

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
**Навчально-науковий інститут природничо-математичних, медико-
біологічних наук та інформаційних технологій**
Кафедра хімії та фармації

Освітньо-професійна програма:

Хімія, медична і фармацевтична хімія

Спеціальність: 102 Хімія

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня магістр

**Синтез та властивості похідних бромідів 3-гідрокси-1,3-діарил-2,3,6,7-
тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію**

Студентки Ярмошкіної Марії Олегівни

Науковий керівник: проф. Демченко А. М.,

Доц. Циганков С.А.

Рецензенти: доцент кафедри хімії, технологій та фармації

Національного університету «Чернігівський колегіум»

імені Т.Г.Шевченка канд.фарм.наук Янченко В.О.;

Доктор хімічних наук, професор Ніжинського

державного університету імені М.Гоголя

Суховаєв В.В

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

Ніжин – 2023

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ I. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТІАЗИНІЮ ..	7
1.1. Загальна характеристика тiazинію	7
1.2. Методи одержання похідних тiazолу.....	8
1.3. Біологічна активність похідних тiazинію.....	13
1.4. Постановка задачі	21
РОЗДІЛ II. МЕТОДИ І МАТЕРІАЛИ	23
2.1 Матеріали.....	23
2.2 Хімічний аналіз	24
2.3 Дослідження противірусної активності.....	24
РОЗДІЛ III ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	26
3.1 Синтез напівпродуктів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5 <i>H</i> - імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тiazинію	26
3.2 Біологічна активність синтезованих речовин	36
ВИСНОВКИ.....	40
ІНФОРМАЦІЙНІ ДЖЕРЕЛА	41

Умовні позначення

COVID-19	Коронавірусна хвороба 2019
SARS-CoV	Вірус важкого гострого респіраторного синдрому
SARS-CoV-2	Вірус важкого гострого респіраторного синдрому-2
MEП	Молекулярний електростатичний потенціал
3CLpro	хімотрипсин-подібна протеаза
Mpro	Основна протеаза
PLpro	Папаїноподібна протеаза
p-TSA	p-толуолсульфокислота
VRE	Ванкоміцин-резистентний ентерокок
MRSA	Метицилін-резистентний стафілокок

ВСТУП

Актуальність теми. На теперішній час по всьому світу набирає своїх обертів ситуація зі збільшенням нових варіантів захворювань, які становлять підвищений ризик для глобального громадського здоров'я. Створивши групу ВООЗ у червні 2020 року тепер іде спостереження за еволюцією вірусів з особливим акцентом на варіанти SARS-CoV-2, їх фенотип та вплив на контрзаходи. ВООЗ спонукало охарактеризувати деякі з них як варіанти, що представляють інтерес (VOI) та варіанти, що викликають занепокоєння (VOC), щоб визначити пріоритетність глобального моніторингу та досліджень, а також інформувати та коригувати відповідь на COVID-19 [1].

Значного прогресу було досягнуто у створенні та зміцненні глобальної системи виявлення сигналів потенційних VOI або VOC та швидкої оцінки ризику, який становлять варіанти SARS-CoV-2 для громадського здоров'я. Залишається критично важливим, щоб ці системи підтримувалися, а дані обмінювалися відповідно до добрих принципів і своєчасно, оскільки SARS-CoV-2 продовжує циркулювати на високих рівнях по всьому світу. Відстежуючи циркуляцію SARS-CoV-2, також залишається важливим стежити за їх поширенням у популяціях тварин та хронічно інфікованих осіб, що є ключовими аспектами глобальної стратегії зменшення виникнення мутацій, які мають негативні наслідки для громадського здоров'я. У березні 2023 року ВООЗ оновила свою систему відстеження та робочі визначення варіантів, що викликають занепокоєння, варіантів, що представляють інтерес, та варіантів, що перебувають під моніторингом [2].

Мета роботи: синтез властивостей похідних бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію та дослідження протівірусної активності отриманих сполук.

Завдання:

- здійснити опрацювання наукової літератури з теми даної роботи;
- синтезувати похідні бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*] [1,3]тіазинію та дослідити властивості отриманих сполук;
- визначити противірусну активність синтезованих речовин;
- оцінити перспективний ряд отриманих похідних бромідів, їх дію в області фармації.

Об'єкт дослідження: нові похідні бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо [2,1-*b*] [1,3]тіазинію.

Предмет дослідження: синтез та виявлення противірусної дії похідних бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*] [1,3]тіазинію.

Методи дослідження – хімічний синтез, статистичні розрахунки, молекулярний докінг, гомологічне моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів.

Нами було синтезовано нові похідні бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію. За допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії та елементарного аналізу була підтверджена їх будова. Противірусну активність отриманих сполук змодельовано експериментом *in silico* щодо вірусу SARS-CoV-2.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати вказують на значну антивірусну активність синтезованих нових похідних бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію проти вірусу SARS-CoV-2 та дають зрозуміти необхідність їх використання при подальших дослідженнях у даному напрямку з метою пошуку нових лікарських засобів щодо вірусу SARS-CoV-2.

Особистий внесок автора. Особисто автор виконав пошук та огляд наукової літератури по темі кваліфікаційної роботи. Брала участь при виконанні експериментальної частини роботи. Ідея розробки похідних бромідів 3-гідроксі-

1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію та дослідження їх противірусної активності належить науковому керівнику. Аналіз отриманих результатів дослідження, узгодження структури роботи, а також сформульовані висновки було виконано автором з науковим керівником.

Апробація результатів досліджень. В двох публікаціях провелаь апробація отриманих результатів.

Публікації. На міжнародних конференціях, за матеріалами кваліфікаційної роботи, було опубліковано 2 тез доповідей.

Структура та об'єм кваліфікаційної роботи. Структуру магістерської роботи складають вступ, огляд літературних джерел, методів і матеріалів досліджень, експериментальної синтетичної та біологічної частин, які містять виклад отриманих результатів та їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, до складу якого входить 64 найменування. Дана робота налічує 47 сторінки друкованого тексту, проілюстрована однією таблицею і одним спектром.

РОЗДІЛ I. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТІАЗИНІЮ

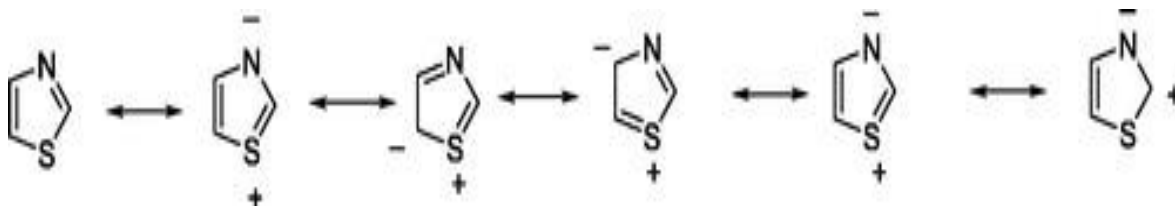
(огляд літератури)

1.1. Загальна характеристика тіазинію

Тіазоли – це органічні кільцеві п'ятиароматичні сполуки, що мають загальну формулу C_3H_3NS . Вільний тіазол собою світло-жовту рідину з запахом, схожою з піридином[3].

Наступні структури тіазолу вважають резонуючими. Тим не менш, деякі резонуючі збірки аналогічно можливі із залученням d-орбіталей сірки (схема 1) [4].

Схема 1.

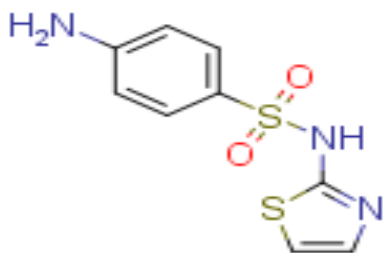


Резонуючі структури тіазолу.

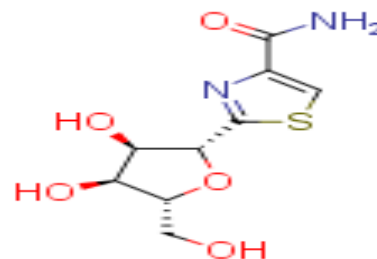
Тіазолове ядро являється частиною тіаміну (вітаміну В). Тіазоли застосовуються для одержання частинок вільних карбів і з перехідними металами комплексуються, тоді коли їхні солі використовують як каталізatori в реакції конденсації бензоїну і реакції Штеттера [5].

У 1887 році вперше Ганцшем і Вебером були описані тіазоли, які займають потужні біологічні застосування. Показано схожі хімічні та фізичні властивості з піримідином і піридином, хоч деякі їхні похідні поводять себе аналогічно фурану і тіофену. Азот є найбільш негативним атомом в порівнянні з сіркою і вуглецем, що є нейтральними на це вказує (МЕР) Молекулярний електростатичний потенціал [6–7].

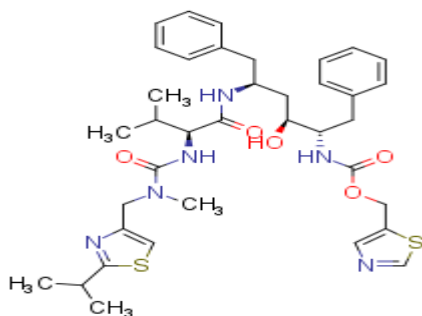
Тіазол і корельовані з ним сполуки є одними з найвищих значущих потенційних речей в основному зростаючому хімічному світі сполук, що виявляють значну фармакологічну дію. Дане дослідження показує широкий погляд на добування та біологічні дії матеріалів, що мають тіазолову рухливість [8].



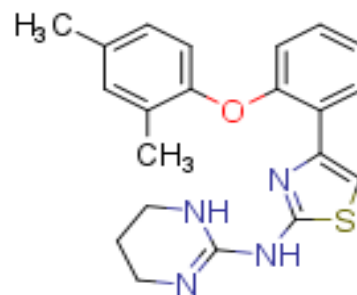
1.1 Sulfathiazole (Сульфатіазол)



1.2 Tiazofurin (Тіазофурин)



1.3. Ritonavir (Ритонавір)



1.4 Abafungin (Абафунгін)

Приклад біоактивних тіазолів (1.1–1.4)

Рак це хвороба, що посідає одне з перших місць з найвищих причин смерті у світі; є підготовлених декілька матеріалів по витратам на терапію раку. У декількох з цих препаратів присутнім є тіазол, який являється адаптованим гетероциклом. Їх використовують для лікування раку [9].

Для оцінення протиракової дії були підготовлені та оцінені арилові тіазоли [10].

1.2. Методи одержання похідних тіазинію

З відмінним виходом можна отримати сам тіазол 1.8 шляхом конденсації α -хлорацетальдегіду 1.5 і тіоформаміду 1.6 (схема 2) [11].

Схема 2.

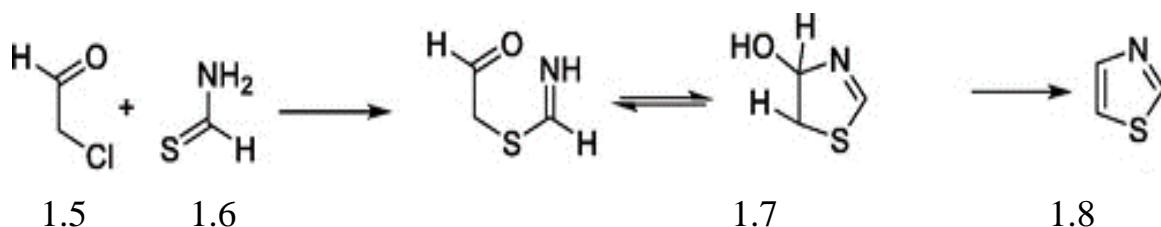
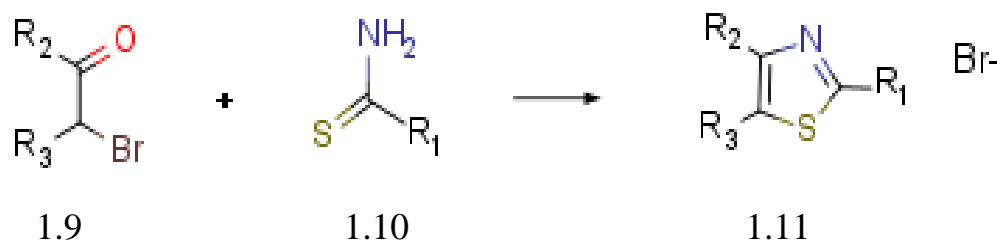


Схема конденсації α -хлорацетальдегід 1.5 з тіоформамідом 1.6.

Солі тіазолу 14 можна успішно добути шляхом модифікації синтезу тіазолу Ганцша [12]. Особливо цінний цей спосіб для тих сполук тіазолу, в яких замісник на кільцевому азоті шляхом прямого алкілювання не може бути введений, наприклад, гетероарилових або арилових солей тіазолу [13].

(після 8 схеми) Знову можемо помітити отримання солі тіазолу з відмінним виходом при циклізації N-монозаміщених тіоамідів 10 з α -галокарбонільними сполуками 9 [14].

Схема 3.



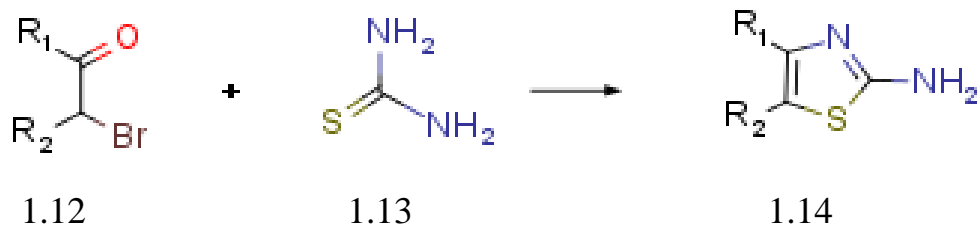
$\text{R}_1 = \text{H}, \text{NHNH}_2$

$\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

$\text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$

Одним із найбільш ефективних є конденсація α -галокетонів або α -галоальдегідів 12 і еквімолярних частин тіосечовини 13 з одержанням відповідних 2-амінотіазолів 14 без побічних продуктів (схема 4) [15].

Схема 4.



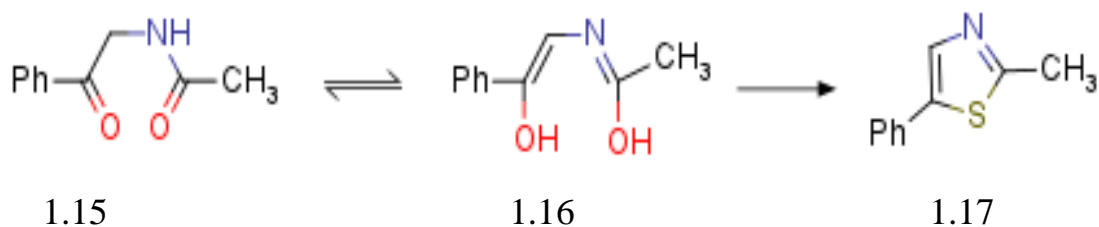
$R_1 = H(a), CH_3(b), C_6H_5(c)$

$R_2 = CH_3$

Синтез 2-амінотіазолів 14 (1.14 a-c).

Вперше ця реакція була описана в 1910 р. Габріелем. Під час взаємодії N-(2-оксо-2-фенілетил) ацетаміду 1.15 з рівномолекулярною кількістю пентасульфіді фосфору спостерігалось утворення 2-метил-5-фенілтіазолу 1.17 (схема 5) [16].

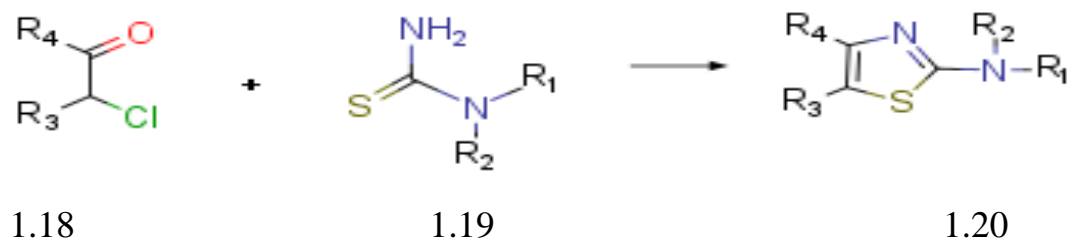
Схема 5.



Синтез похідних тіазолу на основі дикетону 1.17.

Існує метод синтезу 2-дизаміщених амінотіазолів 1.20, який ініційований Маркесіні, відкритий у 1893 р. на основі реакції 1-хлорпропан-2-ону 1.18 з O-метилкарбамотіоатом 1.19 дали похідні 2-гідрокситіазолу 1.23 [17].

Схема 6.



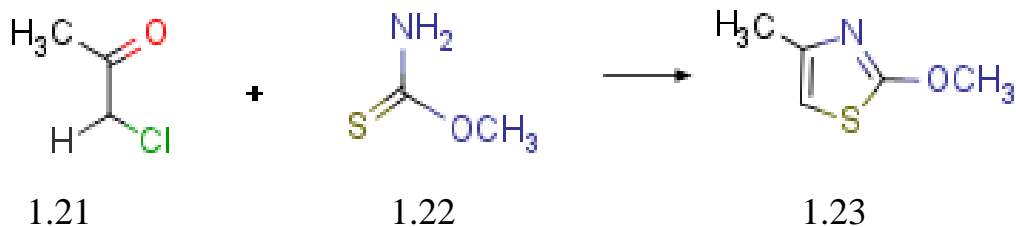
R₁=CH₃, C₂H₅

R₂= CH₃, C₂H₅

R₃= CH₃

R₄=H, CH₃

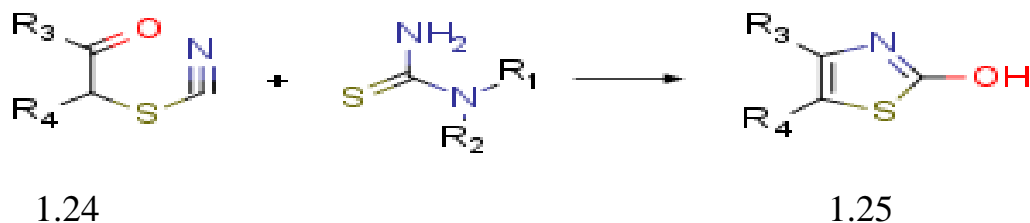
Схема 7.



Синтез похідних 2-гідрокситіазолу 23.

У кислому водному середовищі із концентрованої сірчаної кислоти або лужному розчині проходить циклізація α-тіоціанатокетонів 1.24 яка дала 2-гідрокситіазолу 1.25 після розчинення у воді. Протягом декількох годин нагріванням на паровій бані або при кімнатній температурі можна проводити ці реакції (схема 8) [18-20].

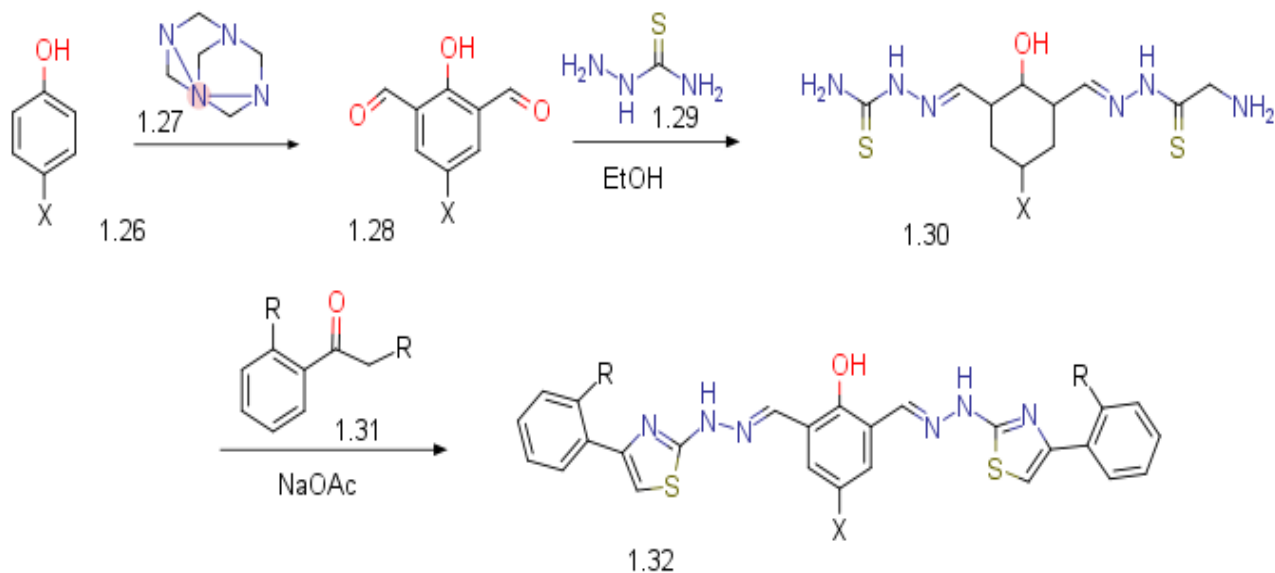
Схема 8.



Циклізація α-тіоціанатокетонів 24

Arafa et al. одержали тіазолу шляхом реакції похідних 2,6-диформілфенолу 1.28, яка виникла в результаті реакції 4-заміщених фенолів 1.26 з гексаметилентетраміном 1.27 у ТЖК як розчинник. Крім того, діальдегід 1.28, реагуючи з тіосемікарбазидом 1.29, давав біс-тіосемікарбазони 1.30. Потім, за реакцією Ганцша, конденсація біс-тіосемікарбазон 1.30 з похідними бромистого феноцилу 1.31 дає тіазолу 1.32 [21].

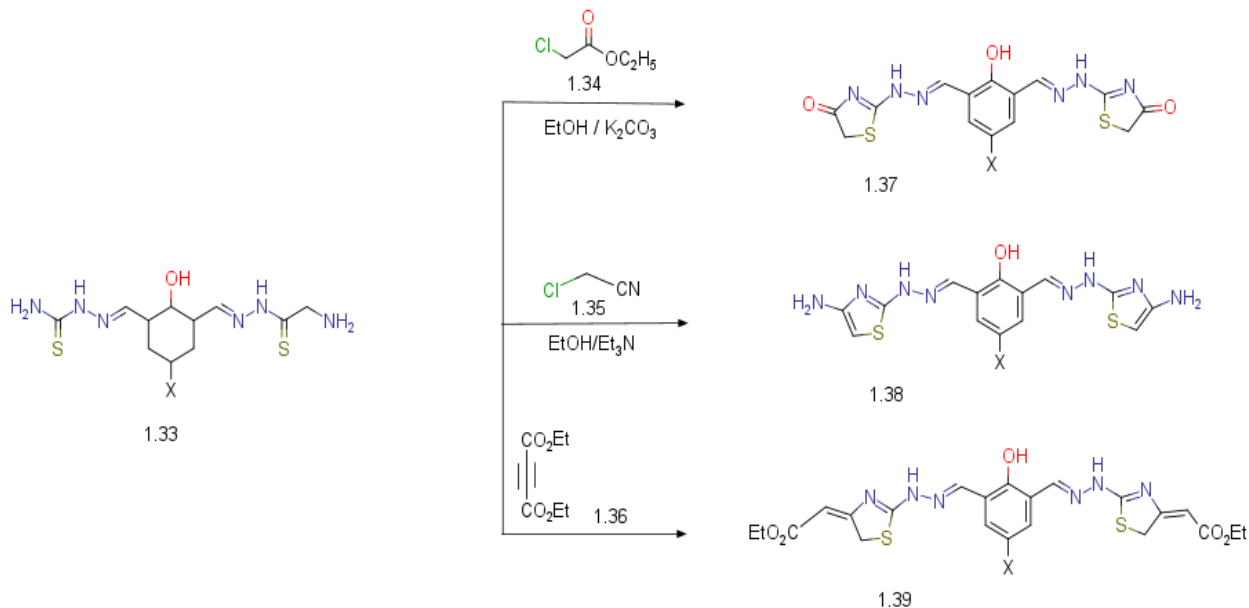
Схема 9.



X=CH₃ (a), Br (b), COOH(c)

Синтез біс-тіазолів (1.32 a-c).

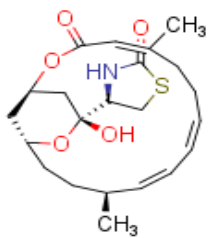
Крім того, рефлюкс біс-тіосемікарбазон 1.33 з етилхлорацетатом 1.34 в етанолі з присутністю карбонату калію в якості каталізатора дав похідні біс-тіазолідинон 1.37. Крім того, обробка біс-тіосемікарбазонів хлорацетонітрилом 1.35 в етанолі і каталітичною кількістю триетиламіну дала бізамінотіазолідини 1.38. Нарешті, в результаті реакції біс-тіосемікарбазон 1.33 з діетилацетилендікарбоксилатом 1.36 в етилацетаті виходять біс-тіазолони 1.39 [22].



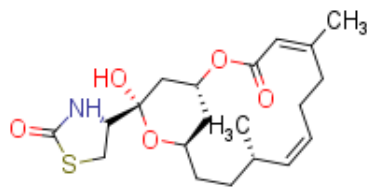
На закінчення розробляється простий, корисний та екологічно чистий метод синтезу функціоналізованого імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину. Цей метод має ту перевагу, що реакція проводиться не тільки в м'яких умовах, а в свою чергу вихідні реагенти і речовини можуть бути перемішані у вигляді зеленої реакції в безрозчинному стані [23].

1.3. Біологічна активність похідних тіазинію

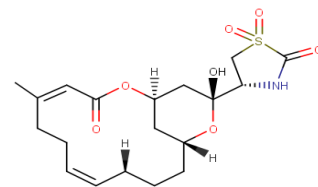
Багато органічних сполук, що мають в своїх структурах фрагменти тіазолу володіють біологічною активністю. Тіазоли входять до складу численних природних продуктів, таких як вторинних метаболітів в морських організмах. Їхня біологічна активність була вивчена і оцінена при виробництві нових лікарських засобів [24]. Наприклад, похідні латрункуліну А вимірюються біологічно як активатори HIF-1 для пухлини молочної залози та інгібітори для пухлин передміхурової залози [25].



1.40 Latrunculin A



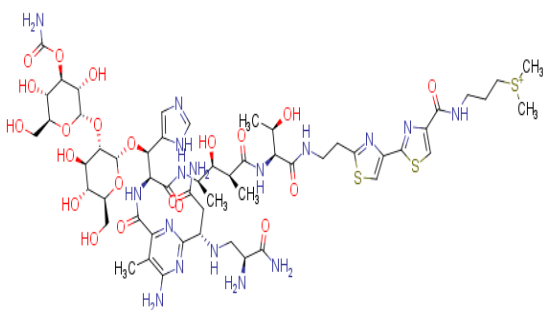
1.41 Latrunculin B



1.42 Oxalatrunculin B

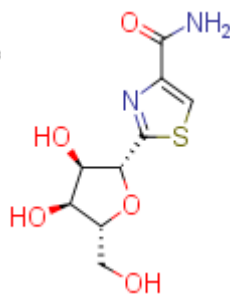
Тіазоли мають величезне значення в фармакології через присутність в багатьох лікарських засобах. Сполуки що містять тіазол мають практично нескінченну біологічну активність, це протипухлинна 1.43-1.44, антибіотик 1.45, протизапальними засобами являються 1.46-1.47, противиразкові 1.48-1.49, анти-ВІЛ 1.50, протимікробні 1.51 та інші [26-28].

Багато біологічно активних речовин що містять в своїй структурі тіазол в положеннях 1.30 і 1.32 або одному з них мають заміщення. Було з'ясовано, що ці замітники надають речовинам різноманітних біологічних властивостей в залежності від відмінності самих замісників [29-31].



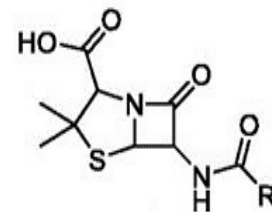
1.43

Влеомусін (блеоміцин)



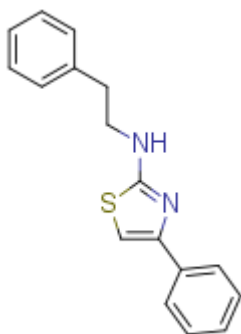
1.44

Тіазофурін (тіазофурін)



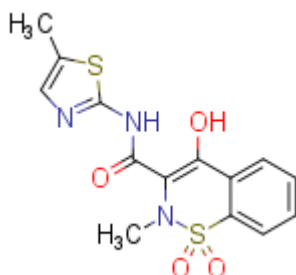
1.45

Реніцилін (пеніцилін)



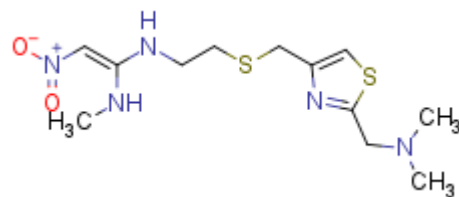
1.46

Fanetizole (фанетізол)



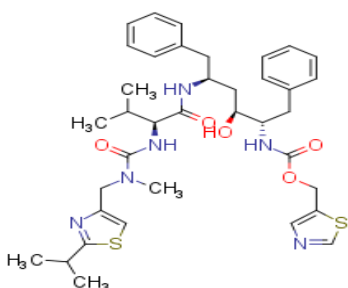
1.47

Meloxicam(мелоксікам)



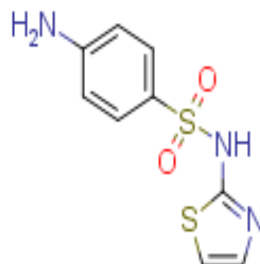
1.48

Nizatidine (нізатідін)



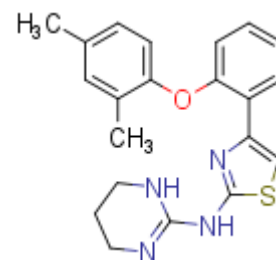
1.49

Ritonavir (рітонавір)



1.50

Sulfathiazol (Сульфатіазол)

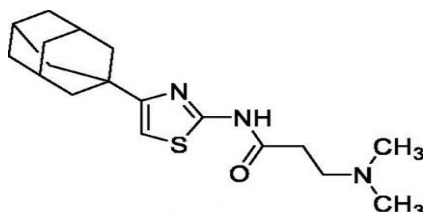


1.51

Abafungin (Абафунгін)

Протиzapальна активність

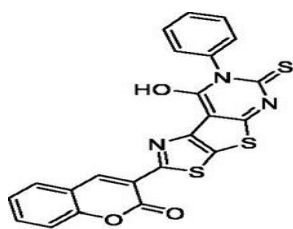
Kouatly et al. для вимірювання тiazолових протиzapальних властивостей приготував з ним у своїй структурі сполуку 1.52 [32].



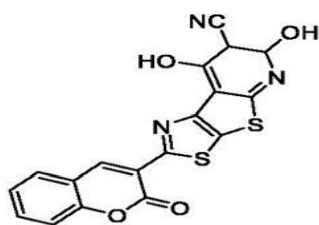
1.52

Mohareb et al. було підготовлено групу сполук, що містять в своєму складі тiazолове кільце, і виміряно їх активність проти запалення [33].

Значну протиzapальну активність показали сполуки 1.53-1.57 [34].



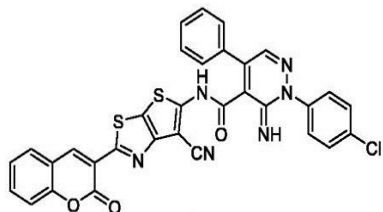
1.53



1.54



1.55



1.56



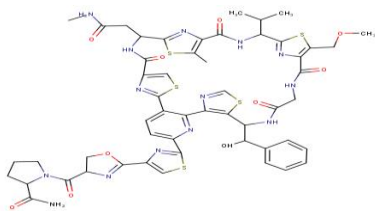
1.57

Антибактеріальна активність

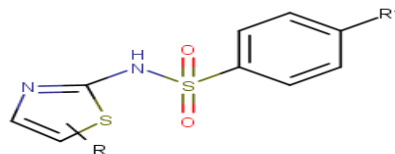
На рахунок біологічних властивостей була вивчена сполука 1.58 і було встановлено, дію пригнічення росту двох бактерій, такі як ванкоміцин-резистентних ентерококів (VRE) і метицилін-резистентних стафілококів (MRSA). Фрагмент бензолсульфаніламідів містить сполука 1.59, яку підготували для біологічних цілей і протестували проти грампозитивних/негативних бактерій [35-38].

Було з'ясовано, що вона має потужні властивості проти грампозитивних бактерій, таких як стрептококи, стафілококи та палички. Гібридні сполуки двох молекул, тiazолу і халкону, які відомі своєю біологічною активністю, було синтезовано і отримано сполуку 1.60. Показали вони доволі високу активність проти (*Enterococcus faecalis*) грамнегативних бактерій. Також у 2015 році підготували та проаналізували на біологічні властивості негемолітичну та нетоксичну сполуку 1.61, що має такі самі попередні активні сполуки. Вона показала інгібуючу активність проти гентаміцино-резистентного та метицилін-резистентного золотистого стафілококу (*S. Aureus*) [39-46].

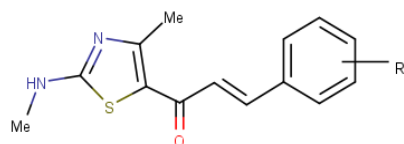
Інші сполуки що містять 2,4-дихлорфенілзамісники або 2,5-дихлортіофени, проявляють більш високу активність [47].



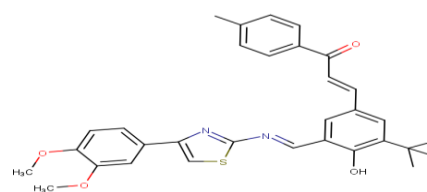
1.58



1.59



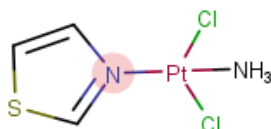
1.60



1.61

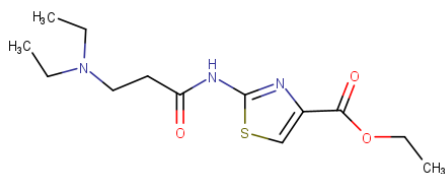
Протипухлинна активність

Вплив тіазолів на неактивні сполуки такі як трансплатин 1.62, був вивчений Marini et al.



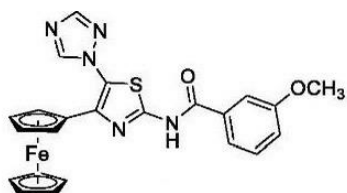
1.62

Протестований був етил-2-[3-(діетиламіно)-пропанамідо]-тіазол-4-карбоксилат 1.63 проти лейкозної клітинної лінії RPMI-8226 і виявив помітну активність у цьому полі [48].

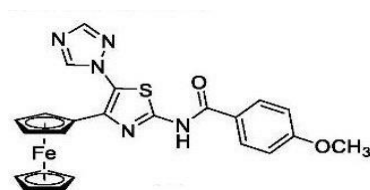


1.63

Були біологічно синтезовані та оцінені сполуки 1.64 і 1.65 проти ракових пухлин, які виявилися непоганим інгібітором для людських ракових клітинних ліній. Дані сполуки є похідними 2-аміно-4-ферроценіл-5-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1,3-тіазол [49].

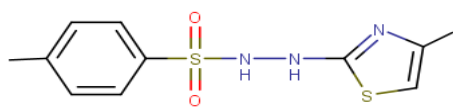


1.64

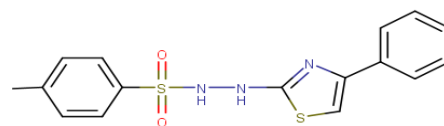


1.65

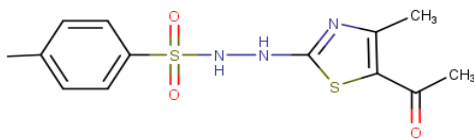
Zaharia et al. було синтезовано декілька похідних біс-тіазолів і вивчено їхню біологічну активність проти раку печінки (гепатоцелюлярної карциноми) і передміхурової залози, що являються найбільш поширеними видами раку. Було встановлено, що сполуки 1.66-1.70 проявили хорошу активність проти них [50-52].



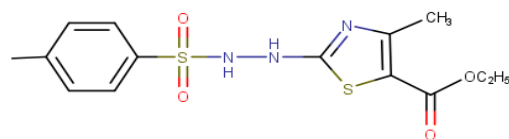
1.66



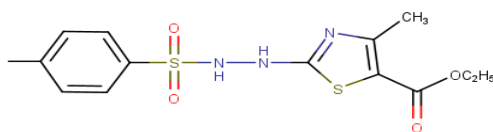
1.67



1.68

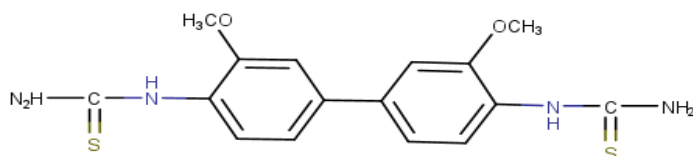


1.69

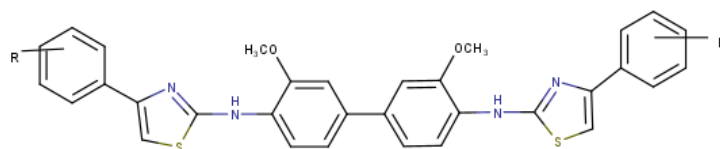


1.70

Біологічну активність сполуки 1.71 та її аналога 1.72 було порівняно Turan-Zitouni et al. для визначення виміру ефекту присутності тiazолового кільця в протипухлинних агентах. Встановили, що введений фрагмент тiazолу в біс-тіосечовини похідне робить його активнішим відносно клітинних ліній С6 (гліома щура) і А549 (аденокарцинома легенів людини) [53-55].

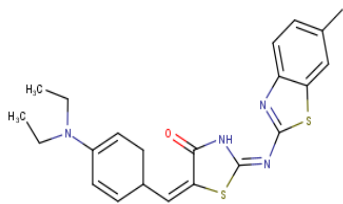


1.71

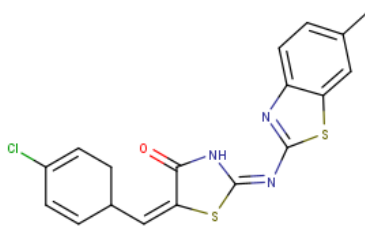


1.72

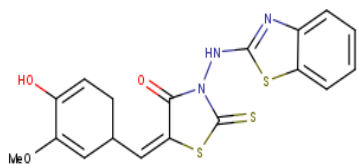
Navrylyuk et al. приготовлено декілька сполук з бензотіазолів і тiazолідинонів. Їхню біологічну активність було оцінено на дев'яти типах раку; рак легенів, яєчників, лейкемії, товстої кишки, меланоми, нирок, ЦНС, молочної та передміхурової залози. Виявилось, що сполуки 1.73 і 1.74 були немало активними проти клітинної лінії раку ЦНС SF-295, сполука 1.75 демонструвала вагомому активну дію на клітинній лінії раку нирки (RXF 393), в той час як сполуки 1.76 і 1.77 продемонстрували широкий спектр високої активності, що включало всі досліджувані види раку [56-58].



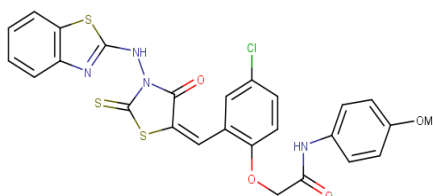
1.73



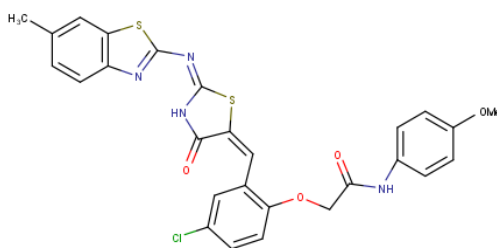
1.74



1.75

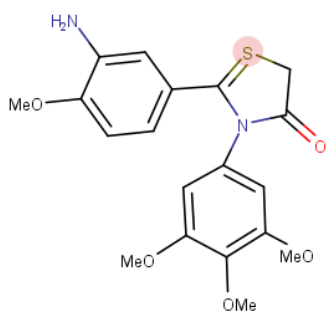


1.76

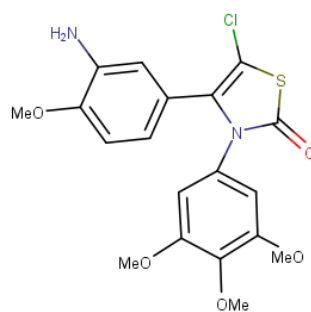


1.77

Liu et al. було вивчено тіазолові сполуки на протипухлинну активність. Виявилось, що сполуки 1.78 і 1.79 мають досить високий рівень активності щодо нетвердої клітинної лінії людини та середній рівень з клітинними солідними лініями раку. Дослідники переглянули декілька факторів впливу на ефективність сполук, і виявлено, що вміст 3,4,5-триметоксифенілу на атомі азоту, біля карбонільної групи, підвищує цю ефективність. Також позитивно вплинула на активність наявність на іншому кільці електродонорської групи (3-аміно) [59].

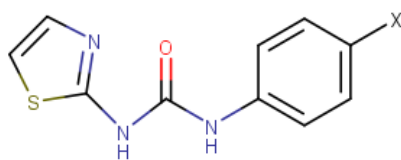


1.78



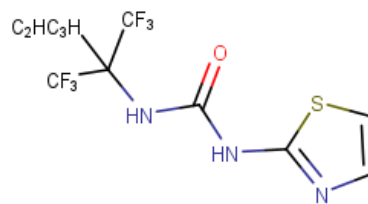
1.79

Ще було оцінено сполуки 1.80 і 1.81 проти різних типів ракових клітин. Виявили, що сполука 1-(4-заміщений-феніл)-3-(тіазол-2-іл)сечовина 1.66 щодо лейкозної пухлини P388 у мишей має середню інгібуючу активність, тоді як сполука 1.81 1-(тіазол-2-іл)-3-(1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)бутан-2-іл)сечовина продемонструвала досить хорошу активність проти (PC-3) раку передміхурової залози [60].



1.80

X= CN, NO₂, CO₂H



1.81

Вищезгаданий огляд літератури чітко вказує на те, що тіазоли легко синтезуються на основі широкого спектру вихідних речовин і являються біологічно активними.

1.4. Постановка задачі

Зпрогнозувати противірусну дію щодо вірусу SARS-CoV-2 серед бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3] тіазинію 4a та його

(4 дифлуорметоксіфеніл) похідного 4b. Провести комп'ютерний докінг на мішені PLpro, NSP12 та NSP13 вірусу SARS-CoV-2.

Для досягнення мети кваліфікаційної роботи необхідно вирішити ряд задач, а саме:

Завдання:

- синтезувати похідні бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3] тiazинію та дослідити властивості отриманих сполук;
- визначити протівірусну активність синтезованих речовин;
- оцінити перспективний ряд отриманих похідних бромідів, їх дію в області фармації.

РОЗДІЛ II. МЕТОДИ І МАТЕРІАЛИ

2.1 Матеріали

Сполуки які ми дослідили є похідними 5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3] тiazинію, синтезували їх на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. Для проведення синтезу нових похідних тiazинію та огляду їх властивостей нами були використані наступні біологічні та хімічні сполуки:

1. Спирт етиловий – за ТУ 6-09-402-87;
2. Амінопропанол – ХЧ;
3. Хлоридна кислота – ХЧ;
4. Амоніак – ХЧ;
5. Вода дистильована – (H₂O) – за ГОСТ 6709-72;
6. Пропанол-2 – ХЧ;
7. Етилацетат – за ТУ;
8. Фенацилбромід – ХЧ;
9. α-бром-4-метоксіяцетофенон – ХЧ;
10. α-бром-4-метилацетофенон – ХЧ;
11. α-бром-3,4-диметоксіяцетофенон – ХЧ;
12. α-бром-4-флуороацетофенон – ХЧ;
13. α-бром-4-хлороацетофенон – ХЧ;
14. α,4-дибромацетофенон – ХЧ;
15. α-бромо-3-нітроацетофенон – ХЧ;
16. α-бромо-2-дифлуорометоксіяцетофенон – ХЧ;
17. α-бромо-4-дифлуорометоксіяцетофенон – ХЧ;
18. α-бромоацетотіенон-2 – ХЧ;

2.2 Хімічний аналіз

Для роботи зі спектрами ПМР використовували комп'ютерну програму – ADVASP analyzer. Згідно аналізу даних ПМР та ЯМР ¹³C спектрів було з'ясовано, що внаслідок циклічно-ланцюгової таутомерії, у розчинах отримані солі існують виключно в циклічній формі.

Спектри ПМР одержано на Varian Gemini 400 MHz (Germany) у ДМСО-*d*₆. За внутрішній стандарт використали тетраметилсилан (ТМС). Зареєстровано з використанням шкали δ хімічні зсуви.

На приладі Electrothermal IA 9200 визначено температури плавлення синтезованих сполук.

Структури, назви сполук та розрахунки елементного аналізу нових похідних бромідів тіазинію визначалися за допомогою програми ChemAxon Marvin Sketch.

2.3 Дослідження противірусної активності

В рамках міжнародної програми E4C на чотирьох мішенях була спрогнозована противірусна дія синтезованих сполук методом молекулярного докінгу по відношенню до вірусу SARS-CoV-2. Розглянутий комп'ютерний докінг на мішенях PLpro, 3CLpro, NSP12 та NSP13 вірусу SARS-CoV-2.

PLpro — це закодований у геномах нідовірусів папаїноподібний білковий домен протеази. У різних типах коронавірусу може зустрічатися у вигляді білкового домена значного у розмірах багатодоменного неструктурного білка (nsp3). Для реплікації вірусу важливе значення має активність PLPro.

3CLpro (3C-подібна протеаза) офіційно відома як 3-хімотрипсиноподібна протеаза або С30-ендопептидаза, є основною протеазою, що виявлена в коронавірусах. В одинадцяти консервативних місцях вона розщеплює поліпротеїн коронавірусу.

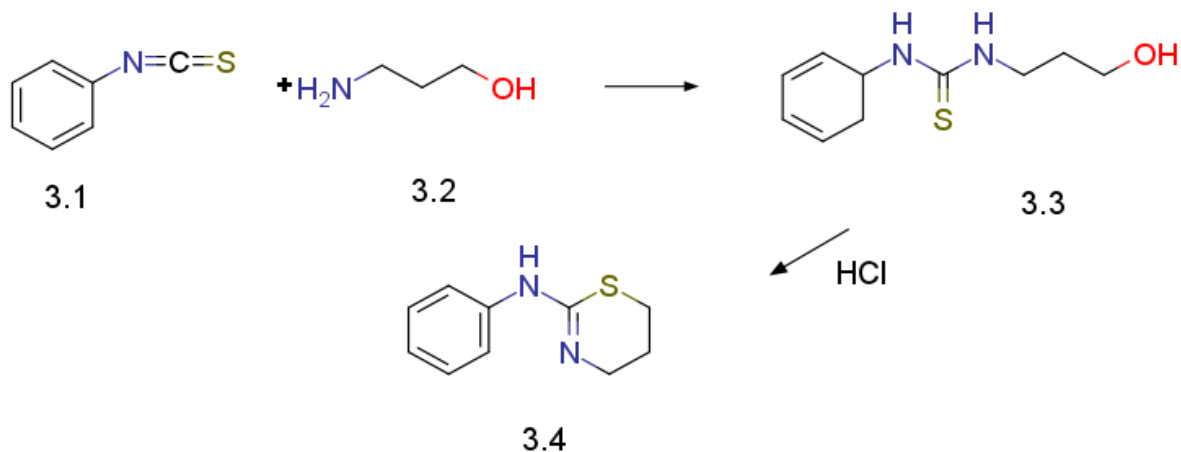
Nsp12 є мультидоменною субодиницею, являється неструктурним білоком у геномі коронавірусу. Цей багатофункціональний білок містить активність, яка необхідна для транскрипції лідерної РНК, негативно-ланцюгової РНК, потомства віріон-РНК та субгеномних мРНК.

NSP13 — це білок, що належить до надродини геліказ 1В. Хоч і рахується, що NSP13 впливає на РНК *in vivo*, але ферментативна характеристика показує значно більш стійку активність на ДНК в аналізах *in vitro* з відносно слабкою активністю необробленої гелікази в порівнянні з іншими ферментами надродини 1В.

РОЗДІЛ III ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Синтез напівпродуктів 3-гідрокси-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазинію

Синтез (5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну.

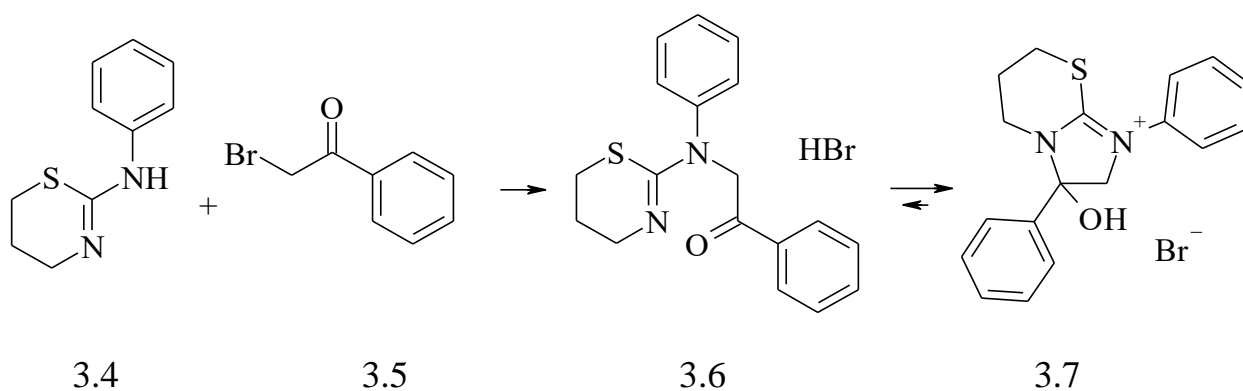


Напрацювання базової сполуки (5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (3.4) було здійснено нами за наступними методиками:

В розчин із фенілізотіоцианату (3.1) 13.5 г (0.1 М) та 100 мл абсолютного етанолу по краплинам при перемішуванні додавали амінопропанол (3.2) 7.5 г (0.1 М). При перемішуванні впродовж трьох годин реакційну суміш кип'ятили. Після охолодження осад, що випав, відфільтрували, промили етанолом та висушили. Вихід заміщеної тіосечовини (3.3) становив 17.4 г (83%). Одержана сполука (3.3) використовувалась при подальших перетвореннях без додаткової очистки. 10.5 г (0.05 М) тіосечовини (3.3) засипали в колбу круглодонну об'ємом 100 мл, далі прилили концентровану хлоридну кислоту об'ємом 30 мл. Зі зворотним холодильником 3 години реакційну суміш кип'ятили. Після її охолодження додали до води з льодом 200 мл та нейтралізували амоніачним розчином до рН=8. Відфільтрували осад, що утворився, промили водою, пропанолом-2 та висушили

та перекристалізували з пропанолу-2. Вихід (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) становив 7.2 г (75%).

**Синтез броміду 3-гідроксі-1,3-дифеніл-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо
[1,2-*b*][1,3]тіазинію 7**



До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату додавали 1.99 г (0.01 М) фенацилброміду (**3.5**) при перемішуванні. Реакційну суміш протягом 3-х годин кип'ятили зі зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очистили кристалізацією з пропанолу-2, сушили. Вихід 2.70 г (69%). $T_{пл.} = 221-223$ °С. Знайдено N=7.23%, Br = 20.3%. $C_{18}H_{19}BrN_2OS$. Вирахувано N = 7.16%, Br = 20.4%. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ): 2.01 – 2.25 (м, 2H, 7- CH_2), 3.06 та 3.48 (м+м, 2H, 6- CH_2), 3.32 (м, 2H, 8- CH_2), 4.39 та 4.52 (д-д, 2H, 3- CH_2), 7.47 - 7.76 (м, 10H, $C_6H_5 + C_6H_5$), 8.26 (с, 1H, OH).

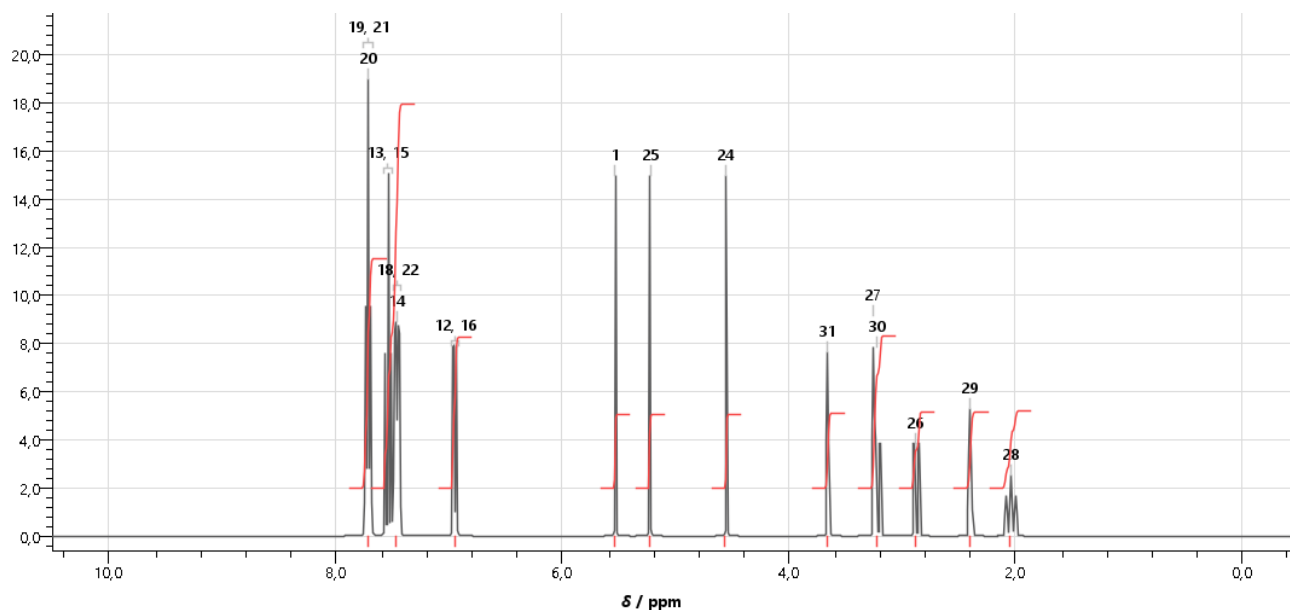
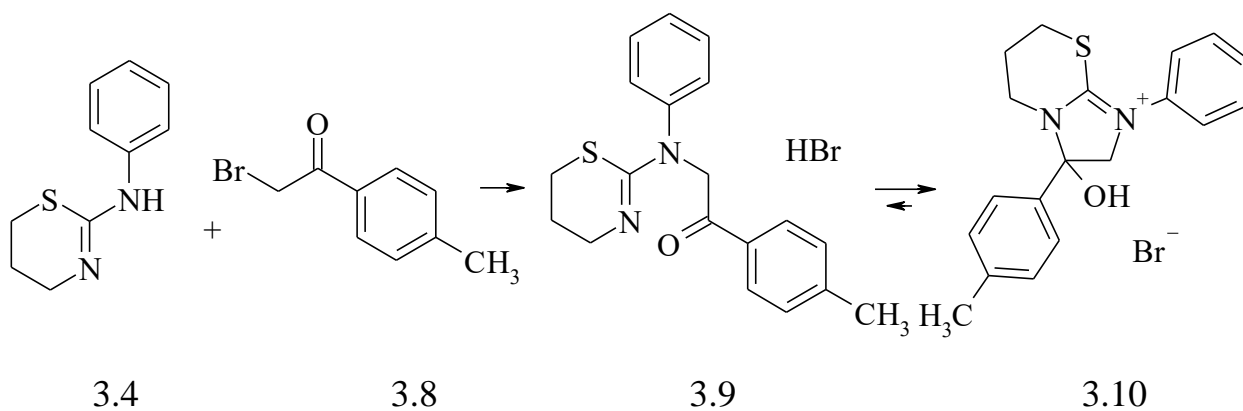


Рис.1 Спектр ПМР броміду 3-гідроксі-1,3-дифеніл-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо-[1,2-b][1,3]тіазинію

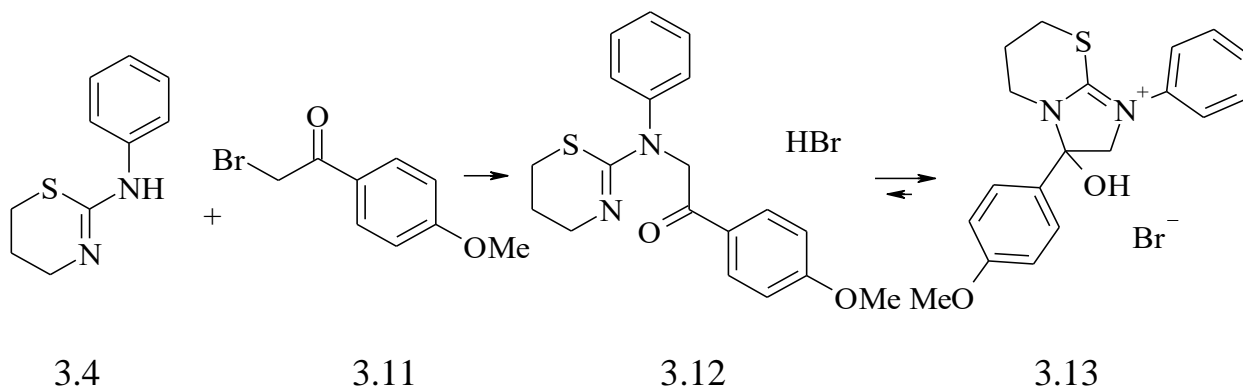
Синтез броміду 3-гідроксі-1-феніл-3-(пара-толіл)-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-b][1,3]тіазинію 10



До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.13 г (0.01 М) α -бром-4-метилацетофенону (**3.8**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильни-

ком протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2, сушили. Вихід 2.63 г (65%). $T_{пл.} = 200-202\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено $N=7.03\%$, $Br = 19.9\%$. $C_{19}H_{21}BrN_2OS$. Вирахувано $N = 6.91\%$, $Br = 19.7\%$. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ): 2.09 – 2.19 (м, 2Н, 7- CH_2), 3.05 та 3.45 (м+м, 2Н, 6- CH_2), 3.28 (м, 2Н, 8- CH_2), 4.37 та 4.49 (д-д, 2Н, 3- CH_2), 7.31 - 7.68 (м, 9Н, $C_6H_4+C_6H_5$), 8.19 (с, 1Н, ОН).

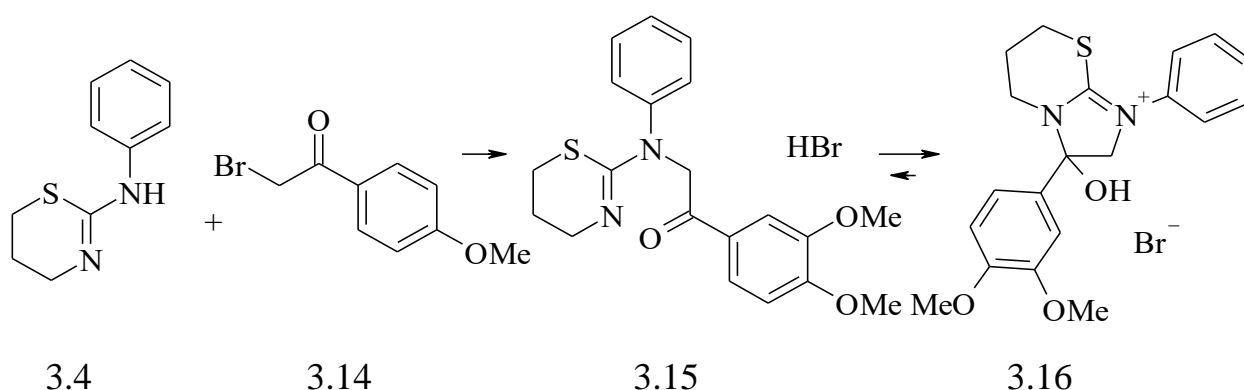
Синтез броміду 3-гідроксі-3-(4-метоксіфеніл)-1-феніл--2,3,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-*b*][1,3]тіазинію 13



До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4Н-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.13 г (0.01 М) α -бром-4-метоксіацетофенону (**3.11**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2, сушили. Вихід 2.86 г (68%). $T_{пл.} = 210-222\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено $N=6.72\%$, $Br = 19.3\%$. $C_{19}H_{21}BrN_2O_2S$. Вирахувано $N = 6.64\%$, $Br = 19.0\%$. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ): 2.08 – 2.20 (м, 2Н, 7- CH_2), 3.04 та 3.45 (м+м, 2Н, 6- CH_2), 3.28

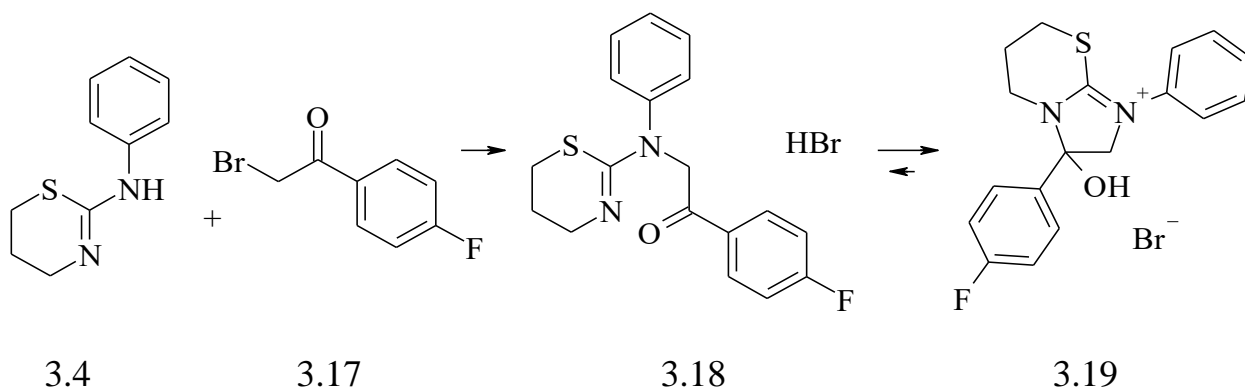
(м, 2H, 8-CH₂), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.34 та 4.49 (д-д, 2H, 3-CH₂), 7.04 - 7.67 (м, 9H, C₆H₄+C₆H₅), 8.14 (с, 1H, OH).

Синтез броміду 3-гідроксі-3-(3,4-диметоксіфеніл)-1-феніл--2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-b][1,3]тіазинію 16



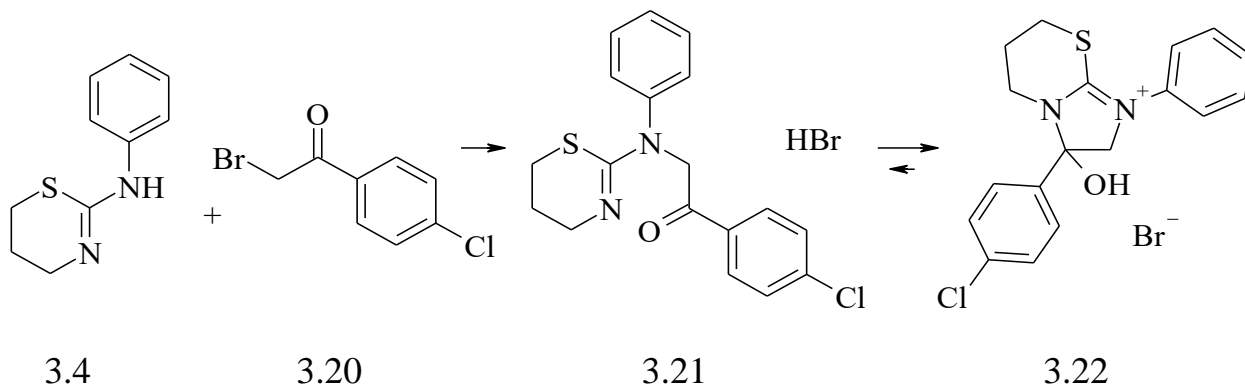
До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.59 г (0.01 М) α-бром-3,4-диметоксіацетофенону (**3.14**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтрували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2, сушили. Вихід 2.75 г (61%). Т_{пл.} = 210-222 °С. Знайдено N=6.31%, Br = 17.5%. C₂₀H₂₃BrN₂O₃S. Вирахувано N = 6.20%, Br = 17.7%. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО-d₆, ТМС, δ): 2.09 – 2.21 (м, 2H, 7-CH₂), 3.09 та 3.46 (м+м, 2H, 6-CH₂), 3.30 (м, 2H, 8-CH₂), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.33 та 4.53 (д-д, 2H, 3-CH₂), 7.05 - 7.69 (м, 8H, C₆H₃+C₆H₅), 8.18 (с, 1H, OH).

Синтез броміду 3-гідроксі-3-(4-флуорофеніл)-1-феніл--2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-b][1,3]тіазинію 19



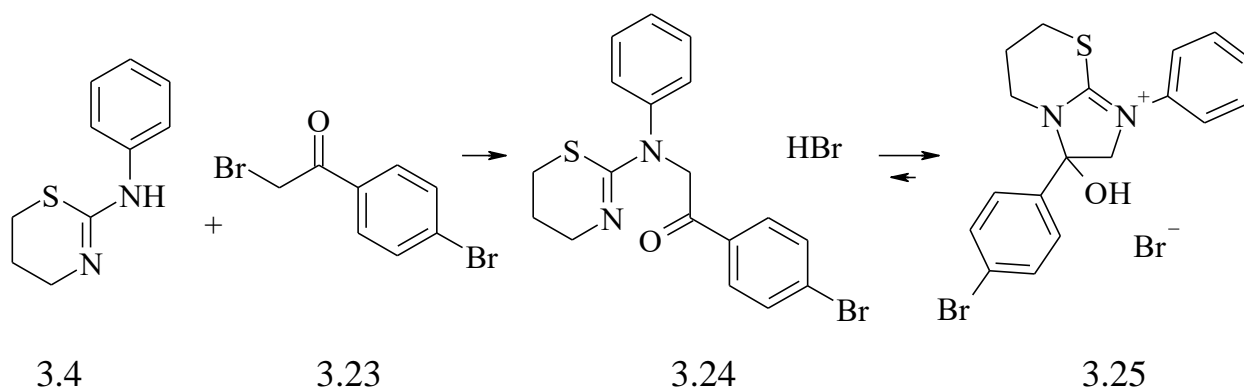
До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.17 г (0.01 М) α -бром-4-флуороацетофенону (**3.17**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з етанолу, сушили. Вихід 2.41 г (59%). $T_{пл.} = 222-223\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено N=6.92%. $C_{18}H_{18}BrFN_2OS$. Вирахувано N = 6.84%. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ): 2.09 – 2.22 (м, 2H, 7- CH_2), 3.05 та 3.47 (м+м, 2H, 6- CH_2), 3.31 (м, 2H, 8- CH_2), 4.38 та 4.52 (д-д, 2H, 3- CH_2), 7.33 - 7.85 (м, 9H, $C_6H_4 + C_6H_5$), 8.32 (с, 1H, OH).

Синтез броміду 3-гідроксі-3-(4-хлорофеніл)-1-феніл--2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*b*][1,3]тіазинію 22



До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.33 г (0.01 М) α -бром-4-хлороацетофенону (**3.20**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з етанолу, сушили. Вихід 2.98 г (70%). $T_{пл.}=212-214\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено N=6.67%. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{OS}$. Вирахувано N = 6.58%. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ): 2.09 – 2.23 (м, 2H, 7- CH_2), 3.06 та 3.47 (м+м, 2H, 6- CH_2), 3.31 (м, 2H, 8- CH_2), 4.39 та 4.52 (д-д, 2H, 3- CH_2), 7.50 - 7.81 (м, 9H, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_5$), 8.37 (с, 1H, OH).

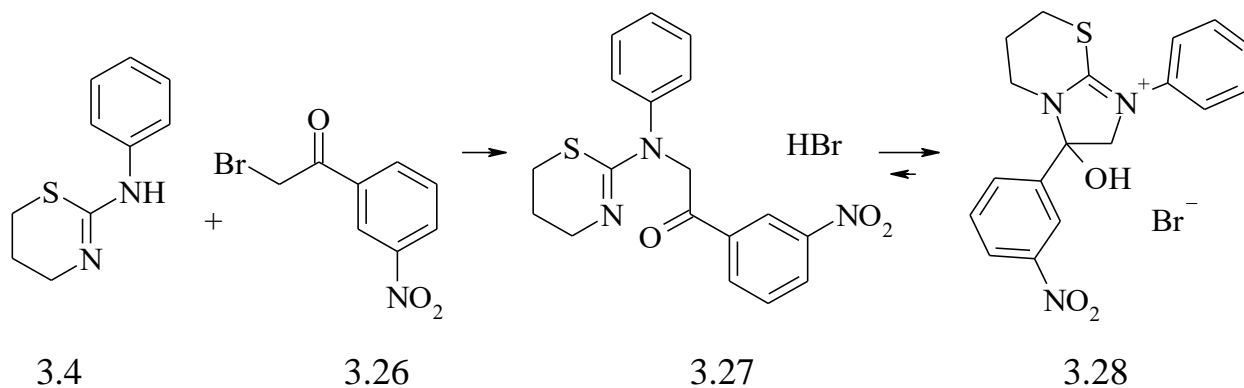
Синтез броміду 3-гідроксі-3-(4-бромофеніл)-1-феніл--2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*b*][1,3]тіазинію **25**



До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.78 г (0.01 М) α ,4-дибромацетофенону (**3.23**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з етанолу, сушили. Вихід 3.43 г (73%). $T_{пл.}=191-192\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено N=6.67%, Br = 17.2%. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{OS}$. Вирахувано N = 5.96%, Br = 17.0%. Спектр ПМР (300 мГц,

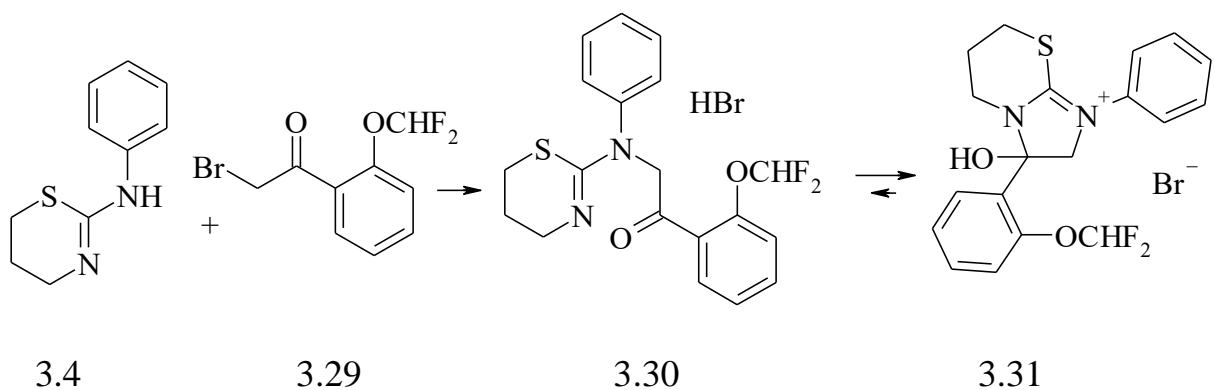
ДМСО-d6, ТМС, δ): 2.08 – 2.23 (м, 2Н, 7-CH2), 3.06 та 3.46 (м+м, 2Н, 6-CH2), 3.30 (м, 2Н, 8-CH2), 4.38 та 4.51 (д-д, 2Н, 3-CH2), 7.52 - 7.73 (м, 9Н, C6H4+ C6H5), 8.33 (с, 1Н, ОН).

Синтез броміду 3-гідроксі-3-(3-нітрофеніл)-1-феніл--2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-b][1,3]тіазинію 28



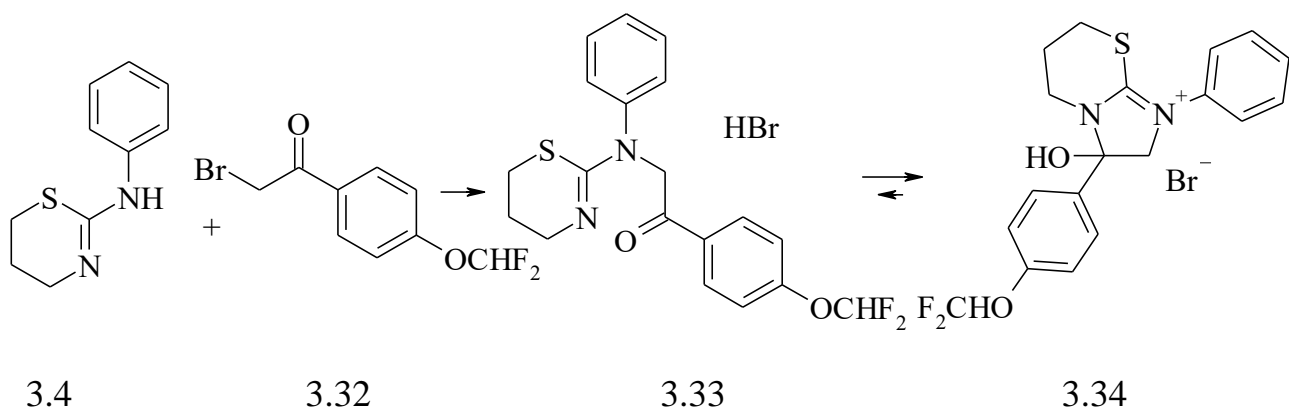
До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.44 г (0.01 М) α-бromo-3-нітроацетофенону (**3.26**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з етанолу, сушили. Вихід 3.27 г (75%). $T_{пл.}=240-231\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено N=9.75%, Br = 18.5 %. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано N = 9.62%, Br = 18.3 %. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО-d6, ТМС, δ): 2.09 – 2.24 (м, 2Н, 7-CH2), 3.09 та 3.49 (м+м, 2Н, 6-CH2), 3.27 (м, 2Н, 8-CH2), 4.43 та 4.61 (д-д, 2Н, 3-CH2), 7.51 - 8.36 (м, 9Н, C6H4+ C6H5), 8.58 (с, 1Н, ОН).

Синтез броміду 3-гідроксі-3-(2-дифлуорометоксіфеніл)-1-феніл--2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-b][1,3]тіазинію 31



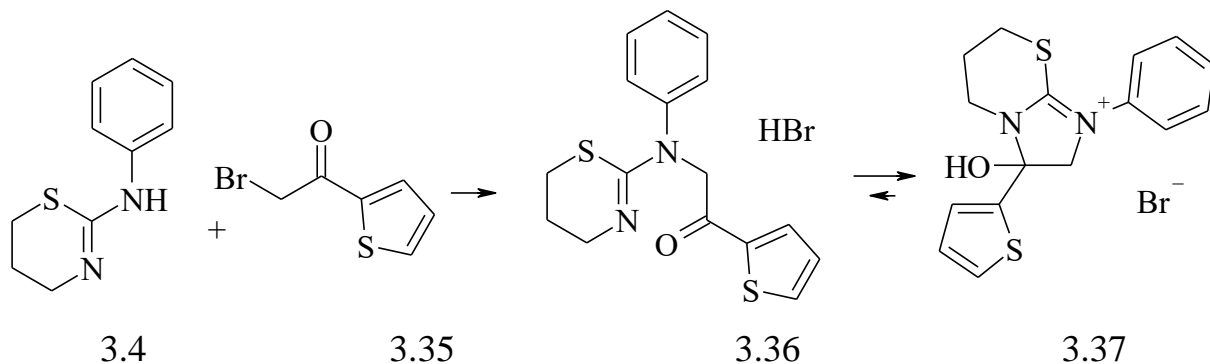
До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.65 г (0.01 М) α -бромо-2-дифлуорометоксіяцетофенону (**3.29**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з етанолу, сушили. Вихід 2.74 г (60%). $T_{пл.}=210-211$ °С. Знайдено N=6.23%. $C_{19}H_{19}BrF_2N_2O_2S$. Вирахувано N = 6.12%. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ): 2.12 (м, 2H, 7-CH₂), 2.95 та 3.52 (м+м, 2H, 6-CH₂), 3.22 та 3.29 (м+м, 2H, 8-CH₂), 4.35 та 4.58 (д-д, 2H, 3-CH₂), 7.34 - 7.91 (м, 9H, C₆H₄+ C₆H₅), 7.50 (т, 1H, OCHF₂, $J=73.1$ Hz), 8.40 (с, 1H, OH).

Синтез броміду 3-гідроксі-3-(4-дифлуорометоксіфеніл)-1-феніл--2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*b*][1,3]тіазинію 34



До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.65 г (0.01 М) α -бromo-4-дифлуорометоксіяцетофенону (**3.32**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з етанолу, сушили. Вихід 3.02 г (66%). $T_{пл.}=218-219$ °С. Знайдено N=6.02%. $C_{19}H_{19}BrF_2N_2O_2S$. Вирахувано N = 6.12%. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ): 2.11 та 2.22 (м+м, 2H, 7-CH₂), 3.06 та 3.48 (м+м, 2H, 6-CH₂), 3.30 (м, 2H, 8-CH₂), 4.39 та 4.51 (д-д, 2H, 3-CH₂), 7.31 - 7.84 (м, 9H, C₆H₄+ C₆H₅), 7.36 (т, 1H, OCHF₂, $J=73.8$ Hz), 8.31 (с, 1H, OH).

Синтез броміду 3-гідроксі-1-феніл-3-(тіофен-2-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*b*][1,3]тіазинію **37**



До розчину 1.92 г (0.01 М) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-феніламіну (**3.4**) в 70 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2.05 г (0.01 М) α -бromoацетотієнону-2 (**3.32**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Очищали кристалізацією з етанолу, сушили. Вихід 2.30 г (58%). $T_{пл.}=168-169$ °С. Знайдено N=6.11%. $C_{16}H_{17}BrN_2OS_2$.

Вирахувано N = 7.05%. Спектр ПМР (300 мГц, ДМСО-d6, ТМС, δ): 2.12 та 2.21 (м+м, 2Н, 7-CH₂), 3.19 та 3.58 (м+м, 2Н, 6-CH₂), 3.30 (м, 2Н, 8-CH₂), 4.47 та 4.69 (д-д, 2Н, 3-CH₂), 7.19 - 7.72 (м, 8Н, C₆H₃+ C₆H₅), 8.46 (с, 1Н, ОН).

3.2 Біологічна активність синтезованих речовин

Альбуміни (лат. *albumen* — білок) являються простими глобулярними білками. Досить широко поширені в природі. Вони розчинні у воді, у розчинах кислот, солей, лугів, а також містяться в тваринних і рослинних тканинах. Містять дуже низький відсоток гліцину, але на дикарбонові та сірковмісні амінокислоти багаті, можуть утворювати глобуліни (чітко оформлені кристали). Наприклад, входять до складу молока, білка яєць, плодів, сироватки крові, насіння тощо. У життєдіяльності організмів відіграють велику роль. При гідролізі альбуміни утворюють амінокислоти та коагулюють при нагріванні. Широко використовуються у текстильній і харчовій промисловості. Людський сироватковий альбумін широко використовується як компонент поживних середовищ та кровозамінник. [61]

Сироватковий альбумін людини А (англ. *Albumin*) – білок, що кодується геном ALB. Він розташований на короткому плечі четвертої хромосоми у людей. Поліпептидний ланцюг білка становить 609 амінокислот довжиною, і його молекулярна маса — 69 367. Білок здатний до зв'язування з ліпідами, іоном купруму, іоном цинку, іонами металів. Альбумін є найпоширенішим (найряснішим) білком в людській плазмі і становить близько 60% всіх білків плазми. Альбумін може забезпечувати онкотичний тиск крові, при цьому утримуючи плазму в судинному руслі. Рідина завдяки цьому не просочується в тканини. Функцію білкового резерву організму також виконує альбумін. Сироватковий альбумін має період напіврозпаду 18-20 днів. [62-64]

В даній роботі досліджували вірогідний вплив, характер та особливості взаємодії синтезованих речовин з сироватковим альбуміном людини *in vitro*. Методом аналізу було обрано метод білкового нативного електрофорезу зі зміщенням заряду білку у ПААГ.

Електрофорез проводили на приладі Mini – Protean I V Electroforetic Cell (Bio – Rad, США) (рис.).



Рис. Прилад Mini – Protean I V Electroforetic Cell

Блоки ПААГ 70x 80x 1.5 мм; розділяючий (робочий) гель – градієнт 4% - 11 % акриламід у 0.375 М Трис HCl (pH 8.8) буфері; концентруючий (формуєчий) гель – 3.75% акриламід у 0.0625 М Трис HCl (pH 6.8) буфері; верхній (катодний) електродний буфер – трис- гліциновий (25мМ Трис HCl, 192 мМ гліцин), pH 8.3; нижній (анодний) електродний буфер – трис- гліциновий (25 мМ Трис HCl, 192 мМ гліцин), pH 8.3.

Для забезпечення зміщення заряду у катодний електродний буфер додавали 0.005% розчин ДСН. Білкова проба (5 мкл) перед нанесенням у лунку гелю мала такий склад: кількість білку – 40 мкг, гліцерин – 10%, трис, pH 6.8 – 0.0625М, бромфеноловий синій – 0.0032%.

Електрофорез проводили за темп 4 ° С, 50V – 30 хв, 110 V – 90хв.

Гелі для візуалізації білкових зон обробляли барвником кумасі G-250 (0.04%) за наявності 3% хлорної кислоти.

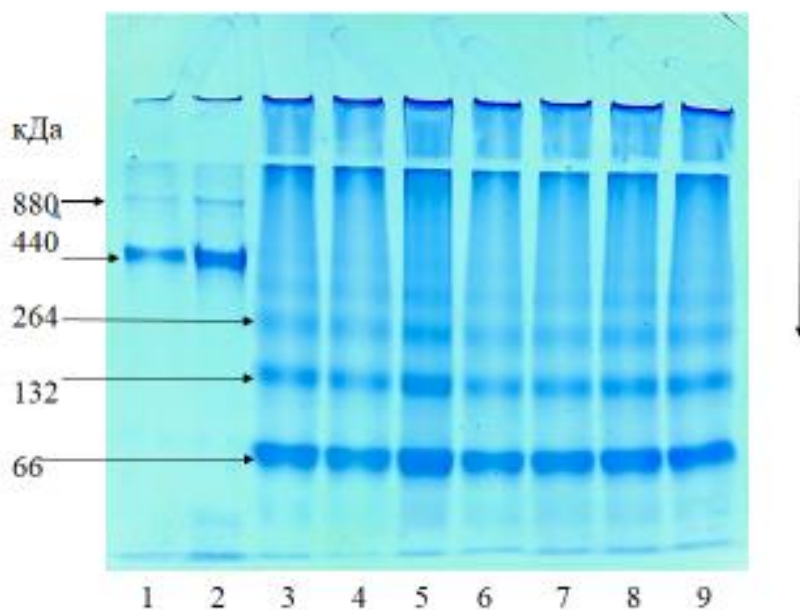


Рис.2 Електрофореграма нативних білків

Трекі

Об'єм проби

1. феретин (мономер, димер) – 5 мкл

2. феретин (мономер, димер) – 5 мкл

Феретин використовували у якості маркерного білка

3. ЛСА (мономер, димер,тример) –контроль 5мкл

4. ЛСА (мономер, димер,тример) + 1480 5 мкл

5. ЛСА (мономер, димер,тример) + 1715 5 мкл

6. ЛСА (мономер, димер,тример) + 2415 5 мкл

7. ЛСА (мономер, димер,тример) + 1425 5 мкл

8. ЛСА (мономер, димер,тример) + 1426 5 мкл

9. ЛСА (мономер, димер,тример) + 1846 5 мкл

Гетероцикли розчиняли у ДМСО, концетрація гетероциклів у білкових пробах – 30 мкМ.

Речовини		R_f
3	контроль	0.73
4	1480	0.72
5	1715	0.76
6	2415	0.78
7	1425	0,76
8	1426	0.76
9	1846	0.73

До моїх досліджуваних речовин відносяться сполуки 5 (1715) і 6 (2415). Аналіз значень R_f після проведення електрофорезу за умов додавання у білковий розчин речовин свідчить що речовини 5,6,7,8, збільшують негативний поверхневий заряд альбуміну, речовина 4 заряд зменшує, речовина 9 не впливає на поверхневий заряд.

R_f 3 – 0.73; 4–0.72; 5 – 0.76; 6 – 0.78; 7 – 0.76; 8 – 0.76; 9–0.73;

Електрофореграми отримували скануванням вологих гелевих блоків з наступною комп'ютерною обробкою електрофореграм за допомогою програми ANAIS.

ЛСА модифікують сполуки що змінюють значення R_f (впливають на поверхневий заряд, просторову конфігурацію).

ВИСНОВКИ

1. Вищезазначений огляд літератури чітко вказує на ті тiazоли, які легко синтезуються на основі найрізноманітніших вихідних матеріалів. Тiazоли біологічно активні.
2. Синтезовано низку похідних бромідів 3-гідроксі-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію.
3. Згідно аналізу даних ПМР та ЯМР ¹³С спектрів було з'ясовано, що внаслідок циклічно-ланцюгової таутомерії, у розчинах отримані солі існують виключно в циклічній формі.
4. В рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV) методом молекулярного докінгу на чотирьох мішенях 3CLpro, PLpro, NSP12 та NSP13, була з прогнозована протівірусна дія синтезованих сполук по відношенню до вірусу SARS-CoV-2.
5. ЛСА модифікують сполуки, що змінюють значення R_f (впливають на поверхневий заряд, просторову конфігурацію).
6. Матеріали кваліфікаційної роботи апробовані на двох міжнародних конференціях та висвітлені в двох публікаціях.

ІНФОРМАЦІЙНІ ДЖЕРЕЛА

- 1) ВООЗ заявляє про створення нової групи для дослідження походження SARS-CoV-2: веб-сайт. URL: <https://www.bing.com> (дата звернення: 10.06.2023).
- 2) Оцінка антиоксидантної активності похідних з 6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-b][1,3]тіазиновим каркасом / Сливка Н. Ю., Голота С. М., Салієва Л. М., та ін.; 2021.
- 3) Салієва Л.; Сливка Н.; Литвинчук, М.; Голота, С.; Грозав, А.; Яковичук Н.; Вовк М. Синтез та оцінка біоактивності (2-піридинілокси)заміщеного (бензо)імідазо[2,1-b][1,3]тіазини. Дослідження біоінтерфейсу в прикладній хімії. 2022 р, № 3, 205-212.
- 4) Вивчення реакції алкілювання для 4,5-дигідро-1н-імідазо-2-тіолу. Жилко В.І., Салієва Л.М., Сливка Н.Ю. Волинський Національний Університет імені Лесі Українки, м. Луцьк. 2022.
- 5) Arora, P.; Narang, R. Chem. Res. 2016, 25, 1717–1743. DOI: 10.1007/s00044-016-1610-2. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- 6) Shavali, A. S. J. Adv. Res. 2016, 7, 873–907. DOI: 10.1016/j.jare.2016.09.001. [Google Academy].
- 7) Gavrilyuk, D.; Mosula, L.; B. Zimenkovskiy; Vasylenko, O. V.; Gzella, A.; Lesyk, R. Eur. J. 2010, 45, 5012–5021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.008. [Google Academy].
- 8) Liu, Z. Yu.; Wang, Y. M.; Lee, Z. R.; Jiang, D. D.; Boykin, D. Bioorg. Honey. chemical Lett. 2009, 19, 5661–5664. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.08.025. [Google Scholar].
- 9) Luzina, E.; Popov, A. Eur. J. 2009, 44, 4944–4953. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.08.007. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].

- 10) Kuatly, O.; Geronikaki, A.; Kamoutsis, C.; Hadzhipavlu-Litina, D.; Eleftheriou, P. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 1198–1204. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.05.029. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- 11) Mohareb, R.; Zaki, M.; Abbas, N. *Steroids* 2015, 98, 80–91. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.03.001. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- 12) Thompson, A.M.; Marshall, A. J.; Mace, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C.J. A library of pretomanid analogues for African trypanosomiasis: results from a study of 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine 8-oxides. *bioorg Med.Chem. Lett.* 2018, 28, 207-213.
- 13) Thompson, A.M.; O'Connor, et al., Reevaluation of pretomanid analogues for the treatment of Chagas disease: Hit-to-Lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *Euro. J. Med. Chem.* 2020, 207, 112849.
- 14) Сливка Н., Салієва Л., Голота С., Ткачук В., Васкевич А., Васкевич Р., Вовк М. Зручний синтез 4-піридинілокси-модифікованих імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів як потенційні протизапальні засоби. Дослідження біоінтерфейсу в прикладній хімії. 2023 рік. том. 13(2). С. 183.
- 15) Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signaling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 year.
- 16) Zarkovich N. The role and functions of ROS and RNS in cellular physiology and pathology. *Cells.* 2020 year.
- 17) Cherkas A., Golota S., Mdzinarashvili T., Gabbianelli R., Zarkovich N. Glucose as the main antioxidant: when, for what and why it does not work? *Antioxidants (Basel).* 2020 year; 9(2):140.
- 18) Rossetti AC, Paladini MS, Riva MA, Molteni R. Redox mechanisms in psychiatric disorders: a new target for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther.* 2020 year; 210.

- 19) Cherkas A, Golota S, Gero F, Pichler Ch, Nersesyan A, Abrahamovych O, Krupak V, Bugiichyk V, Yatskevich O, Plyatsko M, Ekl P, Knasmüller S. Insulin resistance associated with *Helicobacter pylori* in asymptomatic sedentary lifestyle in young men does not correlate with inflammatory markers and urinary levels of 8-iso-PGF2- α or 1,4-dihydroxynonan-mercapturic acid. *Arch Physiol Biochem*. 2018 year; 124(3):275-85.
- 20) Jaganjac M, Milkovic L, Gegotek A, Cindric M, Zarkovic K, Skrzydlewska E, Zarkovic N. Relevance of pathophysiological changes in 4-hydroxynonenal redox signaling for pharmacological therapy of major stress-related diseases. *Free Radical Biol Med*. 2020 year; 157:128-53.
- 21) Kamara AK, Lesnefsky EJ, Stowe DF. Potential therapeutic benefits of strategies targeting mitochondria. *Antioxidant-reduction signal*. 2010 year; 13(3):279-347.
- 22) Kurutas E.B. The importance of antioxidants playing a role in the cellular response to oxidative/nitrosative stress: current status. *Nutr J*. 2016; 15(1):71.
- 23) Daiber A, Chlopicki S. Revisiting the pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox therapy. *Free Radical Biol Med*. 2020 year; 157:15-37.
- 24) Liu CC. Combining free radical chemistry with drug discovery: a promising way to efficiently find new drugs. *Eur J Med Chem*. 2020 year; 189:112020.
- 25) Hyder K., Hyder M.R., Neha K., Yar M.S. Free radical scavengers: a review of heterocyclic advances and medical perspectives. *Eur J Med Chem*. 2020 year; 204:112607.
- 26) Zhang H.Y., Yang D.P., Tan G.Y. Multipotent antioxidants: from screening to design. *Learn about drugs today*. 2006 year; 11 Goulart TAC, Kazmirski JAG, Back DF, Zeni G. Cyclization of thiopropargyl benzimidazoles by combining ferric chloride and diorganyl diselenides. *J Org Chem*. 2019 year.

- 27) Gong JX, He Y, Cui ZL, Guo YW. Synthesis, spectral characteristics and antituberculosis activity of thiazino[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2016 year; 191.
- 28) Thompson AM, Marshall AJ, Maes L, Yarlett N, Bacchi CJ, Gaukel E, et al. Evaluation of a library of pretomanide analogues for African trypanosomiasis: results from a study of 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018 year.
- 29) Schoeder CT, Kaleta M, Mahardhika AB, Olejarz-Maciej A, Lazewska D, Kiec-Kononowicz K, Muller CE. Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogues as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G-protein receptor GPR18. *Eur J Med Chem.* 2018 year; 155.
- 30) Thompson AM, O'Connor PD, Marshall AJ, Francisco AF, Kelly JM, Riley J, et al. Reevaluation of pretomanid analogues Chagas disease: comparative studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *Eur J Med Chem.* 2020 year; 207.
- 31) Zhao LX, Hu JJ, Wang ZX, Yin ML, Zou YL, Gao S, et al. New inhibitors of protoporphyrinogen oxidase based on phenoxy-(trifluoromethyl)pyridine-2-pyrrolidinone: design, synthesis, and herbicidal activity. *Pest Biochem Physiol.* 2020 year; 170.
- 32) Sun XL, Ji ZM, Wei SP, Ji ZQ. Design, synthesis and herbicidal activity of N-benzyl-5-cyclopropyl-isoxazole-4-carboxamide. *J Agric Food Chem.* 2020 year; 68
- 33) Fu Q, Cai PP, Cheng L, Zhong LK, Tan CX, Shen ZH, et al. Synthesis and herbicidal activity of novel aromatic pyrazole ketone analogs as HPPD inhibitor. *Pest control. Sci.* 2020 year; 76.
- 34) Xu C, Zhou Y, Qi R, Dai G, Tan X, He H. Synthesis and herbicidal activity of optically active (substituted phenoxyacetoxy) (substituted phenyl) methylphosphonates. *Pistil Biochem Physiol.* 2017 year.

- 35) Zhang Y, Meng X, Tang X, Cheng M, Yang F, Xu W. Design, synthesis and biological evaluation of novel substitute thiourea derivatives as potential antitumor agents for NSCLC by blocking the interaction of K-Ras protein with effectors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020.
- 36) Sanghi DP, Meira YG, Moreira NM, Lopez TA, Leite MP, Pereira-Flores ME, et al. Benzoxazoles as new herbicides. *Pest Control Sci.* 2019.
- 37) Matsuda M. The role of inflammation, neurogenic inflammation and neuroinflammation in pain. 2019,[CrossRef].
- 38) Piotrovsky, I.; Kulcenti, K.; Sukhorska, V. Interaction between inflammation and cancer. *Resp.practice Oncol. Radioin.* 2020, 422–427. [CrossRef] [PubMed].
- 39) Rabbani, Zarghi, A. Selective COX-2 inhibitors as anticancer agents: a patent review (2014–2018). *Expert opinion.* 2019, 407–427. [CrossRef].
- 40) Thompson, A. M.; Marshall, A. J.; Maes, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C. J.; Gaukel, E.; Wring, S. A.; Launay, D.; Braillard, S.; Chatelain, E.; Mowbray, C. E.; Denny, W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, 28, 207.
- 41) Schoeder, C. T.; Kaleta, M.; Mahardhika, A. B.; Olejarz-Maciej, A.; Łażewska, D.; Kieć-Kononowicz, K.; Müller, C. E. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 155, 381.
- 42) Saliyeva, L.; Slyvka, N.; Holota, S.; Grozav, A.; Yakovychuk, N.; Litvinchuk, M.; Vovk, M. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2022, 12, 5031.
- 43) Das, A. J.; Borgohain, H.; Sarma, B.; Das, S. K. *Org. Biomol. Chem.* 2020, 18, 441.
- 44) Sun, K.; Jin, S.; Zhu, J.; Zhang, X.; Gao, M.; Zhang, W.; Lu, T.; Du, D. *Adv. Synth. Catal.* 2018, 360, 4515.
- 45) Kaur, T.; Wadhwa, P.; Sharma, A. *Asian J. Org. Chem.* 2016, 5, 91.
- 46) Cui, J.; Zhang, T.; Wang, J.; Liu, D.; Wang, J.; Liu J.; Shen, G. *Synth. Commun.* 2019, 49, 1076.

- 47) Huang, L.; Yang, J.; Xu, L.; Wu, X.; Yu, L.; Bao, W.; Chen, D. *Heteroat. Chem.* 2015, 26, 361.
- 48) Liu, J.; Xue, Z.; Zeng, Z.; Chen, Y.; Chen, G. *Adv. Synth. Catal.* 2016, 358, 3694.
- 49) El Ashry, E.; El Kilany, Y.; Nahas, N. M.; Barakat, A.; Al-Qurashi, N.; Ghabbour, H. A.; Fun, H.-K. *Molecules* 2016, 21.
- 50) El Ouasif, L.; El Ghouli, M.; Achour, R.; Saadi, M.; El Ammari, L. *IUCrData* 2017, 2.
- 51) Gong, J.-X.; He, Y.; Cui, Z.-L.; Guo, Y.-W. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2016, 191, 1036.
- 52) Guseinov, F. I.; Pistsov, M. F.; Malinnikov, V. M.; Lavrova, O. M.; Movsumzade, E. M.; Kustov, L. M. *Mendeleev Commun.* 2020, 30, 674.
- 53) Jiang, L.; Peng, P.; Yu, L.; Jiang, D.; Wang, Y.; Li, H.; Yuan, M.; Yuan, M. *Tetrahedron* 2021, 98,
- 54) Halder, A.; Mahanty, K.; Maiti, D.; De Sarkar, S. *Chem.–Asian J.* 2021, 16,
- 55) Ramos Rodríguez, O. A.; Magaña Vergara, N. E.; Mojica Sánchez, J. P.; Sumaya Martínez, M. T.; Gómez Sandoval, Z.; Cruz, A.; Ramos Organillo, A. J. *Mol. Struct.* 2020, 1199.
- 56) Corbett, M.; Caille, S. *Synlett* 2017, 28, 2845.
- 57) Srinivasulu, V.; Janda, K. D.; Abu-Yousef, I. A.; O'Connor, M. J.; Al-Tel, T. H. *Tetrahedron* 2017, 73.
- 58) Godumala, M.; Yoon, J.; Park, S. Y.; Lee, C.; Kim, Y.; Jeong, J.-E.; Park, S.; Woo, H. Y.; Cho, M. J.; Choi, D. H. *Front. Chem.* 2020, 8, 61.
- 59) Akbarzadeh, M.; Bakavoli, M.; Eshghi, H.; Shiri, A. J. *Chem. Res.* 2017, 41, 730.
- 60) Nikolova, I.; Slavchev, I.; Ravutsov, M.; Dangalov, M.; Nikolova, Y.; Zagranyarska, I.; Stoyanova, A.; Nikolova, N.; Mukova, L.; Grozdanov, P.;

- Nikolova, R.; Shivachev, B.; Kuz'min, V. E.; Ognichenko, L. N.; Galabov, A. S.; Dobrikov, G. M. *Bioorg. Chem.* 2019, 85, 487.
- 61) Hamama, W. S.; Waly, M. A.; El-Hawary, I. I.; Zoorob, H. H. *J. Heterocycl. Chem.* 2016, 53, 953.
- 62) Anderson L., Borg, H., Mikaelsson M. Molecular weight estimation of proteins by electrophoresis in polyacrylamide gels of graded porosity // *FEBS Lett.* 1972. V. 20. P.199-202.
- 63) А. В. Семеніхін, В. В. Суховєєв, М. В. Пати́ка, В. С. Лукач. Вплив екзогенних чинників на поліферментну активність РуБісКО та АТФ-синтази хлоропластів з листя гороху. – *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2021. – Т. 19, вип. 3 (75). С. 21-27.
- 64) Semenihih A.V., Zolotareva O.K. Carbonic anhydrase activity of integral-functional complexes of thylakoid membranes of spinach chloroplasts // *Ukr. Biochem. J.* 2015. 87, № 3. P. 47–56.