

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ЧОРНОУС ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ



УДК 547.781.4 + 547.79 + 547.74 + 547.814 + 615.31

**5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ 4-ХЛОРО-1H-ІМІДАЗОЛИ:
СИНТЕЗ, СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ
ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

02.00.03- органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Львів-2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"

Науковий консультант: Вовк Михайло Володимирович,
доктор хімічних наук, професор,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій,
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

Офіційні опоненти: Вовк Андрій Іванович,
член-кореспондент НАН України,
доктор хімічних наук, професор,
директор Інституту біоорганічної хімії
та нафтохімії НАН України, м. Київ

Обушак Микола Дмитрович,
доктор хімічних наук, професор,
завідувач кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
ім. Івана Франка, м. Львів

Шемчук Леонід Антонович,
доктор хімічних наук, професор,
завідувач кафедри органічної хімії
Національного фармацевтичного університету,
м. Харків.

Захист відбудеться «17» квітня 2018 р. о 14⁰⁰ год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, м. Львів, вул. С. Бандери, 12, ауд. 226.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету „Львівська політехніка” за адресою: 79013, м Львів, вул. Професорська, 1.

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради  О. Г. Будішевська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Імідазол належить до одного з найбільш важливих типів нітрогеновмісних гетероциклів. Наявність в його ядрі двох відмінних за властивостями атомів нітрогену є одним із головних факторів широкого діапазону хімічних та біологічних властивостей цього класу сполук. У порівнянні з іншими представниками азолів, імідазольний цикл, амфотерний за своєю природою, органічно розподіляється у компартментах живих клітин. Саме тому його ациклічні та конденсовані похідні є важливими компонентами багатьох ключових біохімічних процесів (біосинтез гістидину, гістаміну, вітаміну В₁₂). Висока біодоступність похідних імідазолу, а також їх поширеність в живих організмах є вагомим аргументом використання імідазольної платформи для конструювання біоактивних сполук. Серед відомих лікарських засобів, які включено до сучасних схем лікування, слід відзначити антигіпертензивні препарати (дибазол, лозартан), адреноміметики (клонідин, нафазолін) та холіноміметики (пілокарпін), групу антимікотичних препаратів (клотримазол, кетоконазол) тощо. Досягнення в галузі органічної та медичної хімії імідазолу за останні десятиліття підтверджують перспективність пошуку в ряду похідних імідазолу сполук з іншими типами активностей, зокрема, протипухлинною, протитуберкульозною, противірусною та антидепресантною.

Важливим етапом у раціональному дизайні сучасних лікарських засобів є синтез ключових структур - похідних імідазолу, які містять ефективні для модифікації функціональні угруповання та фармакофорні фрагменти, що посилюють їх біологічну дію. Особлива роль у цій стратегії відводиться карбофункціоналізованому похідному імідазолу з атомом хлору в ядрі, який посилює потенціал багатьох фармацевтичних субстанцій гетероциклічного ряду внаслідок зміни об'ємних та конформаційних параметрів молекули і підвищення їх проникності через біологічні мембрани. Доступність таких об'єктів, а також вивчення їх хімічної поведінки у різноманітних реакціях є зручним шляхом отримання споріднених рядів хімічних сполук для з'ясування залежності „структура-активність”.

Саме тому створення ефективних синтетичних підходів до нових 5-карбофункціоналізованих 4-хлороімідазолів, як базових об'єктів для їх подальшої структурної модифікації та біомедичних досліджень, є науково обгрунтованою та актуальною проблемою сучасної органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною планових науково-дослідних робіт кафедри медичної та фармацевтичної хімії ВДНЗУ БДМУ: „Синтез функціоналізованих азолів як базових систем для спрямованого пошуку фармакологічно активних сполук”, № державної реєстрації 0110U003080 (2010-2014 рр.) та «Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів», № державної реєстрації 0115U002770 (2015-2019 рр.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження є розроблення методології синтезу нових хемотипів 5-карбофункціоналізованих

4-хлоро-1*H*-імідазолів та їх спрямована структурна модифікація для конструювання біоактивних речовин.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Запропонувати препаративно зручні методи синтезу 1-алкіл(арил)-5-форміл 4-хлоро-1*H*-імідазолів;
- Синтезувати та дослідити хімічну поведінку 4-хлоро-5-хлорометилімідазолів як зручних алкілюючих реагентів низки N, P та S-нуклеофілів для отримання нових типів 4-хлоро-5-метилфункціоналізованих імідазолів та бігетероциклічних імідазоловмісних сполук;
- Опробувати синтетичний потенціал альдегідної групи 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів у реакціях із NH-нуклеофілами для одержання потенційних біологічно активних сполук;
- Запропонувати препаративно зручні способи окиснення 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів для отримання 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот та їх похідних.
- Розробити синтетичні підходи до 5-алкенілзаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів та дослідити закономірності їх поведінки в реакціях циклоприєднання та циклоконденсації;
- Знайти умови селективної функціоналізації положення 2 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів при взаємодії із N-, O- та S-нуклеофільними реагентами;
- Вивчити можливість 4-S-функціоналізації 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів і розробити методи синтезу раніше невідомих (5-формілімідазол-4-іл)тіокарбонових кислот, 5-формілімідазол-4-сульфонілхлоридів та їх похідних;
- Використовуючи методи комп'ютерного скринінгу, дослідити можливі типи біологічної активності 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів та здійснити спрямований синтез потенційних біоактивних сполук;
- Вивчити біологічну активність структурно-модифікованих похідних імідазолу та встановити закономірності, які пов'язують їх фармакологічну дію із природою функціональних угруповань.

Об'єкт дослідження: методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Предмет дослідження: 5-карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли та їх структурно модифіковані лінійні та гетероциклічні похідні.

Методи дослідження. Основні результати роботи отримано шляхом використання сучасних методів органічного синтезу, фізико-хімічних та медико-біологічних методів дослідження сполук. Індивідуальність отриманих сполук доведена методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії, а склад – результатами елементного аналізу. Структура проміжних і цільових сполук підтверджена методами ІЧ-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії, а для окремих речовин – РСА. Квантово-хімічні розрахунки виконувались за допомогою програмної оболонки Gaussian 09. Віртуальний скринінг сполук проводився з

використанням програмного пакету "PASS-online" та "OSIRIS Property Explorer", статистичних методів обробки експериментальних даних та бібліосемантичного методу. Визначення протитуберкульозної активності сполук проводили методом пропорцій (Канетті) на штамах МБТ, взятих від 10-ти вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень. Антимікробну активність речовин вивчали на тест-культурах мікроорганізмів з використанням одноразових полістиролових планшетів методом розведень, а для деяких типів сполук – методом дифузії в агарі. Антиоксидантну активність *in vitro* визначали за величиною інгібування швидкості Fe^{2+} -аскорбат-залежного вільнорадикального окиснення ендогенних ліпідів печінки щурів. Антиоксидантну активність в системі *in vivo* досліджували на 24 білих нелінійних щурах-самцях на загальновідомій моделі тетрахлорометанового гепатиту. Гіпоглікемічну активність синтезованих сполук вивчали на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г. Дослідження гострої токсичності проведено на 34 білих безпородних лабораторних щурах, середньою масою 160-180 г.

Наукова новизна одержаних результатів.

Створено препаративно зручні методи синтезу 2-незаміщених, 2-арил та 2-хлоро-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, які включають взаємодію відповідно *N*-алкіл(арил)гліцинамідів, *N*-ароїл-*N*-алкіл(арил)гліцинамідів та імідазолідин-2,4-діонів із реагентом Вільсмейєра-Хаака.

Виявлені закономірності введення в положення 2 імідазольного циклу 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів *N*-, *O*- та *S*- нуклеофільних реагентів, які лягли в основу препаративного синтезу відповідних 2-функціоналізованих 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Показано, що окиснювальне бромовання 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів приводить до бромангідридів 2-бromo-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот - зручних синтез-блоків для їх подальшої структурної модифікації.

Встановлено, що 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонові кислоти схильні до спонтанного декарбоксілювання з утворенням 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів, які використані для одержання біоактивних 2-уреїдо-4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Здійснено синтез високореакційноздатних 4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів - базових субстратів для отримання 4-хлоро-5-метилфункціоналізованих імідазолів. Розроблено оригінальний підхід до побудови нових імідазо[1,5-*a*]хіноксалінів та імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів за рахунок внутрішньомолекулярного *N*(*S*)-арилування 1-(2-галогеноарил)-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів.

На основі 5-гідроксиметил-4-хлороімідазолів, 4-хлоро-5-формілімідазолів та 4-хлороімідазол-5-карбонових кислот розроблено методи синтезу нових типів 4-хлороімідазолів з фторометильним, дифторометильним та трифторометильним фрагментом у положенні 5 імідазольного ядра.

Запропоновано загальний метод 5-алкенілфункціоналізації 4-хлоро-1*H*-імідазолів, який ґрунтується на конденсації 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів із широким колом метиленактивних сполук. Показано, що високоелектрофільні

5-(2-нітровініл)- та 5-(2-кетовініл)-4-хлоро-1*H*-імідазоли є ефективними диполярофілами у реакції [2+3]-циклоприєднання із нестабілізованими азометинілідами. На базі 5-алкенілзаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів створено синтетичні підходи до низки біоактивних гібридних структур із 4-хлоро-1*H*-імідазольним та піролідіновим, індолілпіролізиновим, пірольним, хроменовим, піридиновим та хроменопірольним і хроменотриазольним циклами.

Встановлено, що нуклеофільне заміщення атома хлору в 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолах при дії HS- нуклеофілів є продуктивним методом *S*-функціоналізації, який може бути застосований для синтезу відповідних (5-формілімідазол-4-іл)тіоалканкарбонових кислот, як важливих скафолдів для конструювання нових типів похідних із вираженням комплексом біологічної дії. На основі 4-сульфанілбензилімідазол-5-карбальдегідів синтезовані нові біелектрофільні системи - 5-формілімідазол-4-сульфохлориди, які використані для одержання похідних невідомої раніше гетероциклічної системи - 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксиду.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні препаративно простих та зручних підходів до різнопланових типів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів як базових структур для пошуку нових малотоксичних речовин із широким спектром біологічної дії. Оптимізовані методи синтезу низки біоактивних сполук, проведено оцінку їх дії та виявлено деякі закономірності зв'язку "структура-активність".

Серед низки 5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів, тіосемикарбазонів та ізонікотиніолгідразонів 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів знайдені сполуки із протитуберкульозною активністю, яка в 4 рази перевищує дію препарату "Ізоніазид".

Показано, що (5-формілімідазол-4-іл)тіооцтові кислоти та їх структурно модифіковані похідні в експериментах *in vitro* проявляють високу антиоксидантну активність. Знайдено сполуки, які активно пригнічують процеси вільнорадикального окиснення та відновлюють функціонування антиоксидантного захисту у щурів за умов токсичного гепатиту.

Виявлена бактерицидна дія 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-, 5-ароїлвінілімідазолів та синтезованих на їх основі похідних піролу та хромену, а також виражені гіпоглікемічні властивості 5-(4-хлоро-1*H*-імідазоліл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діонів і продуктів їх екзоциклічного відновлення.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах досліджень і полягає у створенні наукового напрямку та постановці проблеми, виборі об'єктів дослідження, плануванні експерименту, аналізі, інтерпретації та узагальненні отриманих експериментальних даних.

Автор виражає вдячність науковому консультанту д.х.н., проф. М.В. Вовку (ІОХ НАН України) за цінні поради та дискусії на етапах підготовки оригінальних наукових праць та оформлення дисертаційної роботи.

У виконанні синтетичної частини роботи брали участь к.х.н., доц. А.М. Грозав (БДМУ) (синтез 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів та 2-заміщених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, синтез імідазол-5-карбонових кислот, синтез

5-метилзаміщених імідазольних систем), к.х.н, ас. Мельник О.Я. (ІФНМУ) (синтез та структурна модифікація 5-алкілідензаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів), к.фарм.н, ас. Паламар А.О. (БДМУ) (синтез (5-формілімідазол-4-іл)тіоалканкарбонових кислот та їх функціональних похідних). Синтез похідних 5-фторометилімідазолів здійснено у співпраці із к.х.н. А. В. Бездудним та к.х.н. Д. В. Клюковським (ІОХ НАН України), похідних 4-(5-імідазоліл)-1,2-дигідропіридинів, 4-хлоро-5-імідазолілоцтових кислот - спільно із пров. інж. Н. В. Мельниченко (ІОХ НАН України).

Квантово-хімічні розрахунки виконані у співпраці з к.х.н, с.н.с. **О.М. Нестеренком** (ІОХ НАН України) та к.х.н., доц. Д. О. Мельником (ІФНМУ). Детальне дослідження динамічних процесів методом ЯМР¹H спектроскопії проводились у співпраці із к.х.н., с.н.с. В. В. Пироженком та к.х.н., с.н.с. С. Ю. Суйковим (ІОХ НАН України). Рентгеноструктурний аналіз проведено у співпраці із к.х.н., с.н.с. Е. Б. Русановим (ІОХ НАН України). Дослідження протитуберкульозної активності синтезованих сполук виконано у співпраці з д.м.н., проф. Л.Д. Годоріко та к.б.н., С.А. Демидовською (БДМУ). Вивчення протимікробної активності виконано у співпраці з к.м.н, ас. І. П. Бурденюком, к.м.н., доц. Н. Д. Яковичук (БДМУ), та д.м.н., проф. Р. В. Куциком (ІФНМУ). В дослідженні антиоксидантної активності синтезованих сполук взяли участь к.фарм.н, ас. Паламар А.О. та к.б.н., доц. Яремій І.М. (БДМУ).

Гіпоглікемічна активність досліджувалась у співпраці з пров. інж. О. М. Денисенко, к.х.н. Р. В. Родиком та д.м.н. О. К. Ярошем (ІОХ НАН України), а гостра токсичність – у співпраці із к.м.н. О. М. Глебовим, асист. М. В. Тихоненко та д.м.н., проф. Л. М. Шереметою (ІФНМУ).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були представлені на V-VII Міжнародних конференціях “ Chemistry of nitrogen containing heterocycles” (м. Харків, 2009, 2012, 2015 р.р.), Міжнародній конференції “Новые направления в химии гетероциклических соединений” (м. Кисловодськ, Росія, 2009 р.), II Міжнародній конференції “Новые направления в химии гетероциклических соединений” (м. Железноводськ, Росія, 2011 р.), XXII-XXIV Українських конференціях з органічної хімії (м. Ужгород, 2010 р., м. Чернівці, 2013 р., м. Полтава, 2016 р.), IV-VII Українських конференціях “Домбровські хімічні читання” (м. Львів, 2010 р., м. Ніжин, 2012 р., м. Чернівці, 2015 р., м. Яремче, 2017 р.), 4-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2011р.), III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 2012 р.), та на наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу БДМУ (м. Чернівці, 2010-2016 р.).

Публікації. Зміст дисертаційної роботи висвітлено у 14 статтях у наукових фахових виданнях України, 16 – у наукових періодичних виданнях інших держав, 12 патентах України, розділі у монографії та тезах 27 доповідей на конференціях.

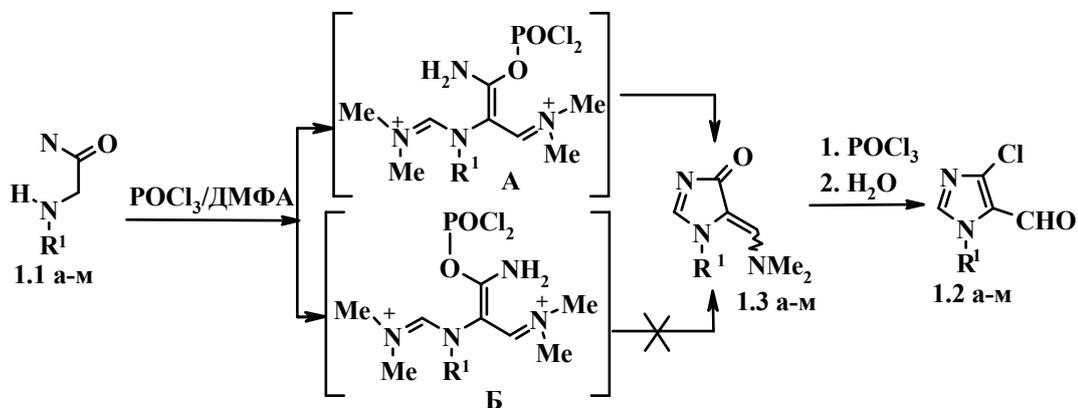
Структура і обсяг роботи. Дисертація складається із вступу, 6 розділів, висновків, списку літератури, що нараховує 518 джерел, містить 116 таблиць та 7 рисунків. Загальний обсяг дисертації складає 434 сторінки. В першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічних властивостей 5-формілімідазолів. В другому розділі розглядається методологія синтезу 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів. У третьому та четвертому розділах описані синтез та структурна модифікація 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів. У п'ятому розділі представлено результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук. У шостому розділі наведено методики експериментальних досліджень та результати фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. СИНТЕЗ БАЗОВИХ 5-ФОРМІЛ-4-ХЛОРО-1*H*-ІМІДАЗОЛІВ

В ряду п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних систем, які використовуються для пошуку нових лікарських препаратів, похідні імідазолу займають одну із ключових позицій. Особливо перспективними у цьому плані є 4-хлоро-5-карбофункціоналізовані імідазоли, окремі представники яких вже впроваджені у медичну практику.

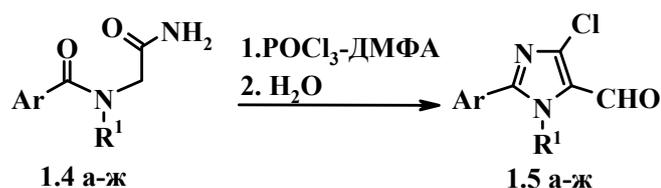
Важливим етапом системних досліджень цього типу сполук є синтез імідазольних структур із різноплановими функціональними угрупованнями, зручними для їх подальшої структурної модифікації. Зважаючи на це, нами вперше запропоновано ефективний варіант одностадійного синтезу 1-алкіл(арил)-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **1.2 а-м**, який ґрунтується на реакції амідів *N*-заміщених гліцинів **1.1 а-м** із подвійною кількістю реагенту Вільсмейєра-Хаака, що забезпечує одночасно із формуванням імідазольного ядра введення атома хлору та альдегідної групи. Найбільш вірогідною схемою, за якою реалізується знайдене перетворення, є взаємодія комплексу Вільсмейєра-Хаака з нуклеофільними центрами гліцинамиду з утворенням двох ізомерних інтермедіатів **A** та **B**.



1.1-1.3, R¹ = Me (а), Bu (б), PhCH₂ (в), Ph (г), 2-ClC₆H₄ (д), 2-MeC₆H₄ (е), 3-MeC₆H₄ (є), 4-FC₆H₄ (ж), 4-ClC₆H₄ (з), 4-BrC₆H₄ (и), 4-MeC₆H₄ (і), 4-MeOC₆H₄ (ї), 2,5-Me₂C₆H₃ (й), 1-C₁₀H₇ (к), 2-BrC₆H₄ (л), 4-Me-2-BrC₆H₃ (м)

Очевидно, що умовах реакції тільки в інтермедіаті **A** просторове розташування функціональних замісників забезпечує його гетероциклізацію у імідазолідоні **1.3**, які при дії надлишку POCl_3 та подальшому гідролізі перетворюються в імідазоли **1.2 а-м**. Саме такий перебіг процесу підтверджується виділенням із реакційної суміші проміжного імідазолідону **1.3 а**.

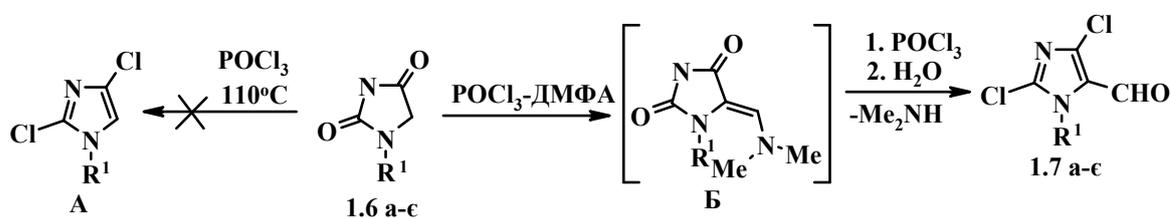
Такий підхід був результативним і для синтезу 2-арил-4-хлоро-1-*H*-5-формілімідазолів **1.5 а-ж**, 1-алкілзаміщені аналоги яких вже успішно використовувались для молекулярного дизайну біологічно активних сполук. Взаємодія реагента Вільсмейера-Хаака з *N*-метил(арил)-*N*-ароїлгліцинамідами **1.4 а-ж** забезпечила формування імідазольного циклу з арильним фрагментом у положенні 2, додатково функціоналізованого атомом хлору і альдегідною групою.



1.4-1.5, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{Ar} = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (а), $4\text{-IC}_6\text{H}_4$ (б); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (в), $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (д); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (е); $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (є); $\text{R}^1 = 2,5\text{-(Me)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (ж)

Не менш важливими представниками 5-карбофункціоналізованих імідазолів, які застосовуються у комбінаторній органічній хімії для синтезу важливих лікарських засобів, є 2,4-дигалогено-5-формілімідазоли. Проте їх отримання, яке базується на використанні металоорганічних сполук, достатньо проблемне в силу значно більшої рухливості атома галогену в положенні 2 імідазолу.

Нами розроблено одностадійний метод синтезу нових 1-заміщених 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів **1.7 а-є**, що полягає у реакції 1-алкіл(арил)імідазолідин-2,4-діонів (гідантоїнів) **1.6** з надлишком реагенту Вільсмейера-Хаака. Зважаючи на те, що навіть 12 год нагрівання сполук **1.6** у надлишку POCl_3 не приводить до утворення 2,4-дихлороімідазолів **A**, найімовірніше, таке перетворення реалізується через утворення проміжних 5-диметиламінометиленгідантоїнів **B**.



1.6, 1.7, $\text{R}^1 = \text{Me}$ (а), Ph (б), $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (д), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (е), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (є)

Проведені нами квантово-хімічні розрахунки розподілу електронної густини на прикладі 1-феніл-2,4-дихлоро-5-формілімідазолу **1.7б** показали, що пріоритетним напрямком нуклеофільного заміщення є атака нуклеофільних реагентів по положенню 2 сполук **1.7**. Результати виконаних теоретичних розрахунків повністю підтверджуються експериментальними даними. Встановлено, що при взаємодії 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів **1.7 а-є** з азидом

натрію, взятим у 2,5-кратному надлишку в ДМФА при кімнатній температурі єдиним продуктом перетворення є 2-азидо-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазол **1.11a**, будова якого підтверджена методом РСА (рис.1).

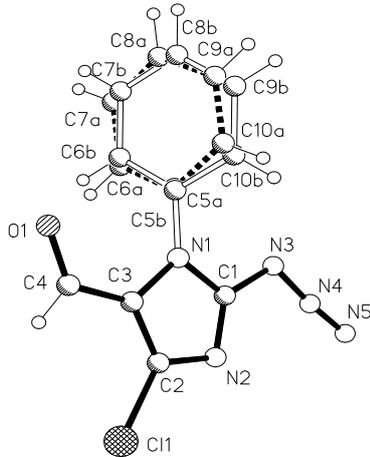
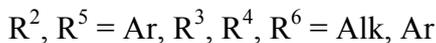
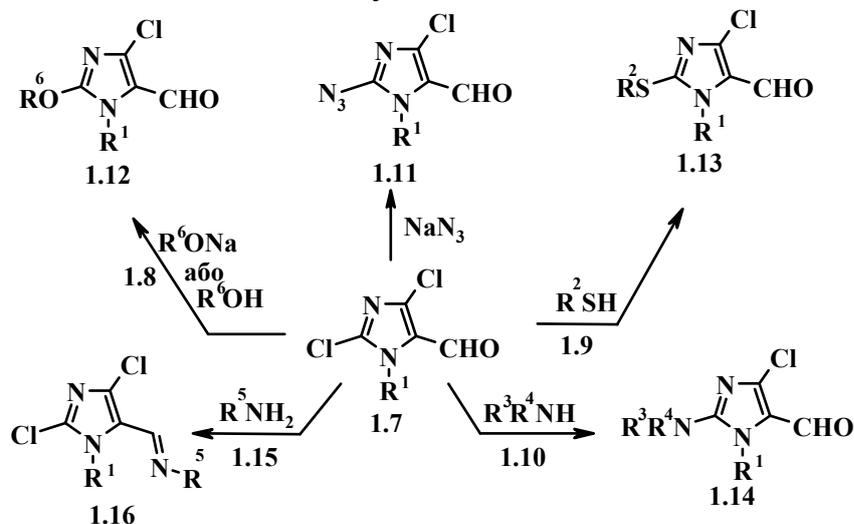
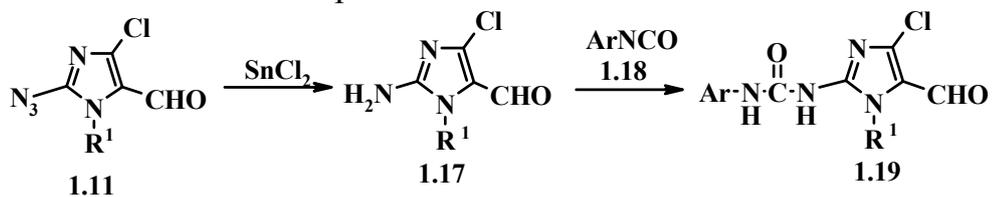


Рис. 1

з карбонільним фрагментом так, і з атомом хлору в положенні 2 гетероциклу. Встановлено, що вторинні аліциклічні аміни **1.10** як більш основні, в киплячому етанолі заміщують атоми хлору з утворенням 2-амінопохідних **1.14**. У випадку первинних алкіл- та ариламінів **1.15**, реакція зупиняється на стадії утворення 5-імінопохідних імідазолу **1.16**.



Відновлення 2-азидо-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **1.11** в м'яких умовах дихлоридом олова приводить до невідомих раніше 2-амінозаміщених імідазолів **1.17**, які при дії високоелектрофільних арилізоціанатів **1.18** були перетворені в *N*-імідазол-*N'*-арилсечовини **1.19** з виходами 63-75 %.

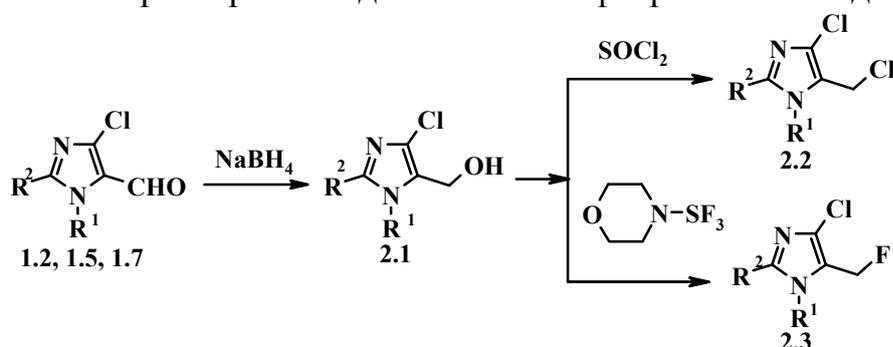


2. СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ ПОЛОЖЕННЯ 5 4-ХЛОРОІМІДАЗОЛІВ. СИНТЕЗ БІОПЕРСПЕКТИВНИХ ХЕМОТИПІВ 4-ХЛОРО-5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ

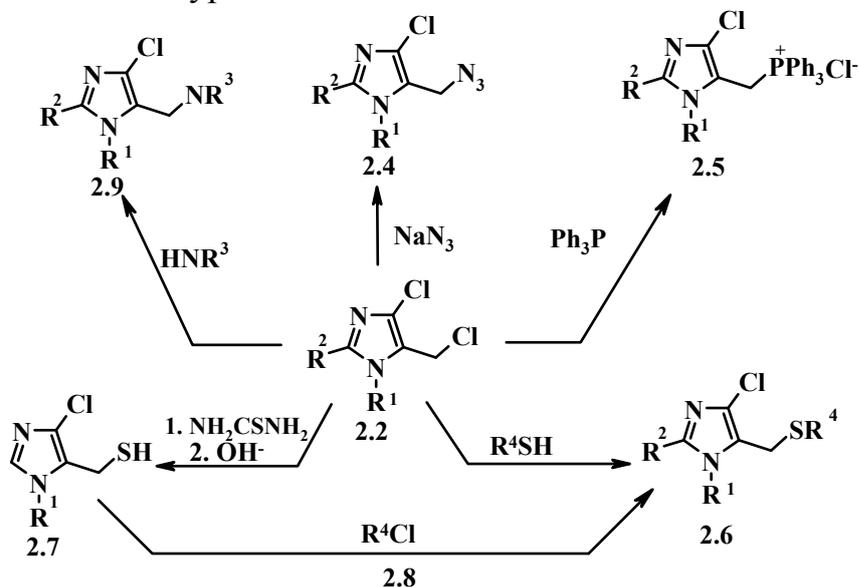
Синтез та перетворення

1-арил-5-гідрокси(галогено)метил-4-хлоро-1*H*-імідазолів

Відкриття у ряду 5-метилфункціоналізованих 2-бутил-4-хлоро-1*H*-імідазолів непертидного блокатора рецепторів ангіотензину II - лозартану - стало одним із головних рушіїв вивчення сполук цього типу. Враховуючи це, нами розроблена стратегія синтезу 5-метилфункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів, яка базується на відновленні відповідних 5-форміл-4-хлоро-імідазолів до 5-гідроксиметилімідазолів **2.1** та наступному перетворенні їх у більш реакційноздатні 5-хлорометилімідазоли **2.2**. В свою чергу, використання морфолінотрифториду сульфуру як фторуєчого агента у розчині дихлорометану дозволило перетворити імідазоли **2.1** в 5-фторометилпохідні **2.3**.

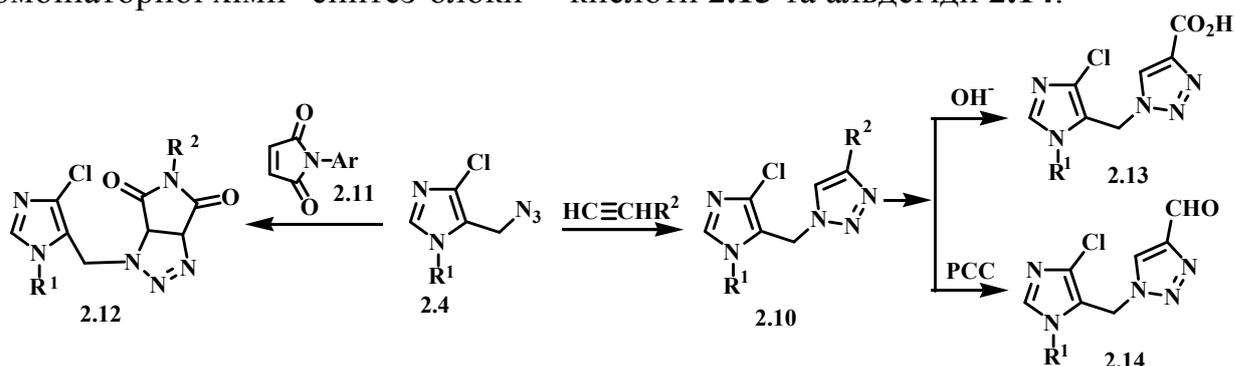


5-Хлорометилімідазоли **2.2** є представниками поліфункціональних гетероциклічних систем із декількома електрофільними реакційними центрами. За звичайних умов та відсутності каталізаторів вони реагують із різноманітними N-, P- і S- нуклеофільними реагентами селективно, за участю хлорометильної групи з утворенням азидів **2.4**, фосфонієвих солей **2.5**, сульфідів **2.6** та третинних амінів **2.9**. Нами також розроблено варіант синтезу 5-[(алкілсульфаніл)метил]імідазолів **2.6**, який включає алкілювання алкілгалогенідами **2.8** 4-хлоро-5-імідазолілметилтіолів **2.7**, отриманих гідролізом відповідних тіуронієвих солей.



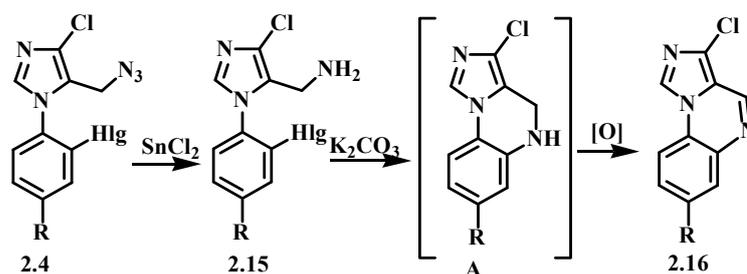
Азидометилімідазоли **2.4** гладко реагують із фенолацетиленом, метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти або пропаргіловим спиртом в купрокаталітичних умовах з утворенням 4-заміщених 1-(5-імідазоліл)метил-1,2,3-триазолів **2.10**. Циклоприєднання імідазолілметилазидів **2.4** до N-арилмалеїнімідів **2.11** приводить до 1-(5-імідазоліл)метилзаміщених дигідропіроло[3,4-*d*]триазол-4,6(1*H*,5*H*)-діонів **2.12**.

Сполуки **2.10**, які містять в триазольному циклі естерну та гідроксиметильну групи, відповідно лужним гідролізом та окисненням хлорохроматом піридинію (PCC) були перетворені в перспективні для комбінаторної хімії "синтез-блоки" - кислоти **2.13** та альдегіди **2.14**.



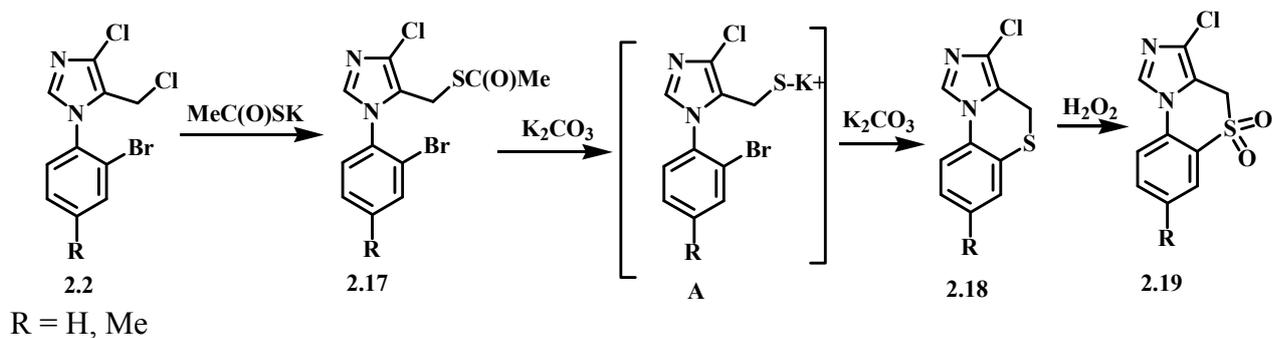
Важливим напрямком молекулярного дизайну імідазольного ядра, у якому ключову роль відіграють 5-метилфункціоналізовані імідазоли, є синтез важливих хлороімідазо[1,5-*a*]хіноксалінів та імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів - зручних платформ для побудови низки біологічно активних сполук.

Нами виявлена можливість формування піразинового кільця імідазо[1,5-*a*]хіноксаліну за рахунок некаталітичного внутрішньомолекулярного N-арилування 1-(2-галогеноарил)-5-амінометилімідазолів **2.15**, отриманих відновленням 5-азидометил-1-(2-галогеноарил)-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.4**. Утворені 4,5-дигідроімідазохіноксаліни **A**, в умовах реакції окиснюються киснем повітря до раніше невідомих 3-хлороімідазо[1,5-*a*]хіноксалінів **2.16**.



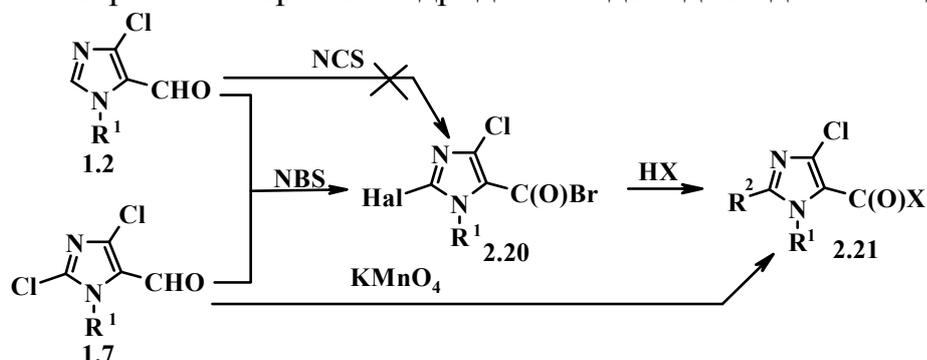
R = H, Me, Hlg = Cl, Br

Синтез 3-хлороімідазо[5,1-*c*][1,4]-бензотіазинів базується на утворенні бензотіазинового циклу за рахунок внутрішньомолекулярного S-арилування 1-(2-бromoарил)-5-[(ацетилсульфаніл)метил]-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.17**, отриманих з відповідних 5-хлорометилімідазолів **2.2** з тіоацетатом калію. При обробці сполук **2.18** пероксидом водню в оцтовій кислоті атом сульфуру тіазинового циклу легко окиснюється до S,S-діоксидів **2.19** з практично кількісними виходами.



Синтез і перетворення 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот та їх похідних

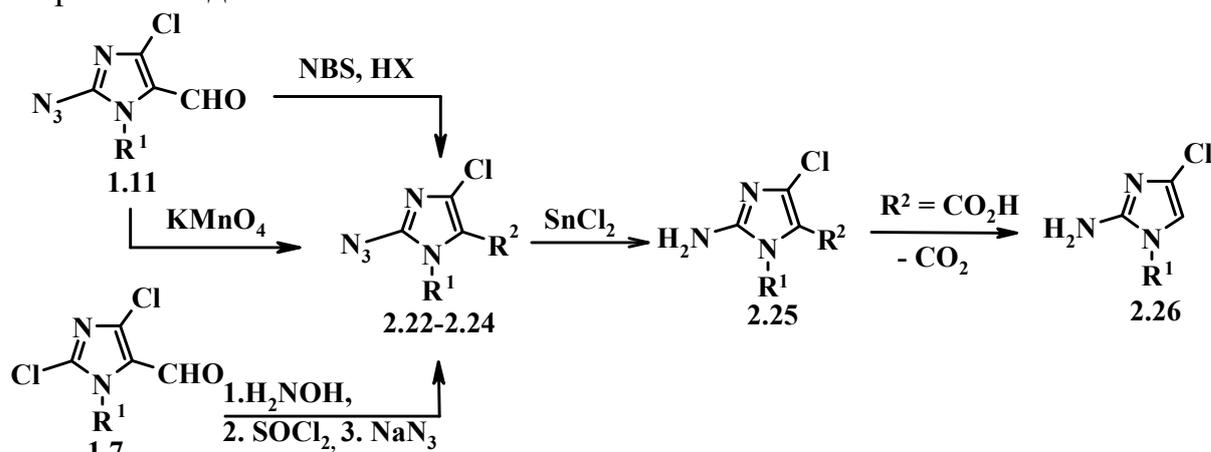
Для отримання іншого типу 5-карбофункціоналізованих імідазолів - імідазол-5-карбонових кислот **2.21** нами був зреалізований класичний підхід, який полягав у окисненні альдегідів **1.2** перманганатом калію у водно-діоксановому середовищі. При використанні як окисника *N*-бромосукциніміду наряду із окисненням альдегідної групи до бромангідриду відбувається бромовання положення 2 імідазольного циклу сполук **1.2** з утворенням бромангідридів 2-бromo-4-хлороімідазол-5-карбонових кислот **2.20**, які були перетворені у перспективні, як для подальшої хімічної модифікації, так і біологічного скринінгу, естери та аміді 2-бromo-4-хлороімідазол-5-карбонових кислот та, власне, і самі кислоти **2.21**. Застосування *N*-хлоросукциніміду в аналогічних умовах приводить до окиснювального хлорування тільки альдегідної групи, тому 2,4-дихлороімідазол-5-карбонові кислоти та їх похідні **2.21** одержували реакцією альдегідів **1.7** з *N*-бромосукцинімідом з наступним перетворенням отриманих бромангідридів **2.20** до відповідних похідних.



Для синтезу високофункціональних нітрилів, амідів та естерів 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот **2.25** нами розроблено метод, який полягає у селективному відновленні відповідних 2-азидопохідних хлоридом олова у м'яких умовах. У випадку 2-азидо-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот поруч із відновленням азидогрупи спостерігається декарбоксилювання до 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.26**.

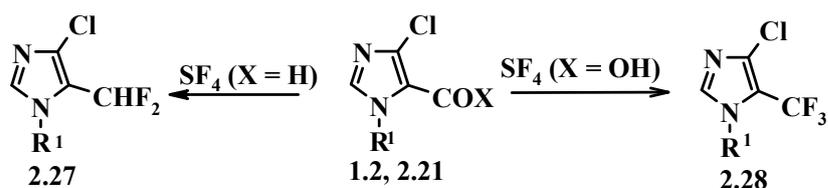
Встановлено, що на відміну від нітрилів 2-галогено-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот, відповідні естери, аміді і, власне, самі 2-галогено-4-хлороімідазол-5-карбонові кислоти **2.21**, з азидом натрію не реагують, тому

цільові їх 2-азидопохідні **2.22** були отримані альтернативним шляхом - окисненням калій перманганатом або N-бромосукцинімідом 2-азидо-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **1.11**.



2.22, R² = CO₂Me, CONHalk, CONAlk₂; **2.23** R² = CO₂H; **2.24** R² = CN

Альдегіди **1.2** та кислоти **2.21** були використані для отримання імідазольних структур із біоформними 5-дифторометильною (сполуки **2.27**) та 5-трифторометильною (сполуки **2.28**) групами.

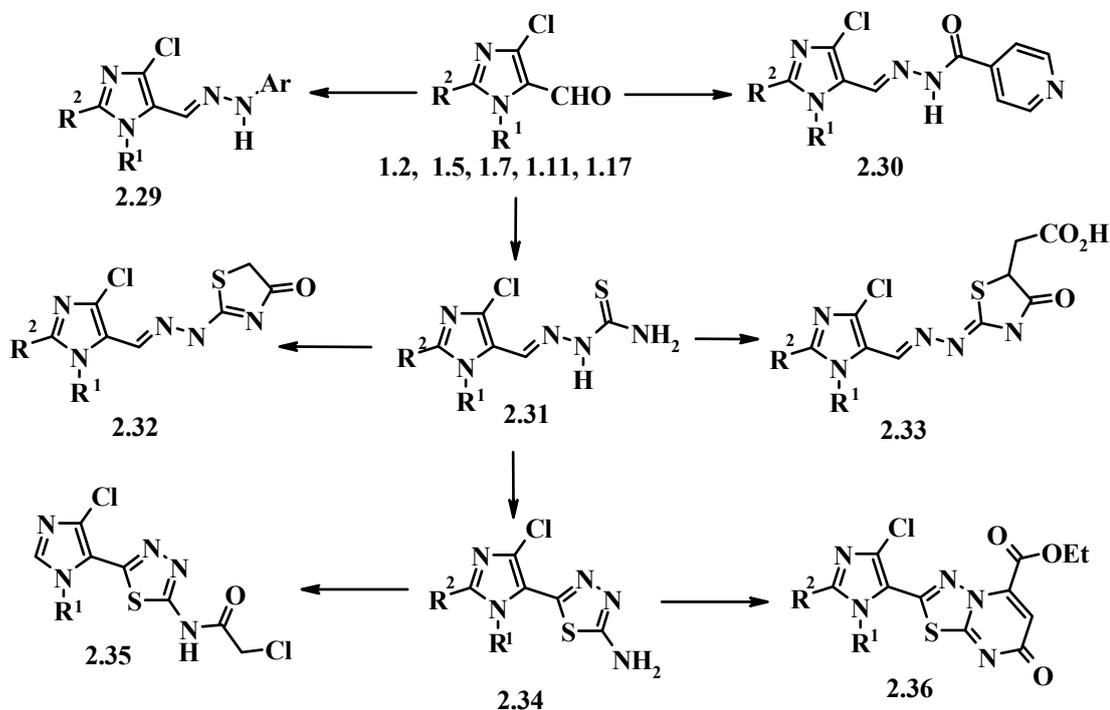


Модифікація альдегідної групи 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів NH-нуклеофільними реагентами

Похідні імідазолу з нітрогеновмісними функціональними групами у положенні 5 схильні до виявлення вираженої біоактивності. Зважаючи на широкі можливості модифікації альдегідної групи NH-нуклеофільними реагентами, нами проведено комп'ютерний скринінг віртуальних продуктів такого типу перетворення, досліджено аспекти хімічної поведінки 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів у реакціях із NH-нуклеофільними реагентами та здійснено синтез найбільш перспективних структур для подальших біомедичних досліджень - похідних 5-карбофункціоналізованих імідазолів, які містять гідразонний фрагмент.

Реакцією 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **1.2, 1.5, 1.7, 1.11, 1.17** із гідразинами, гідразидом ізонікотинової кислоти та тіосемікарбазидом в умовах кислого каталізу з високими виходами синтезовані відповідні гідразони **2.29**, N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метиле]ізонікотиногідразиди **2.30** та тіосемікарбазони **2.31**. Останні, при нагріванні із монохлороцтовою кислотою або малеїновим ангідридом, перетворені в (1,3-тіазол-2-іл)гідразони 1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.32** та [(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метиле]-гідразино)-4-оксо-1,3-тіазол-5-іл]оцтові кислоти **2.33** відповідно.

Тіосемикарбазони **2.31** виявились зручними об'єктами для отримання невідомих раніше 2-(імідазол-5-іл)-5-амінотіадиазолів **2.34**, які з хлороацетилхлоридом утворюють амід **2.35**, а з діетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти - етил 7-оксо-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-карбоксилати **2.36**.



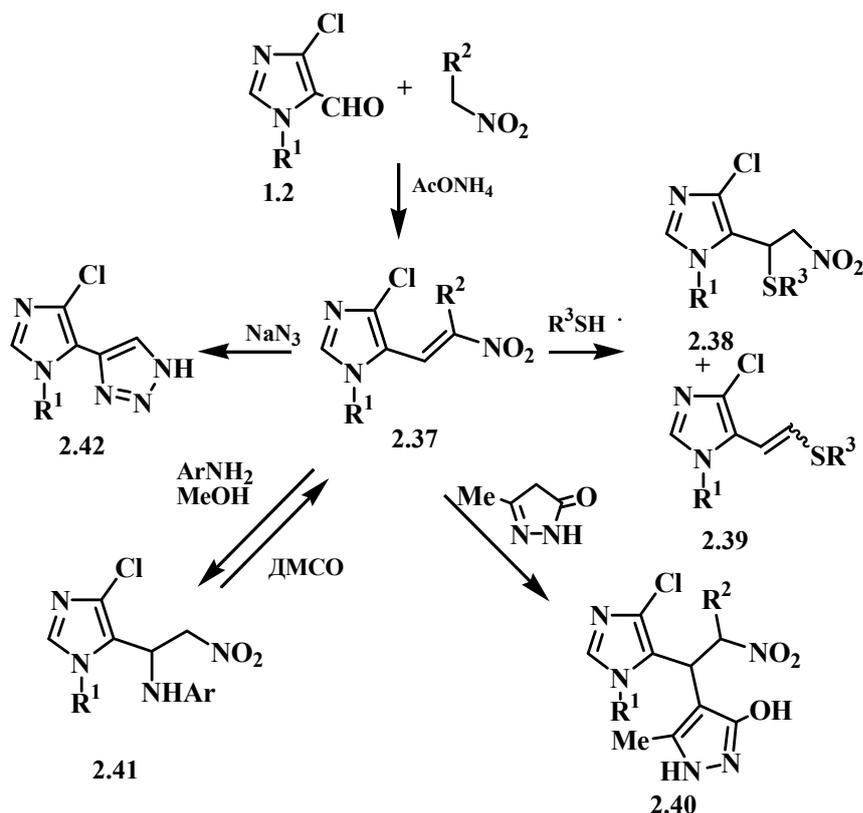
5-Алкенілфункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли

Хімічний потенціал альдегідної групи 5-форміл-4-хлороімідазолів був ефективно розкритий у реакціях із СН-нуклеофільними реагентами, які дозволили дослідити особливості хімічної поведінки синтезованих 5-алкенілфункціоналізованих похідних та значно розширити спектр як 5-карбофункціоналізованих похідних, так і отриманих на їх основі лінійних бігетероциклічних імідазоловмісних систем.

Встановлено, що нагрівання 5-форміл-4-хлороімідазолів **1.2** із надлишком нітрометану або нітроетану в присутності безводного ацетату амонію приводить до утворення 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **2.37** з виходами 71-83%.

Останні, завдяки високій електрофільності нітроалкенового фрагмента, реагують із низкою різноманітних SH-, NH-, та СН-нуклеофілів з утворенням відповідних продуктів приєднання **2.38-2.41**. Показово, що у реакціях із SH-нуклеофілами поруч із продуктами приєднання за Міхаелем **2.38** (вихід - 88-93%) зафіксовано заміщення нітрогрупи з утворенням сполук **2.39** (вихід - 7-12%). В свою чергу, із первинними та вторинними аліфатичними амінами нітроетени **2.37** не реагують, проте утворюють адукти **2.41** із анілінами в розчині метанолу, які в сильнополярних розчинниках дисоціюють до вихідних сполук за схемою *ретро*-реакції Міхаеля.

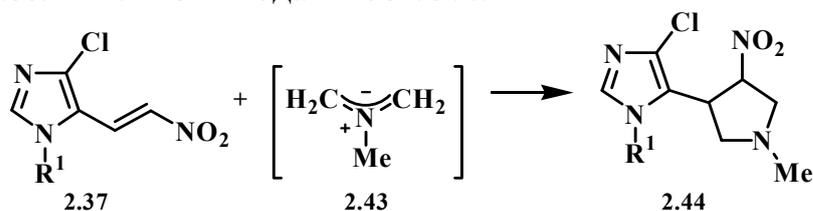
Взаємодія α-імідазоліл-β-нітроетенів **2.37** із NaN₃ в розчині ДМСО при 60°C перебігає у відсутності каталізатора і приводить з виходами 87-94% до раніше невідомих імідазолілтриазолів **2.42**.



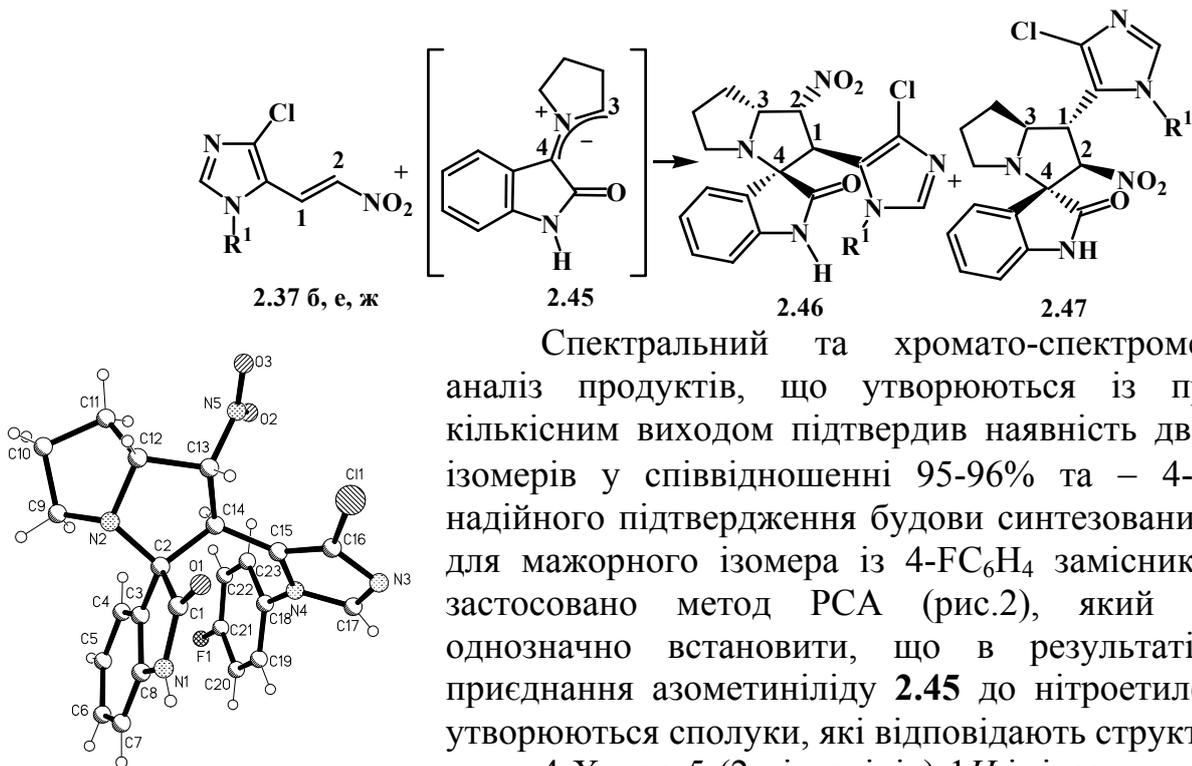
R² = H, Me, R³ = Alk, Ar

З метою синтезу імідазолвмісних систем, гетерофункціоналізованих ядрами піролідину та піролізину була досліджена реакція 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.37** з двома типами азометинілідів, генерованих відповідно із саркозину і параформу та L-проліну і ізатину, та здійснено аналіз регіо- і стереохімічних особливостей її перебігу.

Показано, що взаємодія імідазолів **2.37** із азометинілідом **2.43**, генерованим *in situ* нагріванням в інертному розчиннику саркозину та параформу, приводить до утворення 5-(4-нітропіролідин-3-іл)заміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.44** з виходами 68-73%.



Структурні особливості азометиніліду **2.45**, утвореного із ізатину та L-проліну дозволяють спрогнозувати утворення двох типів регіоізомерів – **2.46** і **2.47** при його циклопрієднанні до нітроетилєнів **2.37**.



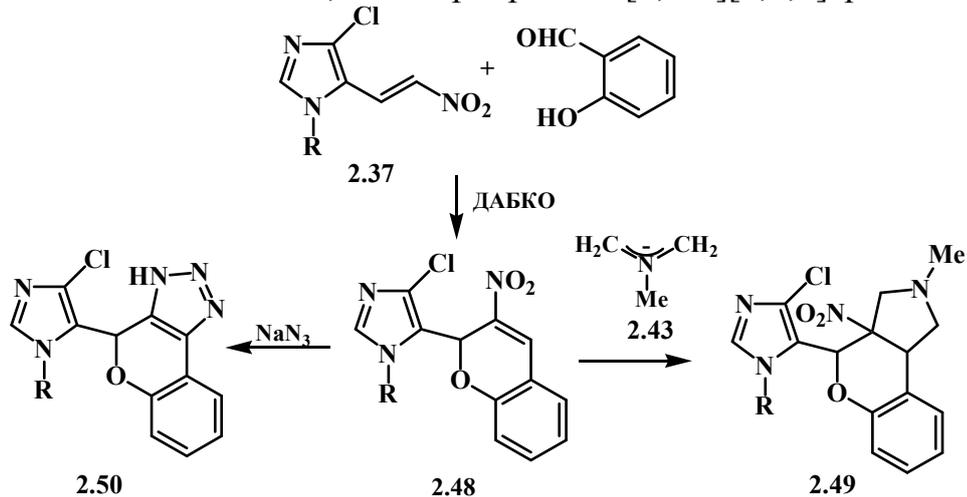
Спектральний та хромато-спектрометричний аналіз продуктів, що утворюються із практично кількісним виходом підтвердив наявність двох регіо-ізомерів у співвідношенні 95-96% та – 4-5%. Для надійного підтвердження будови синтезованих сполук для мажорного ізомера із 4-FC₆H₄ замісником нами застосовано метод РСА (рис.2), який дозволив однозначно встановити, що в результаті цикло-приєднання азометиніліду **2.45** до нітроетиленів **2.37** утворюються сполуки, які відповідають структурі **2.46**.

4-Хлоро-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазоли **2.37**

Рис. 2

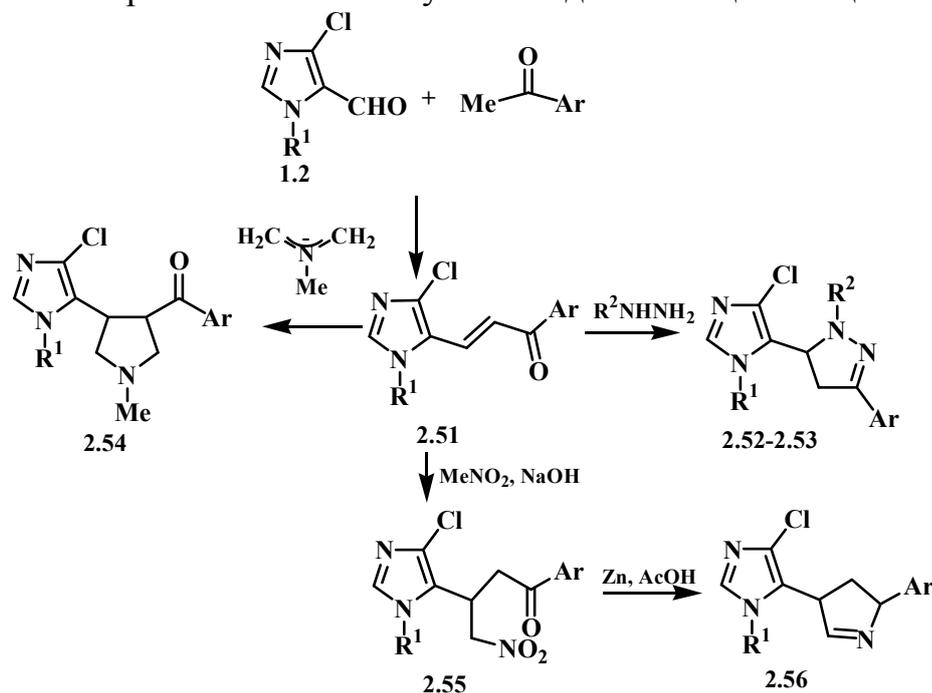
виявились доволі зручними субстратами для отримання невідомих раніше імідазоловмісних сполук із 3-нітро-2*H*-хроменовим ядром. Їх конденсація із саліциловим альдегідом в умовах реакції *окса*-Міхаеля-Генрі у присутності каталітичних добавок ДАБКО при нагріванні без розчинника забезпечує утворення 2-імідазоліл-3-нітрохроменів **2.48** із виходами 58-65%.

Подальшою взаємодією сполук **2.48** із азометинілідом **2.43** або азидом натрію були синтезовані відповідні імідазоловмісні піролідиноанельовані нітрохромени **2.49** та 4-імідазоліл-1,4-дигідрохромено[4,3-*d*][1,2,3]триазоли **2.50**.

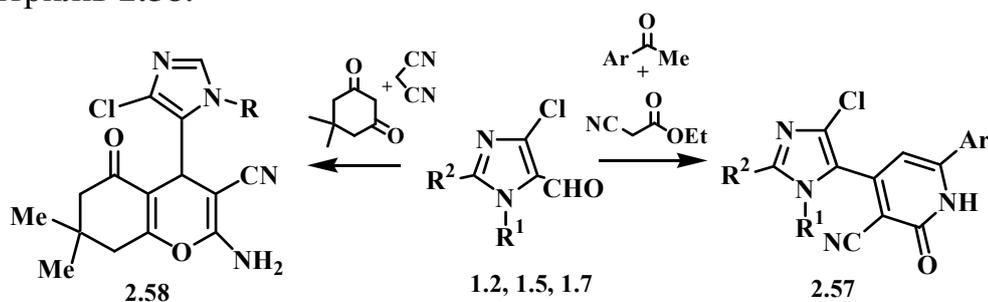


Ще одним важливим напрямком реалізації синтетичного потенціалу 4-хлоро-5-формілімідазолів є дизайн на їх основі структур із кетовінільним фрагментом. Саме тому для отримання невідомих раніше 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів **2.51** 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли **1.2** були введені у конденсацію із гетерилметилкетонами в умовах реакції Кляйзена-Шміда. Синтезовані імідазолілпропенони **2.51** були успішно використані для

отримання нових типів імідазолівмісних бігетероциклічних систем: піразолінів **2.52**, **2.53** - взаємодією з гідрaziном та фенілгідрaziном; піролідиніларилкетонів **2.54** - конденсацією з азометинілідом; піролінінів **2.56** - конденсацією з нітрометаном та наступною відновною циклізацією сполук **2.55**.

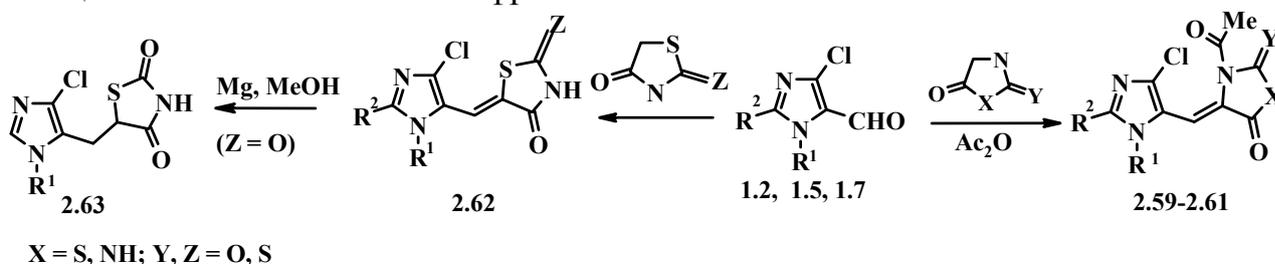


5-Алкеніл-4-хлороімідазоли можуть також виступати у ролі проміжних сполук у трикомпонентній конденсації альдегідів **1.2**, **1.5**, **1.7** з ацетофенонами і етилціаноацетатом, яка приводить до 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів **2.57**, або з малондинітрилом та димедоном - для отримання невідомих раніше 2-аміно-4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-4*H*-хромен-3-карбонітрилів **2.58**.



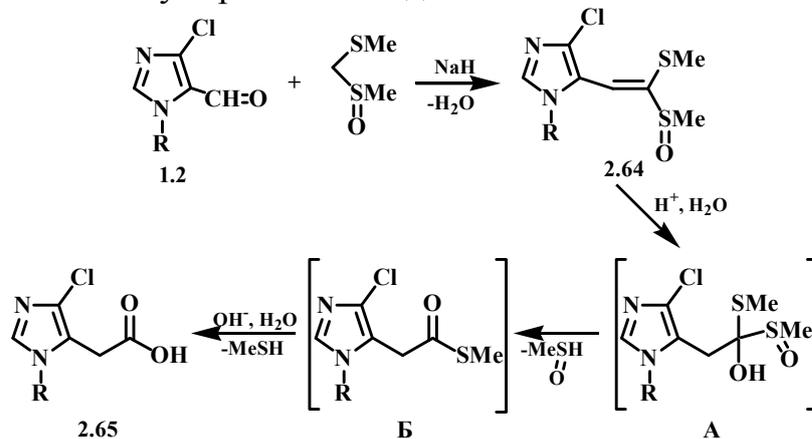
В ряду інших типів бігетероциклічних сполук заслуговують на увагу як потенційні біоактивні об'єкти гібридні системи із 4-хлороімідазольним та тiazолідоновим або імідазолідоновим фрагментами. Їх синтез ґрунтувався на конденсації відповідних 5-формілімідазолів із метиленактивною групою тiazолідонового або імідазолідонового циклу в умовах основного каталізу. Встановлено, зокрема, що 5-[(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они **2.59** утворюються вже при 2 год нагріванні 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **1.2**, **1.5**, **1.7** з роданіном в етанолі з додаванням каталітичних добавок піперидину, в той час як для отримання 2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.60** та 2-імінотіазолідин-5-ону **2.61** подібне перетворення реалізується в жорстких умовах – при кип'ятінні в оцтовому ангідриді у присутності ацетату

натрію як основи. Для синтезу нових представників імідазоловмісних бігетероциклічних систем – 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **2.62** нами розроблена препаративно зручна схема, яка полягає у конденсації відповідних 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **1.2** із 1,3-тіазолідин-4-оном у присутності каталітичної кількості ацетату піперидинію як каталізатора. Їх гідровані аналоги 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони **2.63** отримані при подальшому відновленні екзоциклічного метиленового фрагмента магнієм в метанолі.



Ще одним напрямком функціоналізації положення 5 імідазольного циклу конденсацією 5-формілімідазолів із метиленактивними сполуками, є розроблений нами однореакторний синтез імідазол-5-оцтових кислот - важливих структурних компонентів молекулярного дизайну низки біоактивних систем.

Запропонований метод передбачає конденсацію 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **1.2** із (метилсульфініл)(метилтіо)метаном у присутності гідриду натрію, з наступним лужним гідролізом проміжного кетенацеталу **2.64** до цільових кислот **2.65** з сумарними виходами 38–47%.



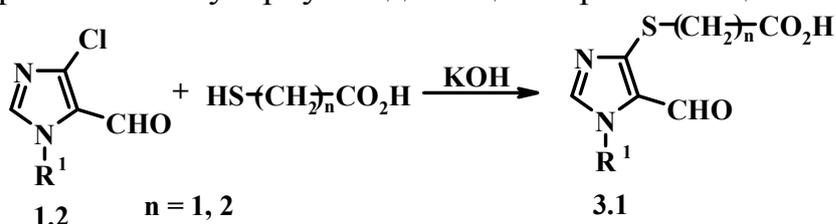
3. 4-S-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ 5-ФОРМІЛІМІДАЗОЛИ ТА ЇХ ПОХІДНІ

5-Карбофункціоналізовані імідазоли із атомом галогену в положенні 4 гетероциклу є перспективними «синтез-блоками» для отримання низки важливих у синтетичному та біологічному аспектах 4-S-функціональних похідних. Зважаючи на наявність у положенні 5 акцепторної формільної групи, сполуки такого типу є привабливими об'єктами для структурної модифікації імідазольного ядра.

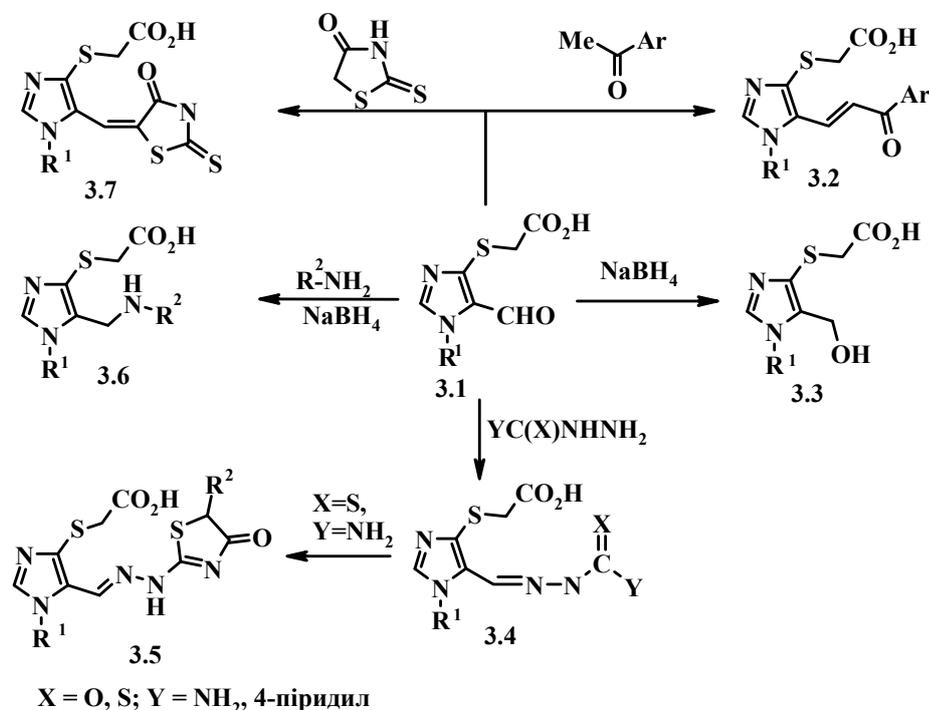
**(5-Формілімідазол-4-іл)тіоцтові кислоти:
синтез та модифікація альдегідної групи**

Одним із результативних варіантів модифікації положення 4 імідазольного циклу є введення фрагментів тіоалканкарбонових кислот, 2-заміщені аналоги яких, як відомо, виявляють високу антиоксидантну дію.

Розроблений нами метод передбачає взаємодію 1-арил-5-форміл-4-хлор-1*H*-імідазолів **1.2** із тіоалкановими кислотами у м'яких умовах, що виключає можливу внутрішньомолекулярну конденсацію отриманих цільових сполук **3.1**.



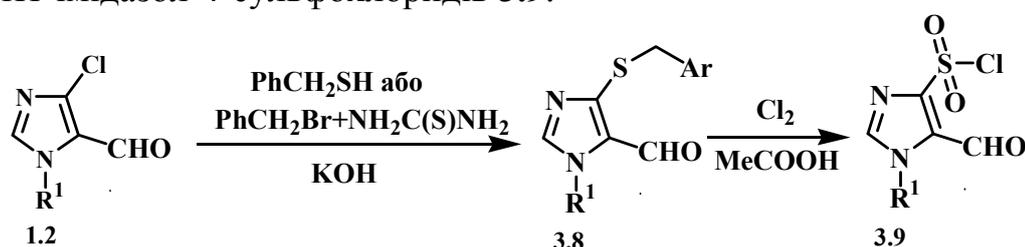
З метою пошуку нових антиоксидантних засобів, що містять імідазольне ядро, використовуючи програми комп'ютерного скринінгу "PASS online" та "OSIRIS Property Explorer", нами проведено розрахунки потенційної біологічної активності можливих типів 5-карбофункціоналізованих похідних цього хемотипу з врахуванням хімічного потенціалу альдегідної групи. Отримані дані були використані для спрямованого синтезу імідазол-4-тіоцтових кислот, що містять у положенні 5 арилпропен-2-оновий **3.2**, гідроксиметильний **3.3**, гідразонний **3.4**, амінометильний **3.6**, та тіазолідоновий **3.7** фрагменти. Тіосемикарбазони **3.4** також були додатково трансформовані у відповідні гідразони **3.5**.



Синтез та перетворення 1-арил-5-формілімідазол-4-сульфохлоридів

Імідазол-4-сульфонілхлориди, що містять в азольному циклі додаткові функціональні замісники, в літературі не описані, хоча і є перспективними реагентами як для тонкого органічного синтезу, так і для дизайну біоперспективних структур. Тому важливим напрямком нашого дослідження став синтез невідомих 5-формілімідазол-4-сульфохлоридів, як ключових об'єктів для отримання низки сульфонільвмісних похідних.

Для вирішення поставленого завдання в ролі субстратів були використані 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли **1.2**, які при дії бензилмеркаптану або бензилброміду і тіосечовини в лужному середовищі з високими виходами були перетворені у 4-(бензилсульфаніл)-5-форміл-1*H*-імідазоли **3.8**. Окиснювальне хлорування останніх у оцтовій кислоті перебігає селективно з утворенням 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфохлоридів **3.9**.

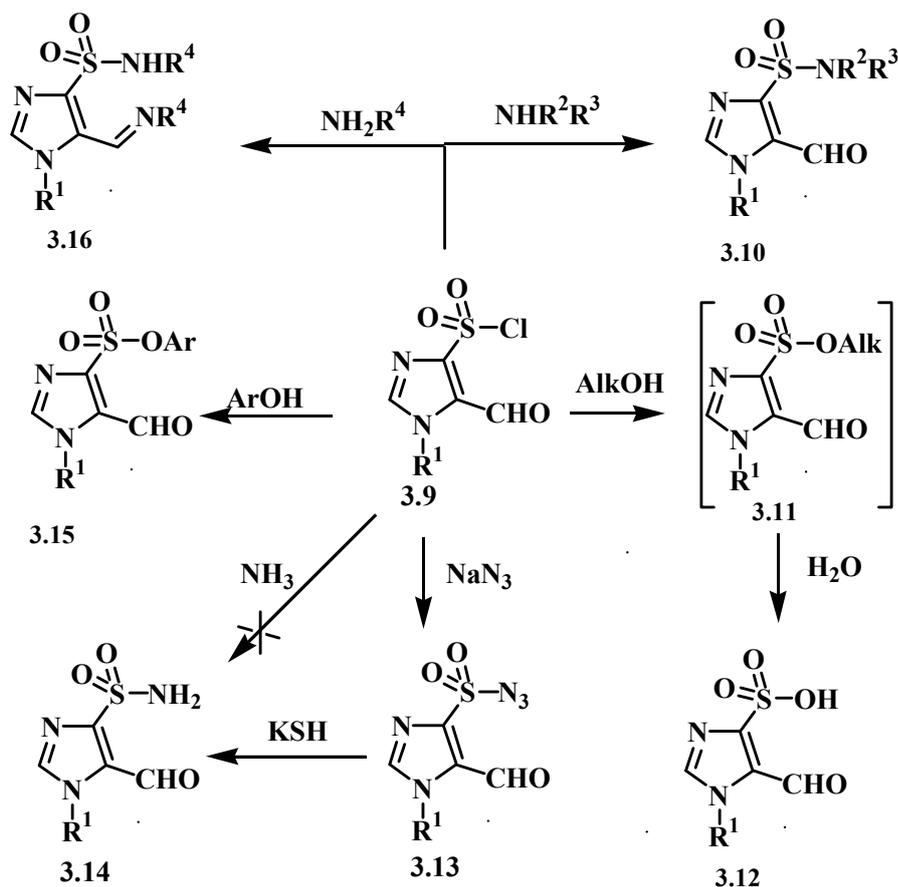


Для вивчення синтетичного потенціалу сульфонілхлоридів **3.9**, що містять два електрофільних центри, а також особливостей впливу імідазольного ядра на реакційну здатність функціональних груп, нами вивчено їх хімічну поведінку у реакціях із нітрогено- та оксигеновмісними нуклеофілами.

Знайдено, що сульфонілхлориди **3.9** реагують із вторинними ациклічними та циклічними амінами з утворенням 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонамідів **3.10**. У разі ж первинних алкіл- та ариламінів при співвідношенні реагентів 1:1 згідно з даними хроматомас-спектрів утворюються продукти конденсації по альдегідній групі, дизаміщені похідні, а також ряд не ідентифікованих сполук. При використанні двократного надлишку первинного аміну в описаних вище умовах із реакційної суміші були виділені 5-імінопохідні 1*H*-імідазол-4-сульфонамідів **3.16**.

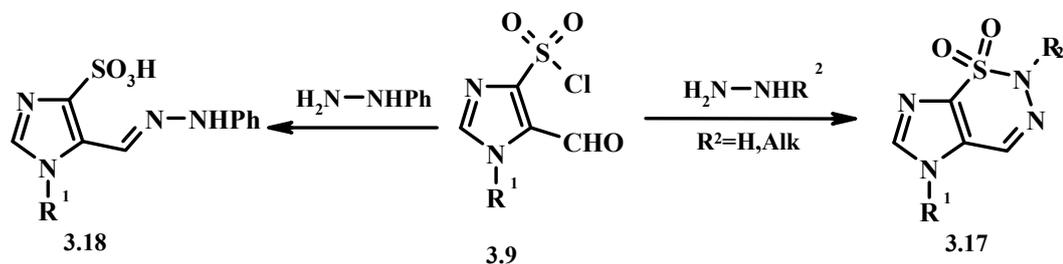
Оскільки безпосереднє перетворення сульфонілхлоридів **3.9** до 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфоніламідів **3.14** взаємодією з амоніаком не було результативним, нами розроблена методика, яка передбачає їх перетворення у 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонілазиди **3.13**, з подальшим їх відновленням гідросульфідом калію в м'яких умовах до цільових сполук.

Реакція сульфонілхлоридів **3.9** із ОН- нуклеофільними реагентами також відбувається неоднозначно. Зокрема їх взаємодія з фенолами завершується утворенням нового типу імідазолісульфонатів **3.15** з високими виходами. Проте їх алкільні аналоги є менш стійкими і тому 1 год кип'ятіння сполук **3.9** у надлишку спирту приводить з високими виходами до 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфокислот **3.12**.



$\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Alk}, \text{R}^4 = \text{Alk}, \text{Ar}$

Особливість структури 5-формілімідазол-4-сульфонілхлоридів **3.9**, які містять у сусідніх положеннях 4 та 5 високоелектрофільні центри стала підставою для синтезу на їх основі нового типу конденсованої гетероциклічної системи. Знайдено, що сполуки **3.9** реагують з гідразин-гідратом або алкілгідразинами з утворенням 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксидів **3.17** виходами 85-90%. У випадку ж фенолгідразину реакція супроводжується трансформацією формільної групи в гідразонну, а сульфохлоридної - в сульфокислотну з утворенням сполуки **3.18**.



4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ 5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ

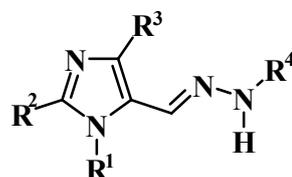
Похідні імідазолу широко представлені в сучасному арсеналі лікарських препаратів, тому вивчення біологічної дії нових типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів та виявлення закономірностей між їх структурою і активністю є перспективним напрямком досліджень. В результаті комплексного аналізу потенційної біоактивності основних типів похідних 4-хлоро-5-формілімідазолів було визначено пріоритетні напрямки скринінгу, зокрема вивчення протимікробної, протитуберкульозної, антиоксидантної та гіпоглікемічної дії.

Дослідження протимікробної активності

Враховуючи широке використання у медичній практиці нітроімідазолів як ефективних протигрибкових засобів, дослідження антисептичної дії препаратів цього класу безперечно є перспективним.

В результаті аналізу комп'ютерних даних, отриманих з використанням програмного забезпечення "Pass Online", для експериментального дослідження бактерицидної активності нами відібрано три групи 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу. Їх структурна подібність дозволила зробити певні висновки щодо впливу тих чи інших функціональних замісників на біоактивність сполук.

Встановлено, що представники першої групи **2.29**, **2.31**, **3.4**, **3.5**, які містять у положенні 5 гідразонний фрагмент, виявляють бактерицидну активність у широкому діапазоні концентрацій.



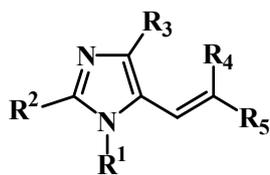
2.29, 2.31, 3.4, 3.5

$R^1 = \text{Me, Ar}$; $R^2 = \text{H, Cl, Ar}$; $R^3 = \text{Cl, SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $R^4 = \text{CSNH}_2, \text{Ar, Het}$.

Зокрема для сполук **2.29** та **2.31** величина мінімальної бактериостатичної концентрації коливається в діапазоні 0.25-32.5 мкг/мл практично для всіх типів штамів бактерій і грибів, що використовувались, в той час як заміна атома хлору у положенні 4 імідазольного ядра на фрагмент тіогліколевої кислоти прогнозовано знижує бактерицидну дію препаратів до 62,5-1000 мкг/мл, що підтверджує виключно важливу роль атома хлору для антисептичної активності цього типу імідазолів.

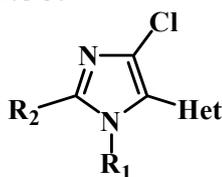
Серед похідних 4-хлоро-5-алкенілімідазолу виявлено аналогічні закономірності. В цілому діапазон значень бактерицидної активності представників цього типу 5-карбофункціоналізованих імідазолів становить 15.6-500 мкг/мл. При цьому введення нітрогрупи у алкенільний фрагмент посилює протимікробну дію сполук до 2.31-62.5 мкг/мл, а заміщення атома хлору у положенні 4 імідазольного ядра зменшує активність у 4-6 разів.

22

**2.37, 2.40, 2.51, 3.2**

$R^1 = \text{Me, Ar}; R^2 = \text{H, Cl, Ar}; R^3 = \text{Cl, SCH}_2\text{CO}_2\text{H}; R^4 = \text{H, CH}_3, R^5 = \text{NO}_2, \text{COAr},$

З метою розширення спектру представників потенційних бактерицидних препаратів нами проведено дослідження антисептичної дії 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів **2.57** та імідазол-вмісних 2-аміно-4*H*-хроменонів **2.58**.

**2.57, 2.58**

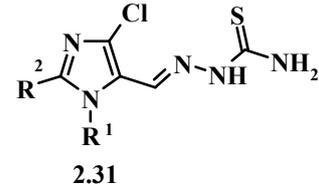
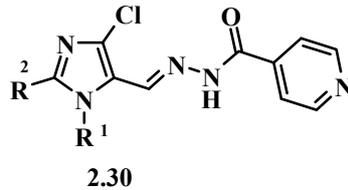
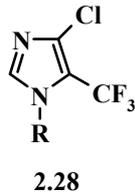
Отримані результати досліджень протимікробної активності корелюються із прогнозом комп'ютерного скринінгу. Зокрема, сполуки **2.57** та **2.58** виявляють високу бактерицидну дію по відношенню до тест-культур бактерій та грибів у концентраціях 7.8-125 мкг/мл, що у деяких випадках перевищує ефективність контрольного препарату - антибіотика Лораксона.

Пошук сполук з протитуберкульозною активністю

З урахуванням того факту, що серед похідних імідазолу також знайдено речовини з вираженою протитуберкульозною активністю, нами досліджено антимікотичну дію трьох типів сполук: N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозидів **2.30**, тіосемикарбазонів 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.31** та 1-арил-5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.28**.

Результати дослідження показали, що окремі представники всіх трьох типів сполук в концентрації 0.05 мкг/мл виявляють високу інгібувальну активність по відношенню до штамів *M. tuberculosis*, яка у 1.5 рази перевищує дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду. Встановлено, що на посилення протитуберкульозної активності в першу чергу впливає введення в положення 2 імідазолу атома хлору або арильного замісника. Натомість, заміна цих фрагментів на азидо- або аміногрупу приводить до послаблення їх активності.

У разі 1-арил-5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.28** протитуберкульозна активність також не залежить від характеру арильного замісника в положенні 1, що свідчить про домінуючий вплив трифторметильного та імідазольного фрагментів на величину антимікотичної активності цього типу сполук.

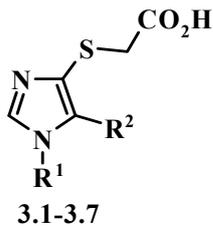


При визначенні гострої токсичності сполук **2.30** та **2.31** гранична токсична доза $LD_{50} > 1500$ мг/кг, що дозволяє говорити про перспективність подальшого поглибленого вивчення цих сполук з метою пошуку серед них лідерів для створення вискоелективних протитуберкульозних препаратів.

Антиоксидантна дія

Враховуючи потенційну антиоксидантну активність (АОА) ряду похідних імідазолу, підтверджену даними, отриманими з використанням програмного забезпечення "PASS-online", для досліджень в умовах *in vitro* нами було відібрано дев'ять типів сполук - 5-карбофункціоналізованих похідних імідазол-4-тіоалканкарбонових кислот **3.1-3.7**.

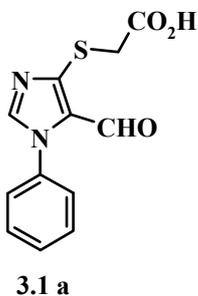
Отримані в експериментах *in vitro* результати засвідчили, що цей тип сполук виявляє виражену антиоксидантну активність, а деякі з них є більш ефективними, ніж препарат порівняння тіотриазолін.



Підтвердженням посилення (АОА) похідних імідазол-4-тіооцтових кислот є зростання максимального ступеня гальмування швидкості Fe^{2+} -аскорбат-ініційованого вільнорадикального окиснення ліпідів печінки щурів *in vitro* до 83.80 %, що на 24.5 % перевищує такий самий показник тіотриазоліну.

З усього масиву досліджених об'єктів для вивчення антиоксидантних властивостей в умовах *in vivo* нами відібрано сполуку **3.1 а**, яка виявила найкращі показники.

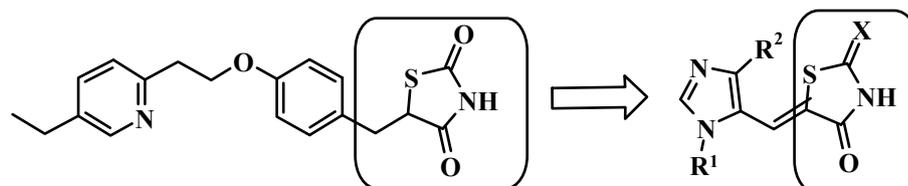
Результати дослідження АОА сполуки **3.1 а**, проведеного в умовах експерименту *in vivo* на групі із 24 щурів при експериментальному токсичному гепатиті повністю підтвердили показники, отримані в експерименті *in vitro*, що свідчить про потенційну активність всієї серії досліджених сполук. Введення сполуки **3.1 а** внутрішньошлунково частково відновлювало стан оксидантно-антиоксидантної систем організму інтоксикованих щурів і за деякими показниками (МА, Г-SH), також демонструвало кращі результати, ніж тіотриазолін. Так, вміст окисномодифікованих білків в плазмі крові досліджених тварин знизився до 1,47 о.о.г/мл і на 14% перевищив показники, отримані при дії тіотриазоліну. Величина загальної АОА сполуки **3.1 а** була вищою ніж величина АОА тіотриазоліну і практично дорівнювала величині загальної АОА здорових тварин контрольної групи.



Дослідження гіпоглікемічної дії імідазоловмісних аналогів піоглітазону

Зважаючи на високу ефективність гетероциклічних сполук при лікуванні діабету, одним із важливих напрямків сучасної медичної хімії є подальші дослідження похідних тiazолідонів з метою пошуку серед них препаратів з низькою токсичністю та високою ефективністю.

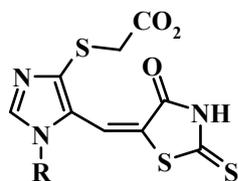
З цією метою нами вивчено гіпоглікемічну активність трьох типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, які є найближчими аналогами піоглітазону і згідно з результатами комп'ютерного пошуку показали найбільшу ймовірну активність цього типу.



Піоглітазон

2.62, 2.63, 3.7

Дослідження гіпоглікемічної дії {5-[(1,3-тіазолідин-5-ілден)метил-]імідазол-4-іл}тіооцтових кислот **3.7 а-д** проводили в експерименті *in vivo*.



3.7

Отримані експериментальні дані показують, що сполуки **3.7** знижують концентрацію глюкози в крові мишей, причому їх ефективність більша за піоглітазон у тих самих концентраціях. В ряду досліджених речовин найбільшу активність виявлено у сполуки **3.7 г**, яку було обрано для подальших поглиблених досліджень.

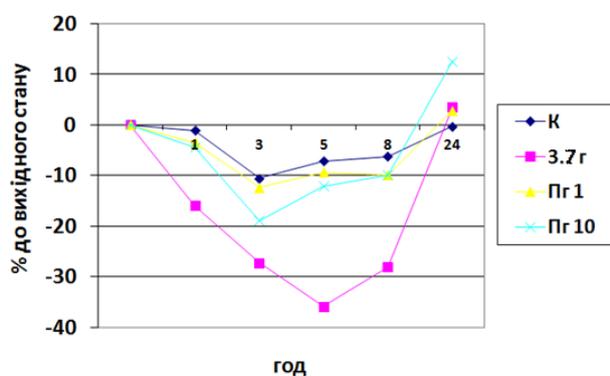
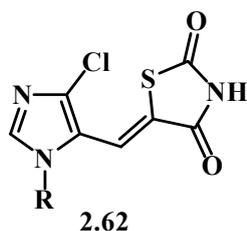


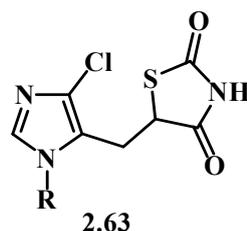
Рис. 1.

6.3 %, через 5 год. - на 35 % і цей ефект тривав більше 8 год.

Іншими об'єктами наших досліджень стали 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діони **2.62** та їх екзогідровані аналоги – **2.63**, які містять у своєму складі фрагмент тiazолідону, ідентичний піоглітазону.



2.62



2.63

Експериментальні дані з вивчення гіпоглікемічної дії *in vivo* сполук **2.62** та **2.63**, проведені на білих мишах, підтвердили, що в дозі 100 мг/кг вони також виявляють більшу гіпоглікемічну активність ніж піоглітазон. Особливістю їх дії є поступове наростання ефекту з досягненням максимуму через 3-5 години. Найактивнішими із цих груп виявились сполуки **2.62 в** та **2.63 а** (кожна в своїй групі), що і стало підставою їх детальнішого вивчення.

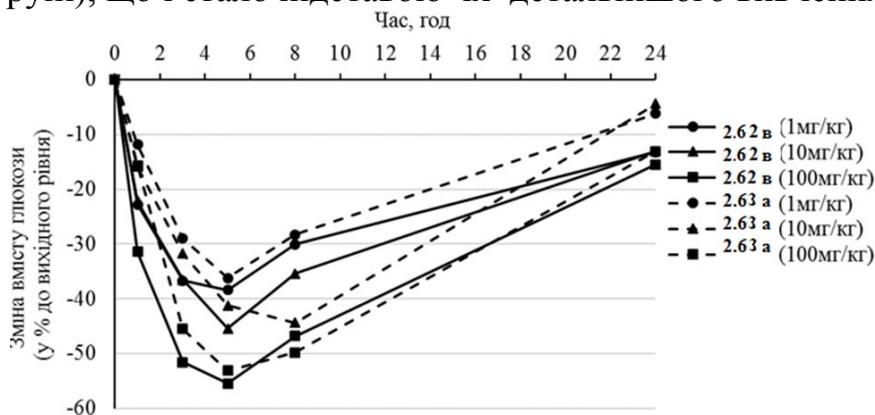


Рис. 2.

Суттєвою відмінністю гіпоглікемічної дії цих препаратів є швидкість настання гіпоглікемічного ефекту, що продемонстровано на рис. 2. Для сполуки **2.62 в** гіпоглікемічний ефект розвивається значно швидше, ніж у випадку **2.63 а** і через 24 год сполука **2.62 в** також ефективніша ніж **2.63 а**.

Результати дослідження гострої токсичності сполуки **2.63 г** становили: $LD_{16} = 1009$ мг/кг, $LD_{50} = 1292$ мг/кг, $LD_{84} = 1576$ мг/кг та $LD_{100} = 1718$ мг/кг, що підтверджує перспективність подальшого пошуку потенційних гіпоглікемічних препаратів серед сполук цього класу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні сформульована та зреалізована концептуальна методологія синтезу різноманітних типів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів та їх структурної модифікації, яка стала вагомим інструментом конструювання нових оригінальних сполук, що виявляють біологічну активність.

1. Запропоновано ефективні синтетичні підходи до 3 типів структурно споріднених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, які ґрунтуються на реакції Вільсмейера-Хаака за участю *N*-алкіл(арил)гліцинамідів, *N*-ароїл-*N*-алкіл(арил)гліцинамідів та імідазолідин-2,4-діонів. Відзначено роль 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів як базових субстратів для одержання інших хемотипів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів.
2. Встановлено селективний характер взаємодії *N*-, *O*- та *S*- нуклеофільних реагентів по 2-му положенню 2,4-дихлоро-5-форміл-1*H*-імідазолів та розроблено препаративно зручні методи синтезу 2-*N*(*O,S*)-функціонально заміщених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів.
3. Виявлено новий перебіг реакції окиснювального бромовання 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, яка здійснюється за участю формільної групи та

Зокрема сполука **2.62 в**, вже на третій годині після введення викликає більш тривалий гіпоглікемічний ефект (до 55%), ніж піоглітазон. Сполука **2.63 а** в цих дозах також є активнішою, проте діє повільніше.

положення 2 імідазольного циклу. На її основі синтезовані бромангідриди 2-бromo-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот - ключові реагенти для низки структурних модифікацій імідазольного циклу.

4. Показана можливість ефективного використання типових карбофункціоналізованих замісників у 5-му положенні 4-хлоро-1*H*-імідазолів для їх перетворення у фторовмісні метильні групи. На основі 5-гідроксиметил(форміл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів та 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот отримані раніше невідомі 5-фторо(дифторо, трифторо)метил-4-хлоро-1*H*-імідазоли.
5. У практику гетероциклічної хімії введені нові високореакційноздатні алкілюючі агенти - 4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазоли, які опробовані у низці структурних модифікацій для одержання синтетично важливих 5-метил(*N*-,*S*-,*P*-)функціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів. Показано, що реакція внутрішньомолекулярного *N*(*S*)-арилування 1-(2-галогеноарил)-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів є ефективним варіантом синтезу [1,5-*a*]хіноксалінів та імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів.
6. Знайдено оптимальні умови конденсації 4-хлоро-5-форміл-1*H*-імідазолів із метиленактивними сполуками, що дозволило отримати різнопланові 5-алкенілфункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли, модифікація алкенільного фрагмента яких було вдало використана для синтезу низки перспективних структур: 2-(4-хлоро-5-імідазоліл)-3-нітрохроменів, 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-3*a*-нітрохромено[3,4-*c*]піролів, 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)хромено[3,4-*d*][1,2,3]триазолів, 5-(5-імідазоліл)-3-арилпіразолінів, 3,4-дигідро-3-піроліл-4-хлороімідазолів, (4-хлоро-5-імідазоліл-3-піролідиніл)арилкетонів, 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-1,2-дигідропіридинів, 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрилів, (4-хлоро-5-імідазоліл)оцтових кислот.
7. Встановлено, що 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазоли та 3-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-пропенони є перспективними електрофільними диполярфілами в реакції [2+3]-циклоприєднання із нестабілізованими азометинілідами. Знайдено спосіб їх гетерофункціоналізації, який використаний для регіо- та стереоселективного синтезу 5-(4-нітропіролідин-3-іл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів, 1-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітро-1',2',5',6',7*a*'-гексагідроспіро[індол-3,3-піролізин]-2-(1*H*)-онів та [4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-3-піролідиніл]арилкетонів.
8. Розроблено варіант селективної функціоналізації 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів *S*-нуклеофільними реагентами, на основі якого зrealізовано метод синтезу (5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазол-4-іл)тіоалканкарбонових кислот, структурна модифікація яких дозволила отримати фокусовані бібліотеки сполук для біологічного скринінгу.
9. Показано, що окиснювальне хлорування 5-бензилтіо-4-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів є препаративно зручним способом добування біелектрофільних реагентів - 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфохлоридів, які використані для синтезу як лінійних похідних, так і представників нової гетероциклічної системи - 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксиду.

10. Дослідження протитуберкульозної активності 1-арил-5-трифторометил-1*H*-імідазолів, *N*'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозинів та тіосемикарбазонів показало високу інгібувальну активність по відношенню до штамів *M. tuberculosis*, яка у 4 рази перевищує дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду.
11. Виявлена антиоксидантна активність (5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіооцтових кислот та низки їх структурно модифікованих похідних, які в експерименті *in vivo* відновлюють функціонування антиоксидантного захисту тварин за умов токсичного гепатиту.
12. Встановлено, що 5-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилентіазолідини та продукти їх екзоциклічного гідрування виявляють виражену здатність до зниження вмісту глюкози у крові дослідних тварин, причому ефективніше ніж референтний препарат піоглітазон. Їх гіпоглікемічний ефект зростає поступово і досягає максимуму через 3-5 год.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Розділ у монографії

1. Черноус В.А. Карбофункционализованные галогенимидазолы / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Химия и биологическая активность азолов (избранные обзоры). – 2014. – LAP Lambert academic publishing. – С. 75-101. *Внесок дисертанта: аналіз та систематизація літературних джерел, підготовка публікації до друку.*

Статті у наукових фахових виданнях України

(для хімічних наук)

2. Черноус В.О. Синтез та деякі перетворення 2-аміно-4-хлоро-1*H*-5-формілімідазолів / В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк. // Укр.хім.журн. – 2011. – Т.77, №11. – С. 65-68. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних досліджень.*
3. Синтез і росторегулююча дія 4-хлорімідазол-5-карбонових кислот / В.О. Черноус, А.М. Грозав, В.С. Петренко, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. –Зб. наук. праць. – Вип. 606. – „Хімія”. – Чернівці: „Рута”. – 2012. – С. 33-37. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів росторегулюючої активності.*
4. 2-Аміно-5-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1,3,4-гіадіазоли: синтез, піримідиноанелювання та бактерицидна активність / А.М. Грозав, В.О. Черноус, О.І. Гаврилюк, М.В. Вовк // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2013. – Т.11, №4(44). – С. 22-27. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих речовин, участь в обговоренні отриманих результатів.*
5. Синтез і біологічна дія тіосемикарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідрозонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2013. – Т.11, №4(44). – С. 55-60. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні результатів, підготовка статті.*

6. Синтез і протимікробна активність нових 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів і отриманих на їх основі 1*H*-піразолінів / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Р.В. Куцик, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. наук. праць. – Вип. 683. – „Хімія”. – Чернівці: „Рута”. – 2014. – С. 90-96. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів.*
7. Синтез та протимікробна активність 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазолів / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, А.М. Грозав, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк // Журн. орган. та фарм. хімії. – 2014. – Т. 12, № 3(47). – С. 28-32. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів.*
8. Синтез та оцінка бактерицидної активності 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, Н.Д. Яковичук, Н.В.Мельниченко, М.В. Вовк // Журн. орган. та фарм. хімії. – 2015. – Т. 13, № 4(52). – С. 57-61. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів.*
9. Синтез, гіпоглікемічна активність та гостра токсичність нових імідазол-тіазолідинових гібридних структур / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, О.М. Глебов, М.В. Тихоненко, Л.М. Шеремета, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, М.В. Вовк // Журн. орган. та фарм. хімії. – 2016. – Т. 14, № 1(53). – С. 46-52. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
10. 2-(5-Імідазоліл)заміщені 3-нітрохромени: синтез, квантово-хімічне дослідження та піролідино- і триазолоанелювання / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Д.О. Мельник, М.В. Вовк // Укр.хім.журн. –2016. –Т.82, №5. –С. 44-52. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до публікації.*
11. Синтез і протимікробна активність галогеновмісних імідазольних аналогів халконів і продуктів їх структурної модифікації / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Н.Д. Яковичук, Д.О. Мельник, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. Наук. праць. – Вип. 771.: Хімія. – Чернівці: „Рута”. – 2016. – С. 17-24. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка методик синтезу окремих речовин, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
12. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)заміщених 2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрилів / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. Наук. праць.– Вип. 753.: Хімія. –Чернівці: „Рута”. – 2015. – С. 23-28. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка методик синтезу окремих речовин, аналіз отриманих результатів.*
13. Синтез (1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтових кислот / О. Мельник, Д. Мельник, В. Черноус, Н. Мельниченко, М. Вовк // Вісник Львівського університету. Серія хімічна. – 2016. – Вип. 57, Ч. 2. – С. 280-285. *Внесок*

дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка методик синтезу, окремих речовин, участь в обговоренні результатів.

14. Синтез та біологічна активність азолітїооцтових кислот / В.О. Чорноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2016. – Т. 14, №3(55). – С. 2-24. *(оглядова стаття). Внесок дисертанта: аналіз та систематизація літературних даних, підготовка статті до публікації.*
15. Алкенілімідазоли: методи синтезу та хімічні властивості / О.Я. Мельник, В.О. Чорноус., А.М. Грозав, М.В. Вовк // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2017. – Т. 15, №3(58). – С. 3-29. *(оглядова стаття). Внесок дисертанта: аналіз та систематизація літературних даних, підготовка статті до публікації.*

Статті у наукових періодичних виданнях інших держав

16. Чорноус В.А. Полифункциональные имидазолы I. Синтез 1-замещенных 4-хлоро-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов по Вильсмейеру-Хааку / В.А. Чорноус, М.К. Братенко, М.В. Вовк // Журн. орг. химии. – 2009. – Т.45, № 8. – С. 1219-1222. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез та доказ будови сполук, підготовка статті до публікації.*
17. Полифункциональные имидазолы II. Синтези реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещенных 2,4-дихлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / В.А. Чорноус, А.Н. Грозав, Э.Б. Русанов, А.М. Нестеренко, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 5. – С. 699-706. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез ключових сполук, аналіз отриманих результатів.*
18. Чорноус В.А. Полифункциональные имидазолы III. Синтез 1-арил-2,4-дигалоген-1*H*-имидазол-5-карбоновых кислот и их производных / В.А. Чорноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2011. – Т.47, №8. –С. 1176-1180. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз отриманих результатів та підготовка первинного варіанту статті.*
19. Полифункциональные имидазолы IV. Синтез 2-арил-4-хлор-1-метил(арил)-1*H*-5-карбальдегидов / В.А. Чорноус, А.Н. Грозав, М.К. Братенко, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 10. – С. 1500-1503. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез ключових сполук, аналіз отриманих результатів.*
20. Полифункциональные имидазолы V. Синтез 1-арил-5-ди(три)фторметил-4-хлор-1*H*-имидазоллов / В.А. Чорноус, А.Н. Грозав, А.В. Бездудный, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2012. – Т.48, №3. – С. 399-402. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, систематизація отриманих результатів.*
21. Чорноус В.А. Полифункциональные имидазолы VI. Синтез производных 2-амино-1-арил-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбоновых кислот / В.А. Чорноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2012. – Т.48, №5. – С. 707-713. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка та апробація методик синтезу, синтез окремих речовин, аналіз результатів.*
22. Полифункциональные имидазолы VII. 1-Арил-5-[гидрокси(галоген)метил]-4-хлор-1*H*-имидазолы и их производные / В.А. Чорноус, А.Н. Грозав, Д.В.

- Клюковский, А.В. Бездудный, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2013. – Т.49, №4. – С. 585-590. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка статті до публікації.*
23. Синтез и антиоксидантная активность [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусных кислот / В.А. Черноус, А.А. Паламар, И.М. Яремий, М.В. Вовк // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т.47, №2. – С. 28-30. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, систематизація отриманих результатів.*
24. Синтез и биологическое действие тиосемикарбазонов 4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, Л.Д. Тодорико, М.В. Вовк / Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т.47, №10. – С. 19-21. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів.*
25. Полифункциональные имидазолы VIII. 1-Арил-5-[(*R*-сульфонил)метил]-4-хлор-1*H*-имидазолы / А.Н. Грозав, В.А. Черноус, А.А. Паламар, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2014. – Т.50, №9. – С. 1350-1355. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка статті до публікації.*
26. Мельник О.Я. Полифункциональные имидазолы. IX. Синтез 1-арил-5-(2-арил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-4-ил)-4-хлор-1*H*-имидазолов / О.Я. Мельник, В.А. Черноус, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2015. – Т. 51, – № 2. – С. 250-254. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, систематизація отриманих результатів*
27. Полифункциональные имидазолы X. Синтез 5-(2-нитроалкенил)-4-хлор-1*H*-имидазолов и их взаимодействие с 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-оном / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, О.Я. Мельник, В.В. Пироженко, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2015. – Т. 51, – № 4. – С. 544-540. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*
28. Полифункциональные имидазолы XI. Взаимодействие 5-(2-нитровинил)-4-хлор-1*H*-имидазолов с нестабилизированными азометинидами. Синтез (4-хлор-1*H*-имидазолов-5-ил)замещенных нитропирролидинов и нитропирролизинов / В.А. Черноус, О.Я. Мельник, Д.А. Мельник, Э.Б. Русанов, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2015. – Vol. 51, № 10. – Р. 1454-1460. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, систематизація отриманих результатів.*
29. Грозав А.Н. Полифункциональные имидазолы XII. 5-(Азидометил)-4-хлор-1*H*-имидазолы в синтезе 1-[(4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]замещенных 1,2,3-триазолов и дигидропирроло[3,4-*d*]триазолов / А.Н. Грозав, В.А. Черноус, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2015. – Vol. 52, № 6. – Р. 887-895. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів.*
30. Полифункциональные имидазолы XIII. 1-Арил-5-(2-нитроэтенил)-4-хлор-1*H*-имидазолы в реакциях присоединения и циклизации с S- и N-нуклеофилами / В.А. Черноус, О.Я. Мельник, А.Н. Грозав, С.Ю. Суйков,

М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2017. – Vol. 53, № 3. – Р. 408-412. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка статті до публікації.*

31. Черноус В.А. Удобный способ синтеза 3-хлоримидазо[1,5-*a*]хиноксалинов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2017. – Vol. 53, № 3. – Р. 463-465. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, систематизація отриманих результатів.*

Патенти України

32. Патент на винахід UA 85029, МПК C07D 233/68. 1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди та спосіб їх одержання / М.В. Вовк, В.О. Черноус, М.К. Братенко; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. №a200804678; заяв. 11.04.2008; опубл. 10.12.2008; бюл. № 23. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка методик синтезу цільових сполук.*
33. Патент на корисну модель UA 51273, МПК C07D 233/54. Спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів / М.В. Вовк, В.О. Черноус, А.М. Грозав; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. - №u201000325; заявл. 15.01.2010; опубл. 12.07.2010; бюл. № 13. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка первинного варіанту патенту.*
34. Патент на корисну модель UA 55102, МПК C07D 233/54. Спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дигалогено-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот / М.В. Вовк, В.О. Черноус, А.М. Грозав; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. - № u201004863; заявл. 23.04.2010; опубл. 10.12.2010; бюл. № 23. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка матеріалів до публікації.*
35. Патент на корисну модель UA 68451, МПК A61K 31/00, C07D 233/00. [(1-Феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтова кислота та її 5-алкенілпохідні, які виявляють антиоксидантну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій; Заявник Інститут органічної хімії НАН України та Буковинський державний медичний університет. – заяв. - № u201110750; заявл. 07.09.2011; опубл. 26.03.2012; бюл. № 6. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
36. Патент на корисну модель UA 70708, МПК C07D 213/06, C07D 249/06, A61K 31/395, A61K 31/06. N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразиди, які виявляють протитуберкульозну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, Л.Д. Тодоріко, А.М. Грозав, І.В. Єременчук, А.О. Паламар, С.А. Демидовська; Заявник Інститут органічної хімії НАН України та Буковинський державний медичний університет. – заяв. - №u201113735; заявл. 22.11.2011; опубл. 25.06.2012; бюл. № 12. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка матеріалів до публікації.*
37. Патент на корисну модель UA 70746, МПК C07D 213/00, C07D 233/00, C07D 235/00, A61K 31/395. 1-Арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1*H*-

- імідазоли, які виявляють протитуберкульозну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, Л.Д. Тодоріко, А.В. Бездудний, А.М. Грозав, І.В. Єременчук, С.А. Демидовська; Заявник Інститут органічної хімії НАН України та Буковинський державний медичний університет. – заяв.- № u 201114248; заявл. 02.12.2011; Опубл. 25.06.2012; бюл. № 12. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
38. Патент на корисну модель UA 70747, МПК C07D 337/00, C07D 231/00, C07D 233/00, A61K 31/395. Тіосемикарбазони 1,2-дизаміщених 4-хлороімідазол-5-карбальдегідів, які виявляють протитуберкульозну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, Л.Д. Тодоріко, А.М. Грозав, І.В. Єременчук, С.А. Демидовська; Заявник Інститут органічної хімії НАН України та Буковинський державний медичний університет. – заяв. - №u201114250; заявл. 02.12.2011; опубл. 25.06.2012; бюл. № 12. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка та апробація методик синтезу, синтез окремих речовин, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
39. Патент на корисну модель UA 92645, МПК C07D 233/54, C07D 277/20, A61K 31/395, A61K 31/425. 5-[(4-Хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність. / М.В. Вовк, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, В.О. Черноус, А.М. Грозав, В.І. Кальченко; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. – №u201403304; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014; бюл. № 16. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
40. Патент на корисну модель UA 92646, МПК C07D 233/54, C07D 233/72, A61K 31/395, A61K 31/425. 1-Ацетил-5-[(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксоімідазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, В.О. Черноус, А.М. Грозав, В.І. Кальченко; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. - №u201403305; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014; бюл. № 16. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, систематизація отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
41. Патент на корисну модель UA 92647, МПК C07D 233/54, C07D 277/20, A61K 31/395, A61K 31/425. ((5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтові кислоти, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, В.О. Черноус, А.М. Грозав, А.О. Паламар, В.І. Кальченко; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. - №u201403306; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014; бюл. № 16. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
42. Патент на корисну модель UA 105424, МПК C07D 233/54, C07D 277/20, A61K 31/395, A61K 31/425. 5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк,

- В.О. Черноус, О.Я. Мельник, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, О.К. Ярош; Заявник Інститут органічної хімії НАН України; - заяв. №u201506223; заяв. 24.06.2015; опубл. 25.03.2016; бюл. №6. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, підготовка матеріалів до публікації, синтез окремих речовин, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
43. Патент на корисну модель UA 105425, МПК C07D 233/54, C07D 277/20, A61K 31/395, A61K 31/425. 5-[(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метиле]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, О.Я. Мельник, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, О.К. Ярош; Заявник Інститут органічної хімії НАН України; - заяв. №u201506224; заяв. 24.06.2015; опубл. 25.03.2016; бюл. №6. *Внесок дисертанта постановка задачі дослідження, систематизація отриманих результатів.*

Статті у інших наукових виданнях України

44. Гіпоглікемічна активність нових галогеновмісних імідазоліметиле-2-тіо-1,3-тіазолідин-4-онів (глітазонів) (огляд літератури та власних досліджень) / О.К. Ярош, М.В. Вовк, Р.В. Родік, О.О. Ярош, В.І. Кальченко, В.О. Черноус // “Журнал НАМН України”, 2015, т. 21, № 1. — С. 12-20. *Внесок дисертанта: аналіз літературних даних, підготовка публікації до друку.*
45. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, В.О. Черноус, А.М. Грозав, Н.М. Корпан, С.А. Демидовська // Укр. пульмун. журн. – 2012. – №1. – С. 8-12. *Внесок дисертанта: синтез речовин, з'ясування зв'язку «структура-активність», участь в обговоренні результатів.*
46. Синтез та бактерицидна дія гідразонів та (тіо)семикарбазонів 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолу / В.О. Черноус, А.М. Грозав, І.П. Бурденюк, М.В. Вовк // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 53-56. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка методик синтезу, аналіз спектральних та мікробіологічних досліджень.*
47. Синтез і протитуберкульозна активність [1-імідазол-5-іл]метиленізонікотиногідрозидів / А.М. Грозав, В.О. Черноус, А.О. Паламар, С.А. Демидовська, М.В. Вовк // Фарм. журнал. – 2012. – № 6. – С. 61-67. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, з'ясування зв'язку «структура-активність», участь в обговоренні результатів.*
48. [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіоцтові кислоти. Синтез, антиоксидантна та антимикробна активність / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Вісник фармації. – 2013. – 2(74). – С. 30-33. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних та біологічних досліджень.*
49. Дослідження антиоксидантної активності похідних імідазол-4-тіоцтової кислоти в експериментах in vitro / А.О. Паламар, І.М. Яремій, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Укр. мед. альманах. – 2013. – Т.16, №4. – С. 33-35. *Внесок дисертанта: аналіз результатів спектральних та біологічних досліджень.*

50. Синтез і оцінювання антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової дії [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С.103-107. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних та біологічних досліджень, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
51. Synthesis and evaluation of the antioxidant activity of {[1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)methyl]thio}alkane carboxylic acids / А.М. Grozav, А.О. Palamar, V.O. Chornous, I.M. Yaremiy, M.V. Vovk // Вісник фармації. – 2014. – № 4(80). – С. 8-13. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень, участь в обговоренні результатів.*
52. Синтез і дослідження антиоксидантної дії [(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо] пропанових кислот / А.О. Паламар, А.М. Грозав, В.О. Черноус, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3(16). – С. 22-26. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних досліджень, участь в обговоренні результатів.*
53. Синтез та дослідження антиоксидантних властивостей ({5-[(алкіл(арил)аміно)метил]-1-арил-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №2. – С. 79-84. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних та біологічних досліджень*
54. Вивчення впливу [(1-феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтової кислоти на стан оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів за умов інтоксикації тетрахлоретаном / А.О. Паламар, І.М. Яремій, В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2016. – Вип. №6. – С. 383-390. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні результатів.*
- Тези доповідей на міжнародних і вітчизняних наукових конференціях**
55. Черноус В.А. Новый способ получения 1-замещенных-4-хлор-5-формилимидазолов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Материалы I Международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”. – Кисловодск, 3-8 мая. – 2009. – С. 476.
56. Synthesis and bactericidal action of hydrazones and (thio)semicarbazones of 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles / А.М. Grozav, V.O. Chornous, P.V. Prysyzhnyuk, M.V. Vovk // Abstracts of V International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles. – Kharkiv, 5-9 жовтня. – 2009. – P. 52.
57. Синтез 1-алкіл(арил)-2,4-дихлоро-5-формілімідазолів / В.О. Черноус, А.М. Грозав, К.Г. Тащук, М.В. Вовк. // Тези доповідей IV Української конференції “Домбровські хімічні читання 2010“. – Львів, 17-20 травня. – 2010. – С. 135.
58. Особливості хімічної поведінки 1-алкіл(арил)-2,4-дихлороімідазол-5-карбальдегідів в реакціях нуклеофільного заміщення / В.О. Черноус, А.М.

- Грозав, П.В. Присяжнюк, М.В. Вовк // Тези доповідей IV Української конференції “Домбровські хімічні читання 2010“. – Львів, 17-20 травня. – 2010. – С. 136.
59. Черноус В.О. Нові функціональні похідні імідазолу / В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Тези доповідей XXII Української конференції з органічної хімії. – Ужгород, 20-25 вересня. – 2010. – С. 280.
60. Черноус В.А. Синтез 1,2-диарил-4-хлор-5-формілімідазолов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Материалы II Международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”. – Железноводск, 25-30 апреля. – 2011. – С. 261.
61. Дослідження антиоксидантної активності нових похідних імідазолу / Черноус В.О., Паламар А.О., Яремій І.М., Ташук К.Г. // Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 29-30 вересня. – 2011. – С. 218–219.
62. Грозав А.М. Синтез і властивості 4-хлоро-5-формілімідазолів та їх похідних / А.М. Грозав, В.О. Черноус, М.В. Вовк. // Тези доповідей V Української конференції “Домбровські хімічні читання 2012“. – Ніжин, 26-28 вересня. – 2012. – С. 66.
63. [(1-Арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти, їх синтез та дослідження антиоксидантної активності / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Хімія природних сполук”. – Тернопіль, 30-31 жовтня. – 2012 року. – С. 173-174.
64. Chornous V.O. Synthesis of 5-functionalized 2-amino-4-chloroimidazoles / V.O. Chornous, A.M. Grozav, M.V. Vovk // Book of Abstracts VI International conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”. – Kharkov, 12-16 november. – 2012. – P. 168.
65. Мельник О. Я. Синтез та протимікробна активність нових похідних 5-(4-хлоро-1-арил-1*H*-імідазол-5-іл)-1-феніл-3-арил-1*H*-піразолу / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Тези XXIII Української конференції з органічної хімії. – Чернівці, 16-20 вересня. – 2013. – С. 117.
66. Черноус В.О. Нова стратегія синтезу 5-карбофункціоналізованих галогеноімідазолів та їх використання в дизайні біоактивних сполук / В.О. Черноус, М.В. Вовк // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії. – Чернівці, 16-20 вересня. – 2013. – С. 47.
67. Особливості хімічної поведінки 4-хлоро-5-хлорометилімідазолів в реакціях нуклеофільного заміщення / А.М. Грозав, В.О. Черноус, П.В. Присяжнюк, М.В. Вовк // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії. – Чернівці, 16-20 вересня. – 2013. – С. 44.
68. Синтез [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот та вивчення їх антиоксидантної активності / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Materialy X mezinarodni vedecko-prakticka conference «Veda a vznik – 2013/2014. Dil 28. Lekarstvi». – P. 58–60.
69. Мельник О.Я. Синтез нових похідних імідазолу із 3,4-дигідро-2*H*-пірольним фрагментом / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк / Тези науково-

- практичної конференції, присвяченої 75-річчю Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка та хіміко-біологічного факультету “Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті”. – м. Тернопіль, 16-18 квітня. – 2015. – С. 122-123.
70. Взаємодія 5-(2-нітровініл)-4-хлор-1*H*-імідазолів з нестабілізованими азометилінідами / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Д.О. Мельник, М.В. Вовк / Матеріали VI Всеукраїнської наукової конференції «Домбровські наукові читання - 2015». – Чернівці, 22-25 вересня. – 2015. – С-52.
71. Мельник О.Я. Взаємодія 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів з 5-метил-2,4-дигідро-3*H*-піразол-3-оном / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Матеріали VI Всеукраїнської наукової конференції «Домбровські наукові читання - 2015». – Чернівці, 22-25 вересня. – 2015. – С-77.
72. Черноус В.О. Біологічний потенціал 5-карбофункціоналізованих імідазолів / В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання-2015». – Чернівці, 22-25 вересня. – 2015. – С. Д. 11.
73. Грозав А.М. Реакція купрокаталітичного циклоприєднання в синтезі 4-заміщених 1-(імідазол-5-ілметил)-1,2,3-триазолів / А.М. Грозав, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання-2015». – Чернівці, 22-25 вересня. – 2015. – С. 11.
74. Synthesis of (1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)acetic acids / O. Melnyk, D. Melnyk, V. Chornous, N. Melnychenko, M. Vovk / Abstract of VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. –Kharkov, 9-13 November. –2015. – P-67.
75. Черноус В.О. 4-Хлоро-5-карбофункціоналізовані імідазоли: синтез та молекулярний дизайн біоактивних систем // В.О. Черноус А.М. Грозав М.В. Вовк // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 18-23 вересня. – 2016. – С. 13
76. 5-Азидометил-4-хлоро-5-1*H*-імідазоли в синтезі 4-функціоналізованих 1-(імідазол-5-ілметил)1,2,3-триазолів / А.М. Грозав, В.О. Черноус, В.І. Дорохов, М.В. Вовк // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 18-23 вересня. –2016. – С. 106.
77. Синтез, піролідино- та триазолоанелвання 2-(5-імідазоліл)заміщених 3-нітрохроменів / О.Я. Мельник, Д.О. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 18-23 вересня. – 2016. – С. 238.
78. Мельник О.Я. Синтез та гіпоглікемічна активність нових гібридних імідазол-тіазолідинових структур / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 18-23 вересня. –2016. – С. 295.
79. Синтез та біологічна активність [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот та їх похідних / А.О. Паламар, В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче, 12-15 вересня. – 2017. – С. Д. 14.

80. 4-(4-Хлоро-5-імідазоліл)заміщенні 2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрили: синтез та протимікробна активність / О.Я. Мельник, В.О. Чорноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче, 12-15 вересня. – 2017. – С. 28.
81. Чорноус В.О. 5-Хлорометил-1-(2-галогенарил)імідазоли в синтезі імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів та імідазо[1,5-*a*][1,4]хіноксалінів / В.О. Чорноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче, 12-15 вересня. – 2017. – С. 46.

АНОТАЦІЯ

Чорноус В.О. 5-Карбофункціоналізовані 4-Хлоро-1*H*-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет „Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2018.

Дисертаційна робота присвячена розробленню методології синтезу нових хемотипів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів, та їх спрямованій структурній модифікації для конструювання біоактивних систем.

Створено препаративно зручні способи синтезу 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів взаємодією *N*-заміщених гліцинамідів та імідазолідин-2,4-діонів із реагентом Вільсмейера-Хаака. Знайдені умови селективного введення в положення 2 імідазольного циклу галогенів, *N*-, *O*- та *S*- вмісних функціональних груп, які лягли в основу препаративного синтезу 2-функціоналізованих 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Синтетичний потенціал альдегідної групи 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів використано для отримання нових типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, бігетероциклічних та конденсованих імідазоловмісних систем.

На основі 4-сульфанілбензилімідазол-5-карбальдегідів синтезовані нові біелектрофільні системи - 5-формілімідазол-4-сульфохлориди, які використані для одержання похідних невідомої раніше гетероциклічної системи - 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксиду.

В ряду 5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів, тіосемикарбазонів та ізонікотиноїлгідразонів 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів знайдені сполуки із протитуберкульозною активністю. Встановлено, що (5-формілімідазол-4-іл)тіооцтові кислоти в експериментах *in vitro* проявляють високу антиоксидантну активність. Серед 5-(4-хлоро-1*H*-імідазоліл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діонів і продуктів їх екзоциклічного відновлення виявлено сполуки з вираженою гіпоглікемічною активністю.

Ключові слова: 5-карбофункціоналізовані імідазоли, органічний синтез, структурна модифікація, імідазолівмісні лінійні та конденсовані гетероциклічні сполуки, протитуберкульозна активність, антиоксидантна активність, гіпоглікемічна дія.

АННОТАЦИЯ

Чорноус В.А. 5-Карбофункционализованные 4-хлор-1*H*-имидазолы: синтез, структурная модификация и биологические свойства. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Национальный университет „Львівська політехніка” Министерства образования и науки Украины, Львов, 2018.

Диссертационная работа посвящена созданию методологии синтеза новых хемотипов 5-карбофункционализованных производных 4-хлор-1*H*-имидазола и их направленной структурной модификации для конструирования биоактивных систем.

Ключевыми субстратами для синтеза 5-карбофункционализованных 4-хлор-1*H*-имидазолов являются 1-алкил(арил)-2*H*(хлор, арил)-5-формил-4-хлоримидазолы, полученные из *N*-алкил(арил)глицинамидов, *N*-арил-*N*-арил(алкил)глицинамидов и 1-алкил(арил)имидазолидин-2,4-дионов в условиях реакции Вильсмейера-Хаака.

Исходя из 5-гидроксиметил-4-хлоримидазолов, полученных восстановлением альдегидной группы 5-формил-4-хлоримидазолов синтезированы 5-фторметил-4-хлоримидазолы и 5-хлорметил-4-хлоримидазолы, которые были использованы в синтезе ряда неизвестных ранее бигетероциклических гибридных систем - 1-(5-имидазолил)метил-1,2,3-триазолов и 1-(5-имидазолил)дигидропирроло[3,4-*d*]триазол-4,6(1*H*,5*H*)-дионов.

Для 1-(2-галогеноарил) -5-аминометилимидазолов и 1-(2-бromoарил) -5 - [(ацетилсульфанил)метил]-4-хлор-1*H*-имидазолов найдена оригинальная реакция некаталитического внутримолекулярного *N*- и *S*- арилирования в ранее неизвестные 3-хлоримидазо[1,5-*a*]хиноксалины и 3-хлоримидазо-[5,1-*c*][1,4]-бензотиазины.

Разработан способ селективного окисления 4-хлор-5-формилимидазолов в 4-хлоримидазол-5-карбоновые кислоты. Установлено, что окисление альдегидной группы 5-формил-4-хлоримидазолов *N*-бромсукцинимидом сопровождается бромированием положения 2 имидазольного цикла.

Реакцией 4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов с гидразином и его производными синтезированы соответствующие гидразоны и тиосемикарбазоны, которые использованы для получения ряда биологически активных бигетероциклических систем: (1,3-тиазол-2-ил)гидразонов 1-арил-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов, [(4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метилен]-гидразино)-4-оксо-1,3-тиазол-5-ил]уксусных кислот.

Химический потенциал альдегидной группы 5-формил-4-хлоримидазолов был эффективно раскрыт в реакциях с *CN*-нуклеофильными реагентами. Взаимодействием 5-формил-4-хлоримидазолов с нитроалканами, арил-(гетерил)метилкетонами, азолидонами и последующей модификацией продуктов конденсации получены производные имидазола, содержащие в положении 5 цикла нитропирролидиновый, пириролизиновый, нитрохромоновый, пиразолиновый, пирилолиновый фрагменты.

Эффективным методом модификации серосодержащими фрагментами положения 4 имидазольного цикла 1-арил-5-формил-4-хлор-1*H*-имидазолов является их взаимодействие с тиоалканкарбоновыми кислотами и бензилмеркаптаном. Полученные 4-(бензилсульфанил)-5-формил-1*H*-имидазолы при селективном окислении молекулярным хлором, были превращены в неизвестные ранее 1-арил-5-формил-1*H*-имидазол-4-сульфохлориды. Разработанные методы их использования в синтезе соответствующих сульфокислот, сульфонилазидов, сульфониламидов и эфиров, а также новой конденсированной гетероциклической системы - 2,5-дигидроимидазо[4,5-*e*][1,2,3]-тиадиазин-1,1-диоксида.

В рядах (имидазол-5-ил)гидразонов и тиосемикарбазонов, 1-нитро-2-(имидазол-5-ил)этенон, 4-(имидазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3 карбонитрилов найдены соединения, которые в диапазоне концентраций 0,25-125мкг/мл проявляют широкий спектр противомикробного действия.

Установлено, что отдельные представители *N'*-[(1*H*-имидазол-5-ил)метил]изо-никотино-гидразидов, тиосемикарбазонов 5-формил-4-хлор-1*H*-имидазола и 1-арил-5-трифторметил-4-хлор-1*H*-имидазола в концентрациях 0,05 мкг / мл в 4 раза более эффективными против *M. tuberculosis*, чем препарат первого ряда изониазид при значительно меньшей острой токсичности.

Полученные в экспериментах *in vitro* результаты исследований 5-карбофункционализованных производных имидазол-4-тиоалканкарбоновых кислот показали, что указанный тип соединений обладает выраженной антиоксидантной активностью в диапазоне концентраций 10^{-1} - 10^{-3} моль / л.

Исследование гипогликемического действия {5-[(1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]имидазол-4-ил}тиоуксусных кислот, 5-[(1-арил-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дионов и их экзогидрированных аналогов, проведенные в эксперименте *in vivo*, показали, что они проявляют больший и более длительный гипогликемический эффект чем препарат сравнения пиоглитазон при низкой острой токсичности.

Ключевые слова: 5-карбофункционализовани имидазолы, органический синтез, структурная модификация, имидазолсодержащие линейные и конденсированные гетероциклические соединения, противотуберкулезная активность, антиоксидантная активность, гипогликемическое действие.

SUMMARY

Chornous V. O. 5-Carbofunctionalized 4-chloro-1*H*-imidazoles: synthesis, structural modification and biological properties. – On the right of manuscript.

A thesis for the scientific degree of Doctor of Chemical Science in the field 02.00.03 – organic chemistry. – Lviv Politechnik National University Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2018.

The thesis is devoted to the development of a methodology for the synthesis of new chemotypes of 5-carbo-functionalized 4-chloro-1*H*-imidazole, and their directed structural modification for the design of bioactive systems.

Preparationally convenient methods for the synthesis of 5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazole by the interaction of *N*-alkyl (aryl) glycinamide, *N*-aroyl-*N*-alkyl (aryl) glycinamide and imidazolidine-2,4-dione with the Vilsmeier-Haack reagent were developed.

The conditions for the introduction into position 2 of the imidazole ring of halogens, *N*-, *O*- and *S*-containing functional groups were established, which served as the basis for the preparative synthesis of the corresponding 2-functionalized 5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazoles.

The synthetic potential of the aldehyde group of 5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazole was used to obtain new types of 5-carbo-functionalized imidazole, biheterocyclic and condensed imidazole-containing systems with potential biological activity.

The conditions for the nucleophilic substitution of the chlorine atom at position 4 of the 5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazole nucleus were studied, which allowed the development of a productive method for the synthesis of 4-*S*-substituted 5-formylimidazoles. A method has been developed for converting 4-sulfanylbenzylimidazole-5-carbaldehydes into new bielectrophilic systems. 5-formylimidazole-4-sulfochlorides, which are used to prepare derivatives of the previously unknown heterocyclic system 2,5-dihydroimidazo [4,5-*e*][1,2,3]thiadiazine -1,1-dioxide.

Compounds with anti-tuberculosis activity were found in the series 5-trifluoromethyl-4-chloro-1*H*-imidazole, thiosemicarbazones and isonicotinoylhydrazones of 4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbaldehydes. It has been established that (5-formylimidazol-4-yl) thioacetic acids and their structurally modified derivatives exhibit high antioxidant activity in vitro experiments. In the series 5- (4-chloro-1*H*-imidazolyl) methylene-1,3-thiazolidine-2,4-diones and products of their exocyclic reduction, compounds with pronounced hypoglycemic properties were identified.

Key words: 5-carbofunctionalization imidazoles, organic synthesis, structural modification, imidazole-containing linear and condensed heterocyclic compounds, antituberculous activity, antioxidant activity, hypoglycemic activity.