

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ**



**MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL  
TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY**

**ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ**

**ХАРКІВ  
2016**

**ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ  
ТІАЗОЛФТОРХІНОЛОНУ**

*Спиридонова Н.В.<sup>1</sup>, Сілін О.В.<sup>2</sup>, Коваленко С.М.<sup>3</sup>, Лебединець В.О.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>ТОВ «Спектрум Інфо», м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

**Вступ.** Незважаючи на велику кількість антибактеріальних препаратів, номенклатура яких на вітчизняному фармацевтичному ринку налічує понад 200 найменувань, їх обсяг постійно збільшується [1]. Щороку розробляються нові БАР, вагома частина яких поповнює арсенал антибактеріальних лікарських засобів (ЛЗ). Причини розробки нових ЛЗ різноманітні: розширення антибактеріального спектру, підвищення активності щодо певних мікроорганізмів, пошук сполук з активністю щодо проблемних збудників, поліпшення фармакокінетичних властивостей, зниження токсичності та ін. Однією з головних причин пошуку нових сполук є резистентність до антибактеріальних препаратів що зростає, причому її вираженість настільки велика, що багато ЛЗ втрачає свою значимість при лікуванні низки інфекцій.

На сьогоднішній день препарати групи фторхінолонів у порівнянні з іншими класами антибактеріальних засобів для системного застосування посідають одне з вагомих місць на фармацевтичному ринку України.

Фторхінолони – синтетичні антибактеріальні агенти, які не відносяться до числа штучно змодельованих свідомо за аналогією інших природних об'єктів. За своїми фармакологічними властивостями фторхінолони близькі до антибіотиків і мають широкий спектр дії. Окрім того, вони часто розглядаються як альтернатива високоактивним антибіотикам широкого спектру дії при лікуванні ускладнених інфекцій різної локалізації. Такій широкій затребуваності фторхінолонові препарати зобов'язані своєю високою біодоступністю, широкому спектру антибактеріальної дії, вираженому бактерицидному ефекту, гарним фармакокінетичним властивостям та оригінальності механізму дії. Найбільш вивчені і широко використовуються в клініці монофторхінолони.

Відомо, що процес створення синтетичного ЛЗ починається з пошуку сполуки-лідера – речовини, яка має бажану фармакологічну активність. Це потребує ретельних досліджень, що, як правило, полягають у модифікації відомої структури з метою підвищення її активності, зменшення токсичності та/або покращення селективності дії.

Одним з ефективних підходів є біоізостерична заміна. Біоізостером називають сполуку, яка утворюється шляхом заміни одного атома (або групи атомів) на другий атом (групу атомів) та зберігає біологічну активність початкової речовини [4]. Таким способом можуть бути створені нові речовини з покращеними, у порівнянні з батьківською сполукою, фармакологічними якостями. На даний час відомо багато прикладів вдалого застосування методу

біоізостеричної заміни при створенні ЛЗ [5].

**Мета дослідження.** Біоізостерична підміна замісника у третьому положенні фторхінолонового ядра дає підставу для пошуку серед синтезованих сполук антибактеріальних якостей. Тому предметом нашого дослідження є пошук серед синтетичних речовин з числа біоізостерів класу фторхінолонів сполуки-лідера для подальшої розробки ЛЗ антимікробної дії на його основі.

При синтезі важливо було розробити просту, ефективну, доступну технологію з високою селективністю периферійних трансформацій.

**Методи дослідження.** Хімічні дослідження із використанням реакції Ганча, реакції Гоулда-Якобса, алкілування, заміщення. Фізико-хімічні дослідження: ПМР-, ІЧ-, УФ- спектроскопія.

**Основні результати.** Отримання систем, що складаються з ядер хінолона і тіазола, виходячи з 3-ціанхінолонів-4 через відповідні тіокарбоксаміди є до цих пір не вивченим. Окрім того, не описані будь-які можливі варіанти як одержання тіокарбоксамідів фторхінолонів, так і реакції тіокарбоксамідів хінолона з різними галогенпохідними.

Нами були синтезовані раніше не описані в літературі тіокарбоксаміди фторхінолонів та одержані на їх основі тіазолфторхінолони. Вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук довели перспективність подальших досліджень.

Ключовими структурами для досягнення поставленої мети були обрані фторхінолон-3-карбонітрили. Нами розроблено простий та ефективний спосіб одержання N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів, виходячи з 3,4-дифтораніліна, застосовуючи реакцію Гоулда-Якобса в багатостадійному-однореакторному виконанні [2].

Далі нами було вивчено хімічні властивості N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів, перш за все взаємодія з нуклеофільними реагентами [3]. При взаємодії N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів з сірководнем в основному середовищі з високим виходом були одержані відповідні N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-тіокарбоксаміди. В результаті було розроблено простий і ефективний спосіб одержання N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-тіокарбоксамідів, який раніше не був описаний у літературі (рис. 1).

Доступ до структури N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-тіокарбоксамідів дав можливість використовувати реакцію Ганча для одержання заміщених N`1-алкіл-7-діалкіламіно-3-тіазоліл-6-фторхінолонів шляхом взаємодії N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-тіокарбоксамідів з широким класом альфа-галоген кетонів або альфа-галоген альдегідів. Був розроблений простий спосіб їх одержання з високим виходом цільових продуктів.

Застосування реакції Ганча для одержання N`1-алкіл-7-діалкіламіно-3-тіазоліл-6-фторхінолонів відкрило широкі можливості для одержання раніше невідомих гетероциклічних похідних хінолона та дозволило розширити синтетичний потенціал 3-ціанхінолонів-4 (рис.1).

Для підтвердження будови синтезованих продуктів були застосовані

методи ІЧ- і ПМР- спектроскопії, а також спектроскопії електронного поглинання. Найбільш важливим методом для підтвердження структури одержаних речовин стала ПМР-спектроскопія. У ПМР спектрі спостерігалися всі сигнали протонів, що відповідають очікуваній структурі.

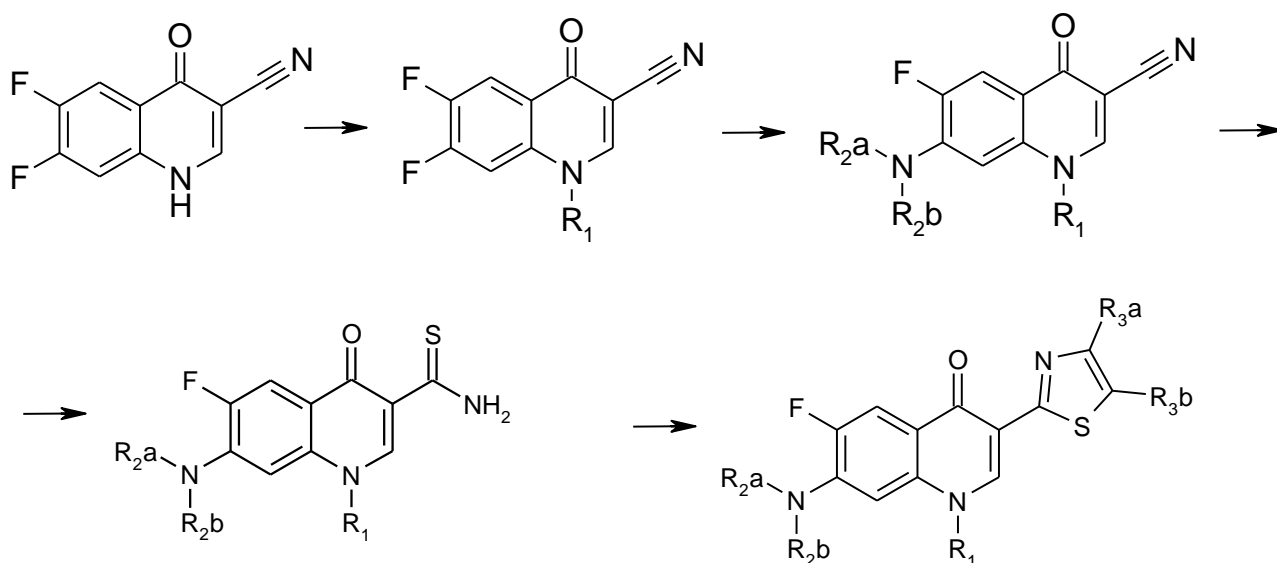


Рис. 1. Схема одержання

Для прогнозування активності синтезованих сполук нами використана програма PASS Professional. За результатами проведеного комп'ютерного прогнозування для синтезованих N'1-алкіл-7-діалкіламіно-3-тіазоліл-6-фторхінолонів найбільш ймовірною є антибактеріальна активність. Сполуки, що мали найбільші коефіцієнти подібності, були направлені для подальших фармакологічних досліджень.

#### Висновки.

Розроблено нова ефективна технологія одержання похідних тіазолфторхінолону з високими виходами цільових продуктів для проведення подальших скринінгових фармакологічних досліджень.

#### Список літератури

1. Притула Р.Л. Аналіз вітчизняного ринку антибактеріальних засобів для фармакотерапії постраждалих з травматичною хворобою / Притула Р.Л., Шматенко О.П., Максимук Т.М., Скворцова О.В. // Проб. військ. охорони здоров'я – 2012. - № 31 (40). – С. 282-290.
2. Спиридонова Н.В. Синтез N'1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрілів / Н.В.Спиридонова, О.В.Сілін, С.М.Коваленко, І.О.Журавель // Журн. орг. фар. хім. – 2011. – Т 9, № 4. – С. 65-69.
3. Спиридонова Н.В. Синтез функціональних производних на основе взаимодействия 3- циано-фторхинолонов с нуклеофильными реагентами / Н.В. Спиридонова, А.В. Силин, С.Н. Коваленко, И.А. Журавель // Вестник КазНМУ. – 2015. – №3. – С. 420-423.
4. Hansch C., Fujita T. // J. Am. Chem. Soc. – 1964. – 86. – P. 1616.
5. Lester A. Mitscher // Chem. Rev. –2005. – 105 (02). – P. 559-592.