
заслужений діяч науки і техніки України,
проф. Кліщ І.М.
" 05 " 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук діуретичних агентів з використання методології *in silico* серед невідомих циклоалканкарбонілтіосечовин та тіосемікарбазидів
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: О.В. Холодняк, С.І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. Джерело інформації: Kholodniak O.V., Sokolova K.V., Kovalenko S.I., Podpletnya O.A. (2020). Directed search for compounds that affect the excretory function of rat kidneys, among new cycloalkylcarbonyl thioureas and thiosemicarbazides derivatives. Медична та клінічна хімія. 22(2): 5-16.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. Рекомендовано впровадити: до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
(назва закладу)
5. Термін впровадження: з 2020 р.
6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
<p>Розроблена стратегія пошуку діуретиків з використанням віртуального (молекулярний докінг до карбоангідраз II) та традиційного скринінгу серед N-(R-карбамотіол)-циклоалкілкарбоксамідів. В рамках роботи синтезовано сполуки, обговорені їх спектральні характеристики та досліджена діуретична активність. Виявлена «сполука-лідер», яка конкурує з референе-препаратом «Гідрохлоротіазид».</p> <p>Впровадження одержаних результатів дозволить підвищити ефективність наукових робіт по використанні сучасної стратегії пошуку біологічно активних речовин з направленим видом активності. Впровадження одержаних результатів в навчальну роботу кафедри дозволить студентам покращити розуміння підходів до створення інноваційних біоактивних молекул.</p>		

7. Зауваження, пропозиції: продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
д.фарм.н., професор



Л.С. Логойда