

Список використаних джерел

1. A.H. Al-Marzouqia, H. M. Elwya, I. Shehadib, A. Ademc Physicochemical properties of antifungal drug–cyclodextrin complexes prepared by supercritical carbon dioxide and by conventional techniques / A. Al-Marzouqia, H. Elwya, I. Shehadib, A. Ademc. // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2009. – vol.49, no.2. – P. 227–233.
2. Strickley R. G. Solubilizing excipients in oral and injectable formula-tions / R.G. Strickley. // Pharmaceutical research. – 2004. – vol.21, no.2. – P. 201–230.
3. Loftsson T. Masson M., Brewster M. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes / T. Loftsson, M. Masson, M. Brewster. // Journal of pharmaceutical sciences. – 2004. – vol.93, no 5. – P. 1091–1099.
4. Lackner T. Clissold S. Bifonazole. A Review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses / T. Lackner, S. Clissold. // Drugs. – 1989.– vol.38, no. 2.– P. 204–225..
5. Berg D., Büchel K. H., Plempel M., Regel E. Antimycotic sterol biosynthesis inhibitors / D.Berg, K. Büchel, M. Plempel, E. Regel. // Trends in Pharmacology Sciences. – 1986. vol.7. – P. 233–238.
6. Petri H., Tronnier H., Haas P. Investigations into the antiinflammatory effect of bifonazole/ In: Hay R. J. (ed.). Advances in Topical Antifungal Therapy, Springer Verlag, / H. Petri, H. Tronnier, P. Haas // Berlin. – 1986. – P. 26–31.
7. Hegemann L., Toso S. M., Lahijani K. I., Webster G. F., Ditto J. Direct interaction of antifungal azole-derivatives with calmodulin: a possible mechanism for their therapeutic activity/ L. Hegemann, S. M. Toso, K. I. Lahijani, G. F. Webster, J.// Ditto Journal of Investigative Dermatology. – 1993.– vol.100, no. 3. – P. 343–346.
8. Kelemen H., Csillag A., Hancu G., Székely-Szentmiklósi B., Fülöp I., Varga E., Grama L., Orgován G. Characterization of inclusion complexes between bifonazole and different cyclodextrins in solid and solution state/ H. Kelemen, A. Csillag, G. Hancu, B. Székely-Szentmiklósi, I. Fülöp, E. Varga, L. Grama, G. Orgován.// J. Chem. Chem. – 2017.– vol. 36 , no. 1. – P. 81–91.

УДК 547.787.1

¹Симонова Т.О., ²Макей О.П., ¹Янченко В.О.

¹Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка

²Науково-виробничий комплекс Укроргсинтез

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 4(5)-АЛКІЛ-4,5-ДИГІДРООКСАЗОЛ-2-ІЛАМІНУ

У даній статті наведено синтез нових похідних 4,5-дигідрооксазол-2-іламіну, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідні 4,5-дигідрооксазол-2-іламіну, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье показано синтез новых производных 4,5-дигидрооксазол-2-иламина, осуществлено моделирование фармакологической активности полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные 4,5-дигидрооксазол-2-иламина, токсичность, фармакологическая активность.

This article presents the synthesis of new derivatives of 4,5-dihydrooxazol-2-amine, the pharmacological activity of the derivatives is modeled and their acute toxicity is elucidated.

Key words: 4,5-dihydrooxazol-2-amine derivatives, toxicity, pharmacological activity.

Переважає більшість синтетичних біологічно активних сполук відноситься до гетероциклічних, не виключенням є і оксазол.

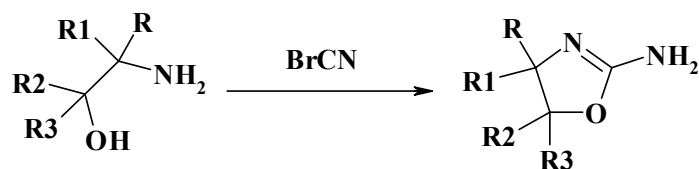
Серед похідних оксазолу знайдено сполуки які мають антиконвульсантну та снодійну дію [1]. Такий препарат, як DQ-2556, розроблений Daiichi Pharmaceutical, є антибіотиком цефалоспоринового ряду [2,3], romazarit [4] є антиартритним засобом, а ifetroban [5] та оксапрозин [6] - відповідно ефективним коагулянтном та нестероїдним протизапальним засобом.

Серед похідних 4(5)-заміщених-4,5-дигідрооксазол-2-іламінів зустрічається достатня кількість сполук, що демонструють широкий діапазон біологічної активності [7-9], в тому числі антидепресанти [10] та кардіовазулятори [11].

Значна кількість досліджень стосується 4(5)-арил- та 4(5)-гетарилпохідних, у той же час алкілзаміщеним 2-амінооксазолінам приділяється значно менше уваги.

Метою нашої роботи є синтез нових похідних 4,5-дигідрооксазол-2-іламіну та дослідження їх біологічної активності.

Для синтезу алкілзаміщених 2-амінооксазолінів за основу нами було взято взаємодію етаноламінів, що містять замісники у першому або другому положеннях, з бромоеціаном.



1 a-t

де:

1	R	R1	R2	R3
a	H	H	CH ₃	H
b	H	H	CH ₃	CH ₃
c	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
d	CH ₃	H	H	H
e	CH ₃	CH ₃	H	H

У результаті було виявлено, що при кип'ятінні етаноламінів з надлишком бромоеціану у пропан-2-олі утворюються з виходами 52-58% дигідрооксазол-2-іламіни 1а-д.

Склад та будову синтезованих сполук (2-4) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Прогнозування фармакологічних властивостей нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances. Встановлено, що синтезовані сполуки з високою ймовірністю можуть проявляти активності інгібіторів убіхінол-цитохром-С редуктази, UDP-N-ацетилглюкозамін 4-епіперази, птерин деамінази та NADPH пероксидази, а та-

кож застосовуватись для лікування фобічних розладів та як антагоніста альфа 2 адренорецептора (табл. 1).

Таблиця 1

Залежність фармакологічної активності синтезованих сполук від їх будови

Фармакологічна властивість	1a	1b	1c	1d	1e
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	81,1	67,0	64,2	72,3	71,5
UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor	74,9	67,3	57,9	68,6	67,6
Alpha 2 adrenoreceptor antagonist	72,8	-	-	68,8	-
Pterin deaminase inhibitor	70,9	69,8	61,9	66,3	69,8
NADPH peroxidase inhibitor	72,1	63,0	-	69,2	
Phobic disorders treatment	69,6	73,3	66,7	76,1	75,8

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми CUSAR Online.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP* LD ₅₀ , mg/kg	Rat IV* LD ₅₀ , mg/kg	Rat Oral* LD ₅₀ , mg/kg	Rat SC* LD ₅₀ , mg/kg
	Classification	Classification	Classification	Classification
1a	75,210	31,940	536,400	232,300
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 3
1b	75,190	28,920	500,500	143,600
	Class 4	Class 3	Class 4	Class 3
1c	49,930	42,190	449,000	225,100
	Class 3	Class 4	Class 4	Class 4
1d	53,360	41,370	538,700	203,500
	Class 3	Class 4	Class 4	Class 4
1e	64,350	35,720	575,600	198,500
	Class 3	Class 3	Class 4	Class 4

Виявлено, що всі синтезовані сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності. При внутрішньочеревному шляху введення токсичність сполук 1a-e коливається в межах від 49,93 до 75,21 мг/кг, при внутрішньовенному введенні в межах 28,92 – 42,19 мг/кг, при оральному шляху введення в межах 449, 00 – 575,60 мг/кг а при підшкірному — від 143,60 до 232,30 мг/кг.

Таблиця 3

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації синтезованих сполук

Сполука	Log P for neutral form	Log BCF for neutral form	Log P monocations	Log BCF monocations
1a	-0,10±0.29	-0,31±1.0	-2,10±1.00	-2,31±1.0
1b	0,44±0.32	0,10±1.0	-1,56±1.00	-1,90±1.0
1c	0,97±0.32	0,51±1.0	-1,03±1.00	-1,49±1.0
1d	-0,10±0.29	-0,31±1.0	-2,10±1.00	-2,31±1.0
1e	0,44±0.32	0,10±1.0	-1,56±1.00	-1,90±1.0

За допомогою пакету програм ACDLABS було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації. Отримані дані (табл. 3) вказують, що сполуки 1b, 1c та 1e мають низьку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану в клітину

а сполуки 1a та 1d є гідрофільними. У формі монокатіону всі сполуки є гідрофільними. Здатність синтезованих сполук до біоконцентрації відсутня як для нейтральної, так і для форми катіону.

Таким чином, можна зробити висновок, що вказаний метод є досить зручним для синтезу 2-аміно-4(5)-алкілоксазолінів і може бути застосований у подальшому для отримання нових сполук вказаного ряду. Синтезовані сполуки є перспективними для подальшого дослідження та пошуку високоефективних біологічно активних сполук.

Список використаних джерел

1. Солдатенков А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – М: Мир, 2003.
2. Nagahara, T., Koda, H., Furukawa, M., Tagawa, H. et al. (1987). Synthesis and antimicrobial activity of cephalosporins with a 1-pyridinium substituent carrying a 5-membered heterocycle at the C-3 position, *J Antibiot*, 40 (1), 43-48.
3. Prous, J.; Castacer, J. (1991). DQ-2556, *DrugsFut*, 16 (8), 709.
4. Self, C.R., Machin, P.J., Barber, W.E. et al. (1991). Romazarit: A potential disease-modifying antirheumatic drug. *J MedChem*, 34 (2), 772-7.
5. Kissick, T.P., Barrish, J.C., Mueller, R.H., Singh, J., Han, W.-C., Spergel, S.H., Kronenthal, D.R. (1993). Cupric bromide mediated oxidation of 4-carboxyoxazolines to the corresponding oxazoles. *J OrgChem*, 58, 4494-6.
6. Arrigoni-Martelli, E., Castacer, J. (1978). Oxaprozin. *DrugsFut*, 3 (7), 539.
7. Poos, G.I., Carson, J.R., Rosenau, J.D. Roszowski, A.P., Kelley, N.M. (1963). 2-Amino-5-aryl-2-oxazolines. Potent New Anorectic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 6 (3), 266-272.
8. Rothman, R.B., Baumann, M.H. (2006). Therapeutic potential of monoamine transporter substrates. *Current Topics in Medicinal chemistry*, 6, 1845-1859.
9. Tao, R., Fray, A., Aspley, S., Brammer, R., Heal, D., Auerbach, S. (2002). Effects on serotonin in hypothalamus of D-fenfluramine, aminorex, phentermine and fluoxetine. *European Journal of Pharmacology*, 445, 69-81.
10. Bosc, J.J., Descas, P., Carpy, A., Panconi, E., Jarry, C. (1992). Synthesis and antidepressant activity of 5-(1-aryl-4-piperazino)methyl-2-amino-2-oxazolines. *Eur J MedChem*, 27 (5), 437.
11. Castacer, J., Prous, J. (1986). S-3341. *DrugsFut*, 11(6), 470.

Sobuś N., Kurzydym I., Piotrowski M., Czekaj I.

Institute of Organic Chemistry and Technology, Cracow University of Technology

ETHYL LACTATE AND PYRUVIC ACID PRODUCTION FROM DIHYDROXYACETONE OVER ZEOLITE CATALYSTS

Developing efficient catalysts for the conversion of bio-renewable feedstocks to selected key chemicals such as lactic acid esters. In the present study, we are interested in designing one-pot approach for the production of lactic acid (LA)/alkyl lactates and pyruvic acid from dihydroxyacetone (DHA) over synthetic zeolite catalysts. Various synthetic BEA zeolites modified with metals (Sn, Cu, Na, Zn and Fe) were prepared using