МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра медичної та фармацевтичної хімії

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

на тему:

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА СИНТЕЗ ПОХІДНИХ (ПІРОЛІЛМЕТИЛ)ТІОАЛКАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Виконала: здобувачка вищої освіти VI курсу, 1 групи медико-фармацевтичного факультету, спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
заочна форма здобуття вищої освіти
Віталія СТЕФАНОВИЧ

Керівник: доцент закладу вищої освіти, кафедри медичної та фармацевтичної хімії, к.хім.н., доцент
Аліна ГРОЗАВ
Рецензенти:
завідувач кафедри медичної та фармацевтичної хімії, д.хім.н., проф.
Віталій ЧОРНОУС
професор закладу вищої освіти кафедри медичної та фармацевтичної хімії, д.хім.н., проф. Михайло БРАТЕНКО

До захисту допущено
протокол № ___ від_____ 2026 р.
засідання кафедри медичної та фармацевтичної хімії
Завідувач кафедри_____ проф. Віталій ЧОРНОУС

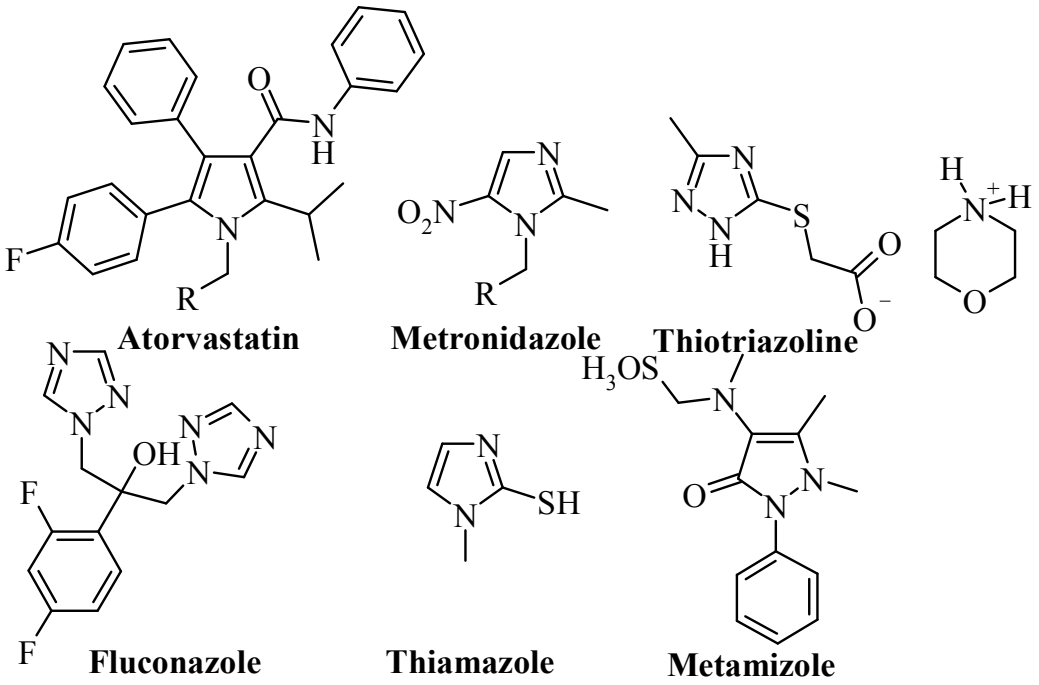
Чернівці – 2026

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ АЗОЛІЛТІОЦТОВИХ КИСЛОТ	5
1.1.Антиоксидантна активність	5
1.2. Гіпоклікемічна активність	6
1.3. Протимікробна та протитуберкульозна активність	8
1.4. Противірусна активність	10
1.5. Анальгетична активність	11
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	13
2.1. Синтез (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот	13
2.2. Комп'ютерне прогнозування біологічної активності отриманих сполук	14
2.3. Протимікробна активність отриманих сполук	17
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	19
3.1. Методика синтезу, фізичні та спектральні характеристики досліджуваних сполук	19
3.2. Методика визначення протимікробної активності	24
ВИСНОВКИ	26
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	27
ДОДАТКИ	34

ВСТУП

Одним із ключових підходів молекулярного дизайну фармакологічно активних сполук є цілеспрямований синтез молекул із прогнозованою біологічною дією, що ґрунтується на принципі «успадкування». Він полягає у включенні до базової структури фармакофорних фрагментів із вже встановленою біологічною активністю з метою оптимізації окремих властивостей лікарського засобу. Аналіз наукових публікацій свідчить, що п'ятичленні нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки становлять структурну основу багатьох засобів, які перебувають на стадії доклінічних досліджень або вже застосовуються у медичній практиці [1, 2]. Перспективність пошуку нових лікарських засобів серед представників цього класу органічних сполук зумовлена різноманіттям їх фармакологічної активності. У зв'язку з цим особливий інтерес становлять гетероциклічні похідні ряду азолів (імідазолів, оксазолів, тіазолів, піразолів, триазолів і тетразолів), функціоналізовані карбоксиметилтіольним фрагментом, який поряд із забезпеченням належної біодоступності проявляє також низку цінних фармакологічних властивостей.



Нітрогеновмісні гетероциклічні системи, функціоналізовані фрагментами синтетично потужних [3-10] тіоалканкарбонових кислот є зручними білдинг-блоками для конструювання різнотипових біорелевантних структур [11-16], а

також самі по собі характеризуються широким діапазоном фармакологічних властивостей. Саме тому, **мета роботи** полягала у моделювані перспективних структур похідних (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот, їх синтезі та вивченні фармакологічної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання**:

- розробити ефективний підхід до синтезу похідних (піролілметил)-тіоалканкарбонових кислот;
- підтвердити будову сполук комплексом сучасних фізико-хімічних методів;
- дослідити ADMET параметри синтезованих сполук;
- провести скринінг протимікробної активності похідних (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот

Обєкт дослідження: похідних (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот.

Предмет дослідження: методи синтезу та біологічна активність похідних (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот.

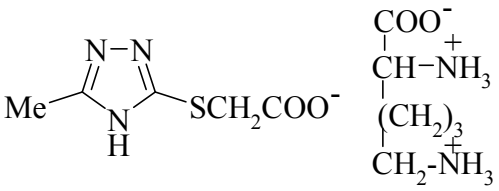
РОЗДІЛ 1
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД
ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АЗОЛІЛТІООЦТОВИХ КИСЛОТ

Протягом останніх десятиліть азолілтіоцтові кислоти були важливими об'єктами проведення фармакологічного скринінгу. В огляді зібрані літературні дані щодо антиоксидантної, гіпоглікемічної, протибактеріальної, протигрибкової, протитуберкульозної, противірусної та анальгетичної активності похідних азолілтіоцтові кислоти.

1.1.Антиоксидантна активність

На початку 1990-х років в Запорізькому державному медичному університеті групою науковців під керівництвом професора І. Мазура було отримано оригінальний лікарський засіб тіотриазолін **1**. Механізми його дії реалізуються через антиоксидантні, протиішемічні, мембраностабілізуючі, антиаритмічні, протизапальні, противірусні та імуномодулюючі ефекти. Тіотриазолін належить до класичних антиоксидантів, активність яких зумовлена наявністю у молекулі атому сульфуру, що забезпечує виражені відновлювальні властивості. Додатково включення залишку оцтової кислоти як замісника, сполученого з атомом сірки у п'ятому положенні, визначає його антиішемічний потенціал [17-19].

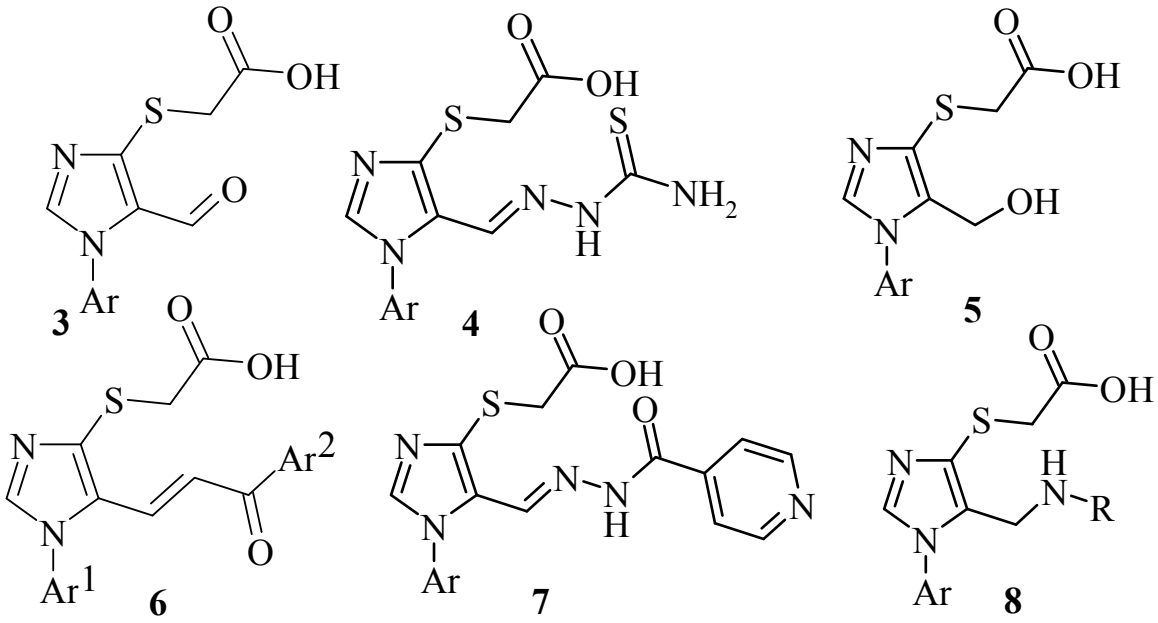
1



2

У подальшому в цьому ж закладі була синтезована нова хімічна сполука — 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат лізинію **2** («Ангіолін»), до структури якої входять фрагменти тіотриазоліну та *L*-лізину [20]. Експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo* засвідчили здатність Ангіоліну проявляти антиоксидантну, енерготропну, мітопротекторну, ендотеліотропну, протиішемічну, кардіо- та нейропротекторну, а також протизапальну активність [21-22].

Вивченню антиоксидантних властивостей похідних імідазолу присвячені роботи [23-25], предметом дослідження яких стали функціональні похідні [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **3-8**.



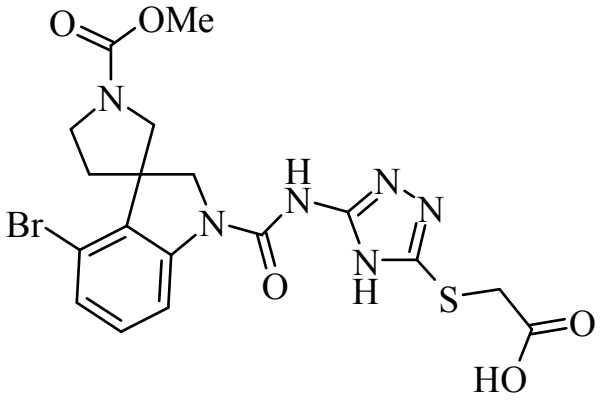
За результатами експериментів in vitro показано, що досліджувані сполуки у концентраціях 10^{-1}–10^{-3}моль/л чинять виражений інгібуючий вплив на вільнорадикальні процеси перекисного окиснення ліпідів, індуковані системою Fe^{2+}–аскорбат. Аналіз отриманих даних засвідчив, що серед сполук ряду [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **3-8** у зазначеному концентраційному діапазоні ідентифіковано речовини, антиоксидантна активність яких перевищує ефект тіотриазоліну.

1.2. ***Гіпоглікемічна активність***

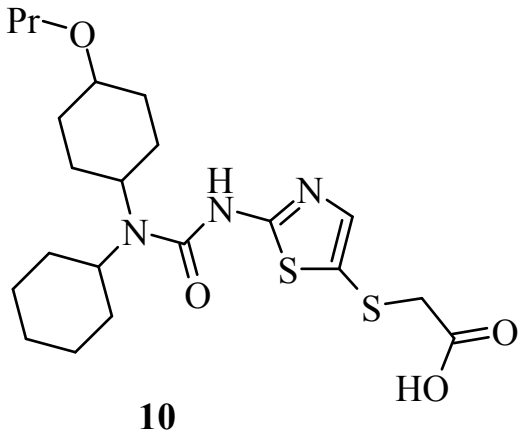
Експериментальне дослідження [26] гіпоглікемічних властивостей {5-[(1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]імідазол-4-іл}тіооцтових кислот показало, що окремі представники цієї групи знижують рівень глюкози в крові мишей ефективніше, ніж відомий протидіабетичний засіб піоглітазон. Зокрема, ({1-5-(3-метилфеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)-метил]-1Н-імідазол-4-іл}тіо)оцтова кислота у дозі 1 мг/кг продемонструвала значно вищу активність порівняно з піоглітазоном у дозах 1 і 10 мг/кг. Після введення сполуки спостерігалося швидке настання ефекту та його тривале збереження: через 3 години рівень глюкози зменшувався в середньому на 26,3 %, через 5

годин — на 35 %, причому дія тривала щонайменше 8 годин. Натомість піоглітазон спричиняв суттєво слабше зниження глікемії, а тривалість його ефекту була коротшою.

У дослідженні [27] проаналізовано серію сполук — активаторів глюкокінази, дія яких супроводжується зниженням рівня глюкози в крові. Для (S)-2-{[2-(5-бромо-1′-(метоксикарбоніл)спіро[індолін-3,3′-піролідин]-1-ілкарбоксамідо)триазол-5-іл]тіо}оцтової кислоти **9** встановлено показник активації глюкокінази на рівні 451 %. Це значення отримано при концентрації досліджуваної сполуки 1 мкмоль/л за умови вмісту глюкози 2,5 ммоль/л.



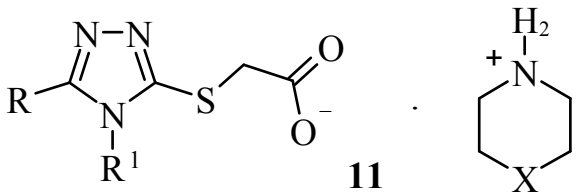
9



10

Встановлено, що {2-[3-циклогексил-3-{транс-4-пропоксициклогексил)уреїдо]тіазол-5-ілсульфоніл}оцтова кислота **10** проявляє властивості активатора глюкокінази [28]. У патенті [29] описано застосування цієї сполуки в поєднанні з метформіном для підвищення ефективності терапії цукрового діабету. Така комбінація сприяє зниженню концентрації глюкози в крові, підвищує інсулінову чутливість, посилює фосфорилювання глюкози та загалом покращує терапевтичний ефект метформіну.

Гіпоглікемічну активність похідних триазолу досліджено в роботі [30], де об’єктом вивчення були солі [2-(5-гетерил-4-арил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтової кислоти **11**. Показано, що ці сполуки здатні знижувати рівень глюкози в крові в умовах експериментальної моделі цукрового діабету 1 типу.



11

R = 4-піридил, 2-фурил; R^1 = Ph, 2-$MeOC_6H_4$; X = CH_2, O

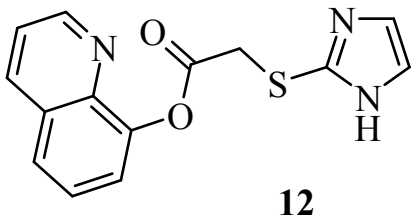
1.3. ***Протимікробна та протитуберкульозна активність***

Дослідження протимікробних і протигрибкових властивостей функціональних похідних [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот висвітлено в низці публікацій [23, 24, 31]. Результати оцінки бактерицидної та фунгіцидної активності показали, що сполуки 3–8 виявляють помірну біологічну дію щодо тест-культур різних родів і видів грампозитивних та грамнегативних бактерій і грибів. Встановлено, що ці речовини пригнічують ріст вегетативних форм мікроорганізмів у концентраційному діапазоні 15,60–1000 мкг/мл. Найвищу чутливість мікроорганізмів зафіксовано до представників групи [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1Н-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот 6 (МБсК = 15,60 мкг/мл). Водночас найбільш виражену протигрибкову активність продемонстрували [(5-гідроксиметил-1Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **5** (МФсК = 31,25 мкг/мл).

Серед похідних [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот виявлено сполуки з вираженою протитуберкульозною активністю. Зокрема, у роботі [32] досліджено ({1-арил-5-[(ізонікотиноїлгідразоно)метил]-1Н-імідазол-4-іл}тіо)оцтові кислоти **7**. Показано, що в концентрації 0,05 мкг/мл ці речовини суттєво пригнічують ріст штамів *M. tuberculosis*, ізольованих у пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень, причому їхня активність дещо перевищує ефект ізоніазиду.

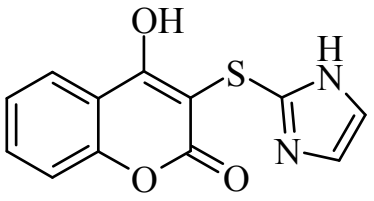
У межах пошуку нових антимікробних агентів серед похідних [(імідазол-2-іл)тіо]оцтових кислот було синтезовано хіноліновий естер **12**, який продемонстрував значно вищу антибактеріальну ефективність порівняно з тетрацикліном щодо патогенних штамів *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. Мінімальна інгібуюча концентрація цієї сполуки становила 1,4 мкг/мл

для *E.coli* і 1,9 мкг/мл для *S. aureus*, тоді як відповідні показники чутливості цих мікроорганізмів до тетрацикліну in vitro дорівнювали 3,6 і 4,1 мкг/мл [33].

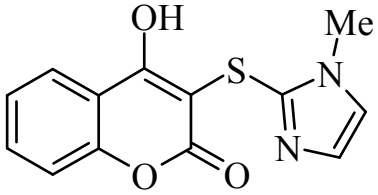


12

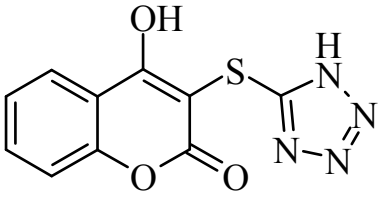
У роботі [34] досліджено антибактеріальні властивості гетерофункціоналізованих меркаптовмісних похідних азолів щодо низки бактеріальних штамів грампозитивних (Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Streptococcus haemolytius) і грамнегативних бактерій (Salmonella typhi, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia). Випробування проводили при концентрації 40 мкг/мл, а як препарат порівняння використовували стрептоміцин. Отримані результати засвідчили, що найвищу активність проти всіх досліджених мікроорганізмів проявили похідні 4-гідрокси-3-[імідазол/тетразол-2-іл)тіо]-2Н-хромен-2-онів **13–16**. Це вказує на суттєву роль імідазольного та тетразольного фрагментів у формуванні біологічної активності сполук.



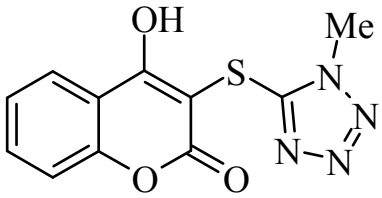
13



14



15



16

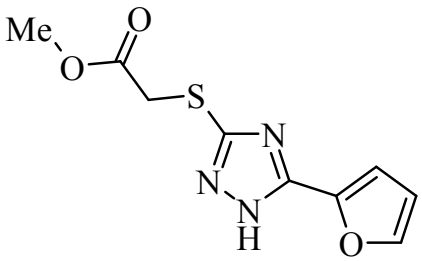
1.4. ***Противірусна активність***

Похідні 1,2,4-триазолу посідають важливе місце серед різних класів противірусних засобів. Показано, що відомий лікарський препарат тіотриазолін сприяє покращенню клінічного стану пацієнтів із гепатитами В і С. Його противірусний ефект насамперед зумовлений імуномодулюючою дією.

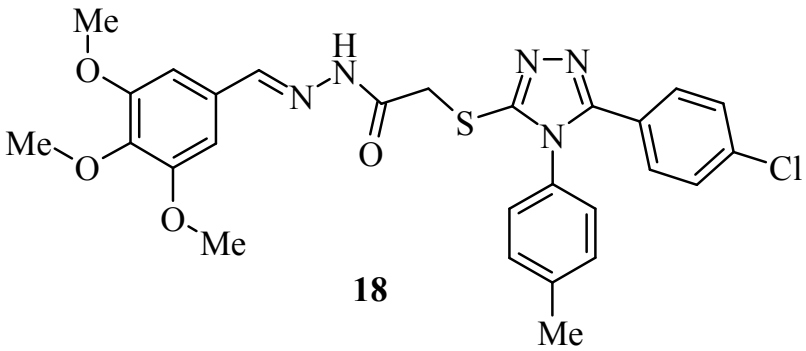
Противірусний засіб митисазон, який в організмі метаболізується до похідного 1,2,4-триазолу, характеризується вираженою противірусною активністю, однак має суттєві недоліки — низьку розчинність у воді та токсичність. З метою створення нових сполук, позбавлених цих обмежень, як вихідні структури було обрано похідні 1,2,4-триазолу з гетероциклічними замісниками, що містять атоми нітрогену, оксигену та сульфуру. Отримані речовини виявилися менш токсичними, проте проблема розчинності залишалася актуальною. Для її вирішення синтезовано сполуки катіонно-аніонного типу, які добре розчиняються у воді, практично не проявляють токсичності та в кілька разів перевищують митисазон за активністю.

Встановлено, що піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат 17 пригнічує репродукцію вірусу за умови одночасного внесення з інфекційним агентом у клітинні моношари та присутності сполуки в живильному середовищі протягом 72 годин. За таких умов інфекційна активність вірусу знижувалася більш ніж на 6,5 lg $ТЦД_{50}$/мл порівняно з контролем. Для порівняння, тіотриазолін у аналогічному режимі застосування зменшував репродукцію вірусу більш ніж на 3,5 lg $ТЦД_{50}$/мл, що свідчить про вищу противірусну ефективність сполуки **17** відносно тіотриазоліну [35, 36].

У межах пошуку нових противірусних агентів було синтезовано гідразид [(1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтової кислоти **18**. Порівняльні випробування з озельтамівіром (Таміфлю) показали, що ця сполука проявляє вищу активність щодо чотирьох сучасних штамів вірусу грипу [37].

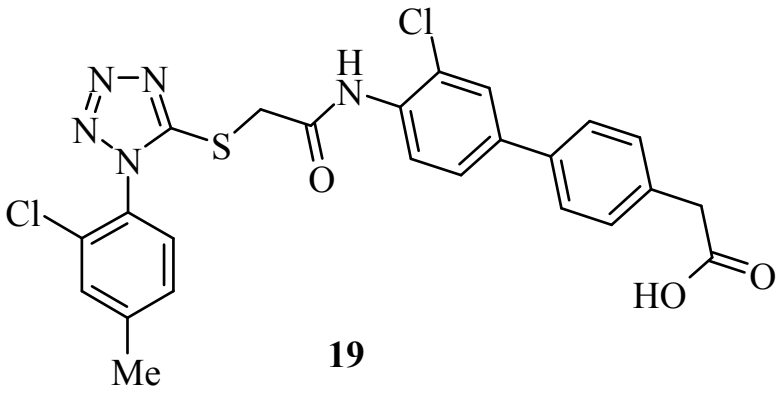


17



18

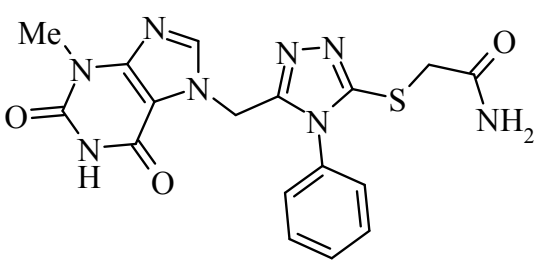
У наступних дослідженнях [38, 39] проаналізовано противірусні властивості аміду тетразолілтіооцтової кислоти **19**. Встановлено, що ця сполука проявляє високу ефективність щодо штамів ВІЛ-1 дикого типу та діє як інгібітор зворотної транскриптази мутантного варіанта з подвійною резистентною мутацією K103N/Y181C..



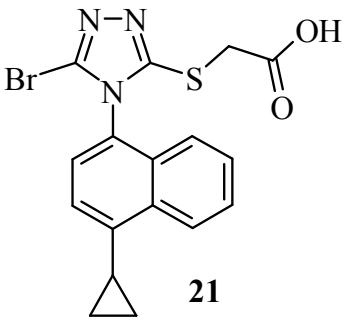
19

1.5. ***Анальгетична дія***

Серед азольних сполук, функціоналізованих фрагментом тіооцтової кислоти, виявлено також похідні з анальгетичною активністю. У патенті [40] особливу увагу приділено аміду 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-триазоліл-3-тіооцтової кислоти **20**. Показано, що поряд із протизапальними властивостями ця сполука проявляє знеболювальну дію, співставну за ефективністю з анальгіном і диклофенаком натрію.



20



21

Анальгетичну активність похідних 4-гідрокси-3-(фенілтіо)-2Н-хромен-2-онів і 4-гідрокси-3-[імідазол/тетразол-2-іл)тіо]-2Н-хромен-2-онів **13** та **16** оцінювали в експериментах на білих мишах із моделлю оцтовокислих корчів. Встановлено, що знеболювальний ефект досліджуваних сполук був співставним із дією стандартного препарату — аспірину [34].

У патенті [41] описано застосування 2-(5-бром-4-(4-циклопропілнафтил-1-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату **21** у комбінації з колхіцином як компонента терапії подагри для зменшення больового синдрому.

Висновки

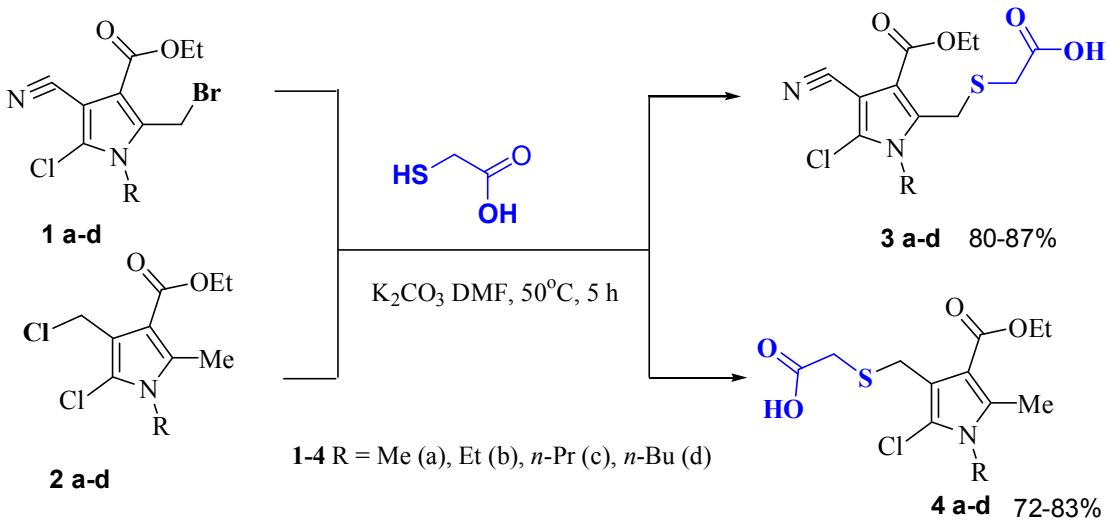
У роботі узагальнено літературні відомості щодо способів синтезу та біологічних властивостей азолів, що містять фрагмент тіооцтової кислоти. Показано, що сполуки цього класу характеризуються широким спектром фармакологічної активності та слугують структурною основою для створення багатьох лікарських препаратів. Наведені дані підтверджують доцільність подальшого пошуку нових біологічно активних агентів серед похідних азолілтіооцтових кислот.

РОЗДІЛ 2
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

2.1. Синтез (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот

Серед гетероциклічних систем, функціоналізованих фрагментами синтетично потужних [3-10] тіоалканкарбонових кислот відзначити похідні піразолу в ролі антагоністів каннабіноїдного рецептора CB1 [42], 1,3,4-оксадіазолу як антифібротичних агентів [43], бензімідазолу як антимікробних [44] та імідазо[1,2-*a*]піримідину як антивірусних [45] агентів . В той же час біофорний пірольний скафолд [46, 47], на основі якого створено ряд сполук-лідерів із протираковою [48-52], протимікробною [53-56], антиоксидантною [57-59] та антинейродегенеративною [60] дією виявився недостатньо дослідженим в процесах структурної модифікації фрагментами метилтіоалканкарбонових кислот. В силу цього розробка препаративно зручного підходу до селективного введення у структуру поліфункціональних пірольних сполук такого роду угруповань є важливою задачею в контексті пошуку нових біоактивних речовин, зокрема із антимікробними та антиоксидантними властивостями. Вагомим фактором, який спонукав нас до проведення такого дослідження, також стали отримані нещодавно результати вираженої антимікробної активності нових похідних 5-хлоро-4-формілпіролу [61, 62].

Базовими субстратами для одержання цільових сполук було обрано два типи полізаміщених піролів із схильними до постфункціоналізації галогенометильними групами – відповідні етил 2-(бромометил)-5-хлоро-4-ціано-1*H*-пірол-3-карбоксилати **1a-d** та етил 5-хлоро-4-(хлорометил)-1*H*-пірол-3-карбоксилати **2a-d**, синтезовані із доступних етил 5-хлоро-2-метил-4-форміл-1*H*-пірол-3-карбоксилатів [63] за нещодавно описаним методом [64]. Нами показано, що галогенометилпохідні **1a-d** та **2a-d** гладко реагують із тіооцтовою кислотою при 50^{o}C в розчині DMF при наявності K_2CO_3 як основи, із утворенням із високими виходами (піролілметил)тіокарбонових кислот **3a-d** та **4a-d**.



Склад та будова синтезованих сполук підтверджені комплексним фізико-хімічним дослідженням, зокрема методами ЯМР $^{1}H(^{13}C)$ спектроскопії, мас-спектрометрії та елементним аналізом. В спектрах ЯМР ^{1}H показовими є синглети протонів метиленової групи фрагмента тіооцтової кислоти в діапазоні 3.27-3.42 м.ч.. В спектрах ЯМР ^{13}C характеристичними є сигнали карбоксильної групи, які проявляються в діапазоні 173.2-177.4 м.ч.

2.2. Комп'ютерне прогнозування біологічної активності отриманих сполук

Синтезовані похідні тіооцтової кислоти **3 a-d та 4 a-d** були оцінені за деякими параметрами критерію Ліпінського за допомогою ProTox 3.0, віртуальної лабораторії для прогнозування токсичності та встановлення кореляційних залежностей біологічних властивостей сполуки від молекулярних [66]. ProTox 3.0 — це онлайн-інструмент для прогнозування токсичності хімічних сполук за допомогою комп'ютерних моделей (in silico). Програма дозволяє оцінити потенційну токсичність речовин без проведення лабораторних дослідів, що значно скорочує час і ресурси на попередній етап досліджень. Основні функції ProTox 3.0 включають: прогноз гострої токсичності (LD_{50}) та класифікацію речовин за токсичністю; оцінку органоспецифічної токсичності, зокрема гепатотоксичності, нейротоксичності, імунотоксичності та кардіотоксичності; прогноз взаємодії з токсикологічними мішенями (рецепторами та ферментами); аналіз ADMET-властивостей (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність).

ProTox 3.0 широко застосовується у фармакологічних дослідженнях, розробці лікарських засобів, токсикологічному аналізі хімічних речовин, а також у навчальних і наукових цілях. Інструмент забезпечує швидку та попередню оцінку токсичності, проте отримані результати є прогнозними та потребують подальшої верифікації експериментальними методами.

Таблиця 1

Значення деяких критеріїв лікоподібності (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот 2 a-f та 3 a-f

Номер сполуки	LogP	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку	Кількість донорів водневого зв'язку	Кількість зв'язків, що обертаються
3 a	2.04	317	6	1	7
3 b	2.53	331	6	1	8
3 c	2.92	345	6	1	9
3 d	3.31	359	6	1	10
4 a	2.48	306	5	1	7
4 b	2.96	320	5	1	8
4 c	3.35	334	5	1	9
4 d	3.74	348	5	1	10
Згідно з правилами Ліпінського	Не більше 5	Не більше 500	Не більше 10	Не більше 5	Не більше 10

Програмне забезпечення надає можливість створювати хімічні структури за допомогою вбудованого редактора та здійснювати розрахунок фізико-хімічних характеристик досліджуваних сполук, зокрема коефіцієнта розподілу в системі «вода – n-октанол» (logP), молекулярної маси (M), кількості донорів і акцепторів водневого зв'язку, числа обертових зв'язків та інших параметрів. У разі відповідності отриманих показників емпіричному правилу Ліпінського [66] такі сполуки можуть бути рекомендовані для подальшого проведення експериментальних біологічних досліджень.

Аналіз результатів розрахованих показників (табл. 1, додатки 1-8) вказує на те, що похідні тіоалканкарбонових кислот **3 a-d** та **4 a-d** не мають відхилень від правила Ліпінського, що дозволяє зробити висновок про перспективність експериментального вивчення даного класу сполук для отримання в подальшому на їх основі лікарських засобів.

При отриманні нових біологічно активних сполук важливим також є визначення показників токсичності, оскільки від них залежить безпечність лікарського засобу. Прогнозування токсичності сполук є частиною процесу розробки дизайну лікарських засобів. Обчислювальні оцінки токсичності не тільки швидші, ніж визначення токсичних доз у тварин, але також можуть допомогти зменшити кількість експериментів на тваринах.

Таблиця 2

Результати комп'ютерного прогнозу гострої токсичності похідних (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот 3a-d та 4 a-d

Номер сполуки	Пероральний шлях введення	
	LD_{50} мг/кг	Клас токсичності
3 a	340	4
3 b	750	4
3 c	750	4
3 d	750	4
4 a	750	4
4 b	750	4
4 c	750	4
4 d	750	4

Використовуючи віртуальну лабораторію ProTox 3.0 встановлено, що ймовірна смертельна доза LD_{50} при пероральному шляху введення речовин досліджуваного класу становить 750 мг/кг для сполук **3 b-d** та **4 a-c**, і 340 мг/кг для сполуки **3 a**, що дозволяє класифікувати дані сполуки як малотоксичні (4 клас). Отримані дані свідчать про перспективність вивчення запропонованих нами об'єктів для обрання сполук-лідерів для отримання нових лікарських засобів.

2.3. Протимікробна активність отриманих сполук

Результати протимікробної активності відносну ряду тест-штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923,), грамнегативних (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumonia* ATCC 1388, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* 4636) бактерії та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653) засвідчують, що досліджувані сполуки володіють помірною протимікробною активністю.

Таблиця 3

Протимікробна активність сполук **3a-d** and **4a-d**

N	*S. aureus*		*P. aeruginosa*		*K. pneumonie*		*E. coli*		*P. vulgaris*		*C. albicans*	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
3a	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5	31,25	62,5
3b	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	31,25	62,5
3c	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	31,25	62,5
3d	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5
4a	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5
4b	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5
4c	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5
4d	31,25	62,5	62,5	125	15,62	31,25	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
D	+		+		+		+		+		+	
C	0.48	0.97	31.25	31.25	15.62	31.25	1.95	3.9	7.81	15.62	0.97	1.95

D (DMSO) - proliferation of bacteria detected, C (Control) - Decasan (a solution consisting of 0.2 mg/mL of decamethoxin) made by "Yuria-Pharm" was used as an antibacterial control drug, Clotrimazole (a solution consisting of 10 mg/mL of clotrimazole) made by PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP" was used as an antifungal control drug

Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) знаходиться в діапазоні 15.625 – 125 мкг/мл, мінімальна бактерицидна концентрація (MBC) в діапазоні – 31.25 – 125 мкг/мл. Найкращі результати зафіксовані при тестувані досліджуваних сполук відносно тест-штаму *Klebsiella pneumonia* ATCC 1388, сполука **4** зупиняє ріст бактерії при MIC 15.62 мкг/мл, а сполуки **4 a-c** та **3a** – при 31.25 мкг/мл. Найкращу антистафілококову активність відносно тест-штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 проявили сполуки **4 d** (MIK=31.25 мкг/мл). Активність досліджуваних сполук відносно тест-штаму *Pseudomonas aeruginosa*

ATCC 27853 виявилась не селективною, для всього класу досліджуваних сполук MIC становить 62.5 мкг/мл. Найкращий фунгіцидний ефект відносно *Candida albicans* ATCC 885/653 зафіксовано у сполук **3 a-d**.

РОЗДІЛ 3.
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА)

3.1 Хімічна частина

Спектри ЯМР ^{1}H та ^{13}C отримували на спектрометрі Varian VXR-400 з робочою частотою 400 МГц для ^{1}H та 125 МГц для ^{13}C в імпульсному Фур'є-режимі, розчинник ДМСО-d^6. Хімічні зміщення (δ, м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Хроматомас-спектри одержували на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз здійсненювали на приладі PerkinElmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України.

Загальний метод отримання похідних [(пірол-2(3)-іл)метил]сульфанілкарбонової кислоти. До розчину 5 ммоль 2-бромметилпіролу 1a-d або 4-хлорметилпіролу 2 a-d у 20 мл сухого ДМФ додають 1,04 г (7,5 ммоль) K_2CO_3 та 0,46 г (5 ммоль) тіогліколевої кислоти; суміш перемішують при 50°С протягом 5 годин. Після цього реакційну суміш вливають у 20 мл води та підкислюють розведеною хлоридною кислотою до pH 4-5. Осад, що утворився, фільтрують, промивають водою, сушать та кристалізують з 70% водного розчину етанолу.

({[5-Chloro-4-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl]methyl}thio)acetic acid (3a). Yield 1.268 g (80%); mp 120-122 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 3.39 (s, 2H, SCH_2), 3.70 (s, 3H, NCH_3), 4.20 – 4.41 (m, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$ + SCH_2), 9.98 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 13.5, 25.1, 31.4, 32.7, 60.7, 92.4, 112.8, 113.8, 127.0, 134.4, 161.6, 174.8. HR-ESI-MS: *m/z* 317 $[M+H]^+$ (calcd. 316.77 for $C_{12}H_{13}ClN_2O_4S$); Anal. calcd. for $C_{12}H_{13}ClN_2O_4S$: C, 45.50; H, 4.14; N, 8.84; S, 10.12. Found: C, 45.69; H, 4.16; N, 8.99; S, 10.24.

({[5-Chloro-4-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-1-ethyl-1*H*-pyrrol-2-yl]methyl}thio)acetic acid (3b). Yield 1.323 g (82%); mp 100-102 °C. ^{1}H NMR (400

MHz, Chloroform-*d*, ppm): 1.37 – 1.44 (m, 6H, $OCH_2\underline{CH_3}$ + $NCH_2\underline{CH_3}$), 3.42 (s, 2H, SCH_2), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_3$), 4.23 – 4.39 (m, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$ + SCH_2), 10.19 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 11.7, 13.8, 24.9, 33.5, 44.3, 57.7, 80.5, 110.8, 116.9, 134.4, 140.1; 160.3; 174.0. HR-ESI-MS: *m/z* 331 $[M+H]^+$ (calcd. 330.79 for $C_{13}H_{15}ClN_2O_4S$); Anal. calcd. for $C_{13}H_{15}ClN_2O_4S$: C, 47.20; H, 4.57; N, 8.47; S, 9.69. Found: C, 46.99; H, 4.46; N, 8.59; S, 9.54.

({[5-Chloro-4-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-1-propyl-1*H*-pyrrol-2-yl]methyl}thio)acetic acid (3c). Yield 1.328 g (77%); mp 80-81 ^oC. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.76-1.85 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_3$), 3.40 (s, 2H, SCH_2), 4.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 4.27 – 4.37 (m, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$ + SCH_2), 9.46 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 10.5, 13.5, 22.9, 24.9, 32.9, 46.3, 60.6, 92.8, 112.8, 113.9,126.4, 134.1; 161.6; 174.7. HR-ESI-MS: *m/z* 345 $[M+H]^+$ (calcd. 344.82 for $C_{14}H_{17}ClN_2O_4S$); Anal. calcd. for $C_{14}H_{17}ClN_2O_4S$: C, 48.77; H, 4.97; N, 8.12; S, 9.30. Found: C, 48.59; H, 5.06; N, 8.00; S, 9.14.

({[1-Butyl-5-chloro-4-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]methyl}thio)acetic acid (3d). Yield 1.382 g (77%); mp 92-93 ^oC. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.27 – 1.39 (m, 5H, $NCH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$ + $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.67 – 1.74 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 3.32 (s, 2H, SCH_2), 4.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 4.22 – 4.27 (m, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$ + SCH_2), 12.58 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6, ppm): 13.5, 13.9, 19.2, 24.9, 31.3, 33.2, 40.0, 44.9, 60.5, 92.1, 113.3, 126.2, 135.7; 161.3; 174.9. HR-ESI-MS: *m/z* 359 $[M+H]^+$ (calcd. 358.85 for $C_{15}H_{19}ClN_2O_4S$); Anal. calcd. for $C_{15}H_{19}ClN_2O_4S$: C, 50.21; H, 5.34; N, 7.81; S, 8.94. Found: C, 49.99; H, 5.26; N, 7.90; S, 9.04.

3-({[5-chloro-4-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-1-mehtyl-1*H*-pyrrol-2-yl]methyl}thio)propanoic acid (3 e). Yield 1.373 g (83%); mp 120-121^oC. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 2.66-2.72 (m, 4H, $S(CH_2)_2$), 3.66 (s, 3H, NCH_3), 4.17 (s, 2H, SCH_2), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 9.20 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 13.9,

24.5, 25.6, 31.8, 34.4, 61.1, 92.9, 113.4, 113.9; 127.2, 135.7; 162.2; 177.4. HR-ESI-MS: *m/z* 331 $[M+H]^+$ (calcd. 330.79 for $C_{13}H_{15}ClN_2O_4S$); Anal. calcd. for $C_{13}H_{15}ClN_2O_4S$: C, 47.20; H, 4.57; N, 8.47; S, 9.69. Found: C, 47.40; H, 4.46; N, 8.30; S, 9.54.

3-({[5-chloro-4-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-1-ehtyl-1*H*-pyrrol-2-yl]methyl}thio)propanoic acid (3 f). Yield 1.345 g (78%); mp 108-1110 ^oC. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): 1.27 – 1.34 (m, 6H, $OCH_2\underline{CH_3}$ + $NCH_2\underline{CH_3}$), 2.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H, SCH_2), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CO_2H$), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_3$), 4.22 – 4.28 (m, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$ + SCH_2), 12.25 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6, ppm): 14.3, 15.3, 24.3, 26.4, 34.7, 40.9, 61.1, 92.5, 113.4, 113.8; 126.5, 136.6; 161.8; 173.2. HR-ESI-MS: *m/z* 345 $[M+H]^+$ (calcd. 344.82 for $C_{14}H_{17}ClN_2O_4S$); Anal. calcd. for $C_{14}H_{17}ClN_2O_4S$: C, 48.77; H, 4.97; N, 8.12; S, 9.30. Found: C, 48.50; H, 4.86; N, 8.20; S, 9.44.

3-({[5-chloro-4-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-1-propyl-1*H*-pyrrol-2-yl]methyl}thio)propanoic acid (3 g). Yield 1.382 g (77%); mp 90 ^oC. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.75 – 1.85 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_3$), 2.62 – 2.82 (m, 4H, SCH_2CH_2), 4.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 4.20 (s, 2H, SCH_2), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 9.91 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 11.0, 14.0, 23.4, 24.3, 25.8, 34.4, 46.8, 61.1, 93.3, 113.4, 114.0; 126.8, 135.4; 162.3; 177.4. HR-ESI-MS: *m/z* 359 $[M+H]^+$ (calcd. 358.85 for $C_{15}H_{19}ClN_2O_4S$); Anal. calcd. for $C_{15}H_{19}ClN_2O_4S$: C, 50.21; H, 5.34; N, 7.81; S, 8.94. Found: C, 50.40; H, 5.46; N, 7.90; S, 9.04.

3-({[1-Butyl-5-chloro-4-cyano-3-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]methyl}thio)propanoic acid (3 h). Yield 1.566 g (84%); mp 80-81 ^oC. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.36 – 1.43 (m, 5H, $NCH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$ + $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.70 – 1.78 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 2.67 – 2.78 (m, 4H, SCH_2CH_2), 4.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 4.19 (s, 2H, SCH_2), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 9.98 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 13.6, 14.0, 19.9, 24.3, 25.9,

32.0, 34.4, 42.5, 61.1, 93.3, 113.4, 114.0; 126.7, 135.4; 162.3; 176.8. HR-ESI-MS: *m/z* 373 $[M+H]^+$ (calcd. 372.87 for $C_{16}H_{21}ClN_2O_4S$); Anal. calcd. for $C_{16}H_{21}ClN_2O_4S$: C, 51.54; H, 5.68; N, 7.51; S, 8.60. Found: C, 51.30; H, 5.56; N, 7.60; S, 8.44.

({[2-Chloro-4-(ethoxycarbonyl)-1,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}thio)acetic acid (4 a). Yield 1.223 g (80%); mp 132-133 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 2.47 (s, 2H, 5-CH_3), 3.27 (s, 2H, SCH_2), 3.52 (s, 3H, NCH_3), 3.81 (s, 2H, SCH_2), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 9.98 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 12.5, 13.8, 22.9, 26.9, 33.0, 45.2, 59.3, 115.6, 135.4; 152.5, 164.4; 174.2. HR-ESI-MS: *m/z* 306 $[M+H]^+$ (calcd. 305.78 for $C_{12}H_{16}ClNO_4S$); Anal. calcd. for $C_{12}H_{16}ClNO_4S$: C, 47.14; H, 5.27; N, 4.58; S, 10.49. Found: C, 47.39; H, 5.16; N, 4.69; S, 10.44.

({[2-Chloro-4-(ethoxycarbonyl)-1-ethyl-5-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}thio)acetic acid (4 b). Yield 1.119 g (75%); mp 100-102 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$), 2.55 (s, 2H, 5-CH_3), 3.27 (s, 2H, SCH_2), 3.74 (s, 2H, SCH_2), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_3$), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H,$O\underline{CH_2}CH_3$), 10.19 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 12.5, 13.8, 15.3, 22.9, 33.0, 45.2, 56.3, 105.2, 110.6, 135.4, 142.0, 162.4; 174.0. HR-ESI-MS: *m/z* 320 $[M+H]^+$ (calcd. 319.81 for $C_{13}H_{18}ClNO_4S$); Anal. calcd. for $C_{13}H_{18}ClNO_4S$: C, 48.82; H, 5.67; N, 4.38; S, 10.03. Found: C, 49.09; H, 5.56; N, 4.50; S, 9.94.

({[2-Chloro-4-(ethoxycarbonyl)-5-methyl-1-propyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}thio)acetic acid (4 c). Yield 1.202 g (72%); mp 100-102 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.64-1.75 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_3$), 2.52 (s, 2H, 5-$CH_3$), 3.28 (s, 2H, SCH_2), 3.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 3.99 (s, 2H, SCH_2), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 9.46 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 10.5, 11.5, 13.8, 22.9, 26.9, 33.0, 45.2, 59.3, 115.2, 115.6, 135.4; 158.5, 164.4; 174.2. HR-ESI-MS: *m/z* 334 $[M+H]^+$ (calcd. 333.84 for $C_{14}H_{20}ClNO_4S$); Anal. calcd.

for $C_{14}H_{20}ClNO_4S$: C, 50.37; H, 6.04; N, 4.20; S, 9.60. Found: C, 50.59; H, 6.06; N, 4.10; S, 9.54.

({[1-Butyl-2-chloro-4-(ethoxycarbonyl)-5-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}thio)acetic acid (4 d). Yield 1.252 g (72%); mp 100-102 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.34 – 1.41 (m, 5H, $NCH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$ + $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.70 – 1.78 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 2.54 (s, 2H, 5-$CH_3$), 3.30 (s, 2H, SCH_2), 4.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 4.20 (s, 2H, SCH_2), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 9.94 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 11.8, 13.9, 14.5, 19.7, 27.0, 31.1, 36.2, 43.9, 59.5, 109.8, 114.9, 116.4, 136.0; 162.7; 173.8. HR-ESI-MS: *m/z* 348 $[M+H]^+$ (calcd. 347.86 for $C_{15}H_{22}ClNO_4S$); Anal. calcd. for $C_{15}H_{22}ClNO_4S$: C, 51.79; H, 6.37; N, 4.03; S, 9.22. Found: C, 52.00; H, 6.26; N, 4.10; S, 9.34.

3-({[2-Chloro-4-(ethoxycarbonyl)-1,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}thio) propanoic acid (4 e). Yield 1.231 g (77%); mp 85-86 °C ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 2.45 (s, 2H, 5-CH_3), 2.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, SCH_2), 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, $\underline{CH_2}COOH$), 3.52 (s, 3H, $N\underline{CH_3}$), 3.84 (s, 2H, SCH_2), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 14.0, 15.0, 25.3, 30.6, 31.7, 36.1, 57.7, 108.9, 110.7, 135.4, 140.6, 163.0, 176.7. HR-ESI-MS: *m/z* 320 $[M+H]^+$ (calcd. 319.81 for $C_{13}H_{18}ClNO_4S$); Anal. calcd. for $C_{13}H_{18}ClNO_4S$: C, 48.82; H, 5.67; N, 4.38; S, 10.03. Found: C, 49.10; H, 5.46; N, 4.50; S, 10.94.

3-({[2-Chloro-4-(ethoxycarbonyl)-1-ethyl-5-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}thio) propanoic acid (4 f). Yield 1.252 g (75%); mp 76 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 2.52 (s, 2H, 5-CH_3), 2.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, SCH_2), 2.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, $\underline{CH_2}COOH$), 3.87 (s, 2H, SCH_2), 3.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_3$), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d,* ppm): 11.7, 14.3, 15.2, 26.3, 31.6, 36.7, 39.1, 59.7, 109.9, 114.7, 117.3, 135.4, 163.1, 176.4. HR-ESI-MS: *m/z* 334 $[M+H]^+$ (calcd. 333.84 for $C_{14}H_{20}ClNO_4S$); Anal. calcd. for

$C_{14}H_{20}ClNO_4S$: C, 50.37; H, 6.04; N, 4.20; S, 9.60. Found: C, 50.50; H, 6.06; N, 4.10; S, 9.54.

3-({[1-Butyl-2-chloro-4-(ethoxycarbonyl)-5-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}thio) propanoic acid (4 g). Yield 1.303 g (72%); mp 60-61 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.36 – 1.43 (m, 5H, $NCH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$ + $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.67 – 1.82 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 2.47 (s, 2H, 5-$CH_3$), 2.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, SCH_2), 2.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, $\underline{CH_2}COOH$), 3.88 (s, 2H, SCH_2), 4.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 4.08 (s, 2H, SCH_2), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 9.98 (s, 1H, CO_2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*, ppm): 13.0, 14.4, 15.1, 20.5, 24.3, 25.9, 32.0, 34.4, 42.5, 58.1, 93.3, 110.4, 135.4, 140.1, 162.3; 176.8. HR-ESI-MS: *m/z* 362 $[M+H]^+$ (calcd. 361.89 for $C_{16}H_{24}ClNO_4S$); Anal. calcd. for $C_{16}H_{24}ClNO_4S$: C, 53.10; H, 6.68; N, 3.87; S, 8.86. Found: C, 53.30; H, 6.58; N, 3.80; S, 8.74.

3.2 Фармакологічна частина

Прогнозування токсичності хімічних сполук проводили за допомогою онлайн-інструменту ProTox 3.0. Ця програма дозволяє оцінити гостру токсичність (LD_{50}), класифікувати речовини за рівнем токсичності, а також прогнозувати органоспецифічну токсичність, взаємодію з токсикологічними мішенями та ADMET-властивості. Отримані дані є прогнозними і використовуються як попередня оцінка токсичності перед експериментальною верифікацією [65].

Антимікробну активність синтезованих сполук досліджували методом мікророзведення поживного бульйону згідно з рекомендаціями EUCAST (Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів) [66]. Згідно з цим методом, мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали як концентрацію кожної синтезованої сполуки, необхідну для пригнічення проліферації даної мікробної культури в багатолунковому мікропланшеті. Маточний розчин 1000 мкг/мл готували шляхом розчинення необхідної кількості сполуки в диметилсульфоксиді (ДМСО). Далі для

визначення значень МІК використовували розведені розчини з концентраціями від 500 до 3,9 мкг/мл (або від 500 до 0,48 мкг/мл у випадку контрольних препаратів). Чутливість кожної мікробної культури до кожної концентрації синтезованих сполук перевіряли тричі. Крім того, проводили контрольні експерименти для перевірки проліферації мікробів у чистому бульйоні, у тому ж бульйоні з домішкою ДМСО, а також у бульйоні з ДМСО та контрольними препаратами (деказан та клотримазол). Контрольний прозорий бульйон залишався стерильним і прозорим (без проліферації мікробних культур), тоді як у випадку суміші ДМСО та бульйону спостерігалася деяка проліферація культур.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективний синтетичний підхід до одержання похідних (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот, який характеризується відтворюваністю, високими виходами цільових продуктів та можливістю варіювання структури вихідних реагентів. Запропонована методика може бути використана для подальшого спрямованого синтезу структурно споріднених сполук.
2. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів дослідження, що достовірно засвідчило відповідність отриманих речовин запланованим структурам та їх індивідуальність.
3. Проведено оцінку ADMET-параметрів синтезованих сполук, що дозволило встановити їх потенційні фармакокінетичні властивості, прогнозовану біодоступність, проникність та безпечність. Отримані результати свідчать про перспективність окремих представників досліджуваного ряду як потенційно біологічно активних молекул.
4. Виконано скринінг протимікробної активності похідних (піролілметил)тіоалканкарбонових кислот щодо тест-штамів мікроорганізмів. Встановлено, що ряд синтезованих сполук проявляє помірну антимікробну дію, що вказує на доцільність подальших досліджень у напрямку оптимізації структури та поглибленого біологічного тестування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1 Kerru N., Gummidi L., Maddila S., Gangu K. K., Jonnalagadda S. B. A review on recent advances in nitrogen-containing heterocycles and their biological applications // Molecules. 2020. Vol. 25, No. 8. P. 1909. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules25081909

2 Zhang M.-Z., Chen Q., Yang G.-F. A review on recent developments of pyrazole-containing bioactive compounds // European Journal of Medicinal Chemistry. 2021. Vol. 210. P. 112960. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112960

3 Kamboj S., Thakral S., Kumar S., Singh V. Synthesis, biological evaluation and in silico studies of 3-hydroxy-N-(2-(substituted phenyl)-4-oxothiazolidin-3-yl)-2-napthamide derivatives // Chemical Biodiversity. 2023. Vol. 20. e202200976. DOI: https://doi.org/10.1002/cbdv.202200976

4 Li S. et al. Surgically derived cancer cell membrane-coated R837-loaded poly(2-oxazoline) nanoparticles for prostate cancer immunotherapy // ACS Applied Materials & Interfaces. 2023. Vol. 15. P. 7878–7886. DOI: https://doi.org/10.1021/acsami.2c22363

5 Shalaby M. A., Fahim A. M., Rizk S. A. Microwave-assisted synthesis, antioxidant activity, docking simulation, and DFT analysis of different heterocyclic compounds // Scientific Reports. 2023. Vol. 13. P. 4999. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-023-31995-w

6 Qu T., West K. N., Rupar P. A. Rapid synthesis of functional poly(ester amide)s through thiol–ene chemistry // RSC Advances. 2023. Vol. 13. P. 22928–22935. DOI: https://doi.org/10.1039/d3ra03478j

7 Al-Wahaibi L. H. et al. One-pot synthesis of 1-thia-4-azaspiro[4.4/5]alkan-3-ones via Schiff base: design, synthesis, and apoptotic antiproliferative properties of dual EGFR/BRAFV600E inhibitors // Pharmaceuticals. 2023. Vol. 16. P. 467. DOI: https://doi.org/10.3390/ph16030467

8 Zhao C. et al. Development of novel star-like branched-chain acrylamide-sodium styrene sulfonate copolymers for heavy oil emulsion viscosity reduction //

ACS Omega. 2024. Vol. 9. P. 422–436. DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05875

9 Santos J. S., Junior J. J., Silva F. M. Solvent-free MALI-MGRE procedure for synthesizing 1,4-thiazolidin-4-one // Current Organic Synthesis. 2023. Vol. 20. P. 258–266. DOI: https://doi.org/10.2174/1570179419666220414112340

10 Wołczański G. et al. Alkyl thiocyanurates as thioester mimetics // Journal of Organic Chemistry. 2023. Vol. 88. P. 8192–8202. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00200

11 Babu S. D., Hrytsak M. D., Durst T. Intramolecular rhodium carbenoid insertions into aromatic C–H bonds. Preparation of 1,3-dihydrothiophene 2,2-dioxides fused onto aromatic rings // Canadian Journal of Chemistry. 1989. Vol. 67. P. 1071–1076. DOI: https://doi.org/10.1139/v89-162

12 Sztaricskai F. et al. Synthesis of cephalosporins carrying isoxazolyl acetamido and related side chains // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1998. Vol. 34. P. 1296–1307

13 Mandal S. S., Chakraborty J., De A. Studies in sulfur heterocycles. Part 15. Condensed heterocycles derived from thieno[2,3-c]- and thieno[3,2-c]thiopyrans // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 1999. No. 18. P. 2639–2644. DOI: https://doi.org/10.1039/A902638J

14 Galal S. A. et al. Novel benzimidazo[2,1-c][1,4]thiazinone derivatives with potent activity against HSV-1 // Archiv der Pharmazie. 2011. Vol. 344. P. 255–263. DOI: https://doi.org/10.1002/ardp.201000252

15 Seenaiah D. et al. Synthesis of new oxazolinyl/thiazolinyl/imidazolinyl benzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles // Indian Journal of Chemistry, Section B. 2013. Vol. 52. P. 942–948.

16 Reversibility of the thia-Michael reaction of cytotoxic C5-curcuminoid and structure–activity relationship of bis-thiol adducts thereof // Organic & Biomolecular Chemistry. 2016. Vol. 14. P. 10565.

17 Belenichev I. F., Tishkin V. S., Dunaev V. V. // Sb. nauch. trudov Zaporozhskogo meditsinskogo instituta. 1991. P. 323–325.

18 Avramenko M. O., Nesterova N. O., Belenichev I. F. // Zb. nauk. statei. Zaporizhzhia, 1997. No. 1. P. 3–13.

19 Avramenko N. A., Chekrovskaya L. G., Katkevich R. I. // Sb. nauch. trudov Zaporozhskogo meditsinskogo instituta. 1991. P. 255–256.

20 Yarosh O. K. et al. // Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. 2014. No. 2. P. 64–69.

21 Belenichev I. F., Pavlov S. V., Kucherenko L. I. // Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. 2014. No. 3. P. 3–11.

22 Belenichev I. et al. // Molecular Pharmacology. 2011. Issue 3, No. 1. P. 90–95.

23 Chornous V. O. et al. // Visnyk farmatsii. 2013. No. 2 (74). P. 30–33.

24 Chornous V. O. et al. // Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtychnoi khimii. 2013. Vol. 11. No. 4 (44). P. 55–60.

25 Chornous V. O. et al. Synthesis and biological activity of azolylthioacetic acids // Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtychnoi khimii. 2016. T. 14, № 3 (55).

26 Пат. 92647 Україна. Заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.

27 Пат. US2014309207 A1. Заявл. 27.12.2006; опубл. 02.07.2008. [Електронний ресурс]. URL: https://data.epo.org/

28 Пат. US2014309207 A1. Заявл. 18.12.2012; опубл. 16.10.2014. [Електронний ресурс]. URL: https://data.epo.org/

29 Пат. WO2005066145 A1. Заявл. 06.01.2005; опубл. 21.07.2005. [Електронний ресурс]. URL: http://patentscope.wipo.int/

30 Пат. 49481 Україна. Заявл. 07.12.2009; опубл. 26.04.2010, Бюл. № 8.

31 Chornous V. O. et al. // Zaporizkyi medychnyi zhurnal. 2014. No. 2 (83). P. 103–106.

32 Grozav A. M. et al. // Farmatsevtychnyi zhurnal. 2012. No. 6. P. 61–66.

33 Abd-Alla M. A. et al. // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. 1992. Vol. 57. No. 7. P. 1547–1552.

34 Rajesha G. et al. // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. 2011. Vol. 186. No. 8. P. 1733–1743.

35 Parchenko V. V. // Farmatsevtychnyi zhurnal. 2011. No. 3. P. 49–53.

36 Пат. 18863 Україна. Заявл. 13.06.2006; опубл. 15.11.2006, Бюл. № 11.

37 Пат. WO2012108794 A3. Заявл. 10.12.2011; опубл. 26.10.2012. [Електронний ресурс]. URL: http://patentscope.wipo.int/

38 Gagnon A. et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2009. Vol. 19. No. 4. P. 1199–1205.

39 Пат. WO2005/118575 A1. Заявл. 30.05.2005; опубл. 15.12.2005. [Електронний ресурс]. URL: http://patentscope.wipo.int/

40 Пат. 61715 Україна. Заявл. 17.01.2011; опубл. 25.07.2011, Бюл. № 14.

41 Пат. EP2560642 A2. Заявл. 29.03.2011; опубл. 27.02.2013. [Електронний ресурс]. URL: https://data.epo.org/

42 Tu G. G. et al. Design, synthesis and biological evaluation of CB1 cannabinoid receptor ligands derived from the 1,5-diarylpyrazole scaffold // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 26. P. 222–230. DOI: https://doi.org/10.3109/14756366.2010.491794

43 Kahl D. J. et al. 5-Aryl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthioalkanoic acids: a highly potent new class of inhibitors of MRTF/SRF-mediated gene transcription as potential antifibrotic agents // Journal of Medicinal Chemistry. 2019. Vol. 62. P. 4350–4369. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01772

44 El-Gohary N. S., Shaaban M. I. Synthesis, antimicrobial, antiquorum-sensing and antitumor activities of new benzimidazole analogs // European Journal of Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 137. P. 439–449. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.064

45 Gueiffier A. et al. Synthesis of acyclo-C-nucleosides in the imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine series as antiviral agents // Journal of Medicinal Chemistry. 1996. Vol. 39. P. 2856–2859. DOI: https://doi.org/10.1021/jm9507901

46 Matsugo S., Nakamura Y. Pyrrole-2-carboxaldehydes: origins and physiological activities // Molecules. 2023. Vol. 28. P. 2599. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules28062599

47 Chu M.-J., Li M., Zhao Y. Dimeric pyrrole-imidazole alkaloids: sources, structures, bioactivities and biosynthesis // Bioorganic Chemistry. 2023. Vol. 133. P. 106332. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106332

48 He J. et al. Pyrrole-based EGFR inhibitors for the treatment of NSCLC: binding modes and SAR investigations // Chemical Biology & Drug Design. 2023. Vol. 101. No. 1. P. 195–217. DOI: https://doi.org/10.1111/cbdd.14169

49 Ganesh B. H. et al. Pyrrole: a decisive scaffold for the development of therapeutic agents and structure-activity relationship // ChemMedChem. 2024. Vol. 19. e202300447. DOI: https://doi.org/10.1002/cmdc.202300447

50 Petri G. L. et al. Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity // European Journal of Medicinal Chemistry. 2020. Vol. 208. P. 112783. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112783

51 Mateev E., Georgieva M., Zlatkov A. Pyrrole as an important scaffold of anticancer drugs: recent advances // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2022. Vol. 25. P. 24–40. DOI: https://doi.org/10.18433/jpps32417

52 Long L. et al. Pyrrole-containing hybrids as potential anticancer agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2024. Vol. 273. P. 116470. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116470

53 Mohamed M. S. et al. Synthesis of certain pyrrole derivatives as antimicrobial agents // Acta Pharmaceutica. 2009. Vol. 59. P. 145–158. DOI: https://doi.org/10.2478/v10007-009-0016-9

54 Padmavathi V. et al. Synthesis and antimicrobial activity of amido-linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles // European Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 46. P. 5317–5326. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.032

55 Basha S. S. et al. Synthesis and antimicrobial activity of 3-aroyl-4-heteroaryl pyrroles and pyrazoles // Medicinal Chemistry Research. 2015. Vol. 24. P. 954–964. DOI: https://doi.org/10.1007/s00044-014-1169-8

56 Hilmy K. M. H. et al. New pyrrole derivatives as DNA gyrase and 14α-demethylase inhibitors // Drug Development Research. 2023. Vol. 84. P. 1204–1230. DOI: https://doi.org/10.1002/ddr.22080

57 Kaur R. et al. Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: an overview // Journal of Pharmaceutical Chemistry and Sciences. 2017. Vol. 1. P. 17–32.

58 Durgamma S. et al. Synthesis and antioxidant activity of amido-linked benzoxazolyl/benzothiazolyl/benzimidazolyl-pyrroles and pyrazoles // Medicinal Chemistry Research. 2014. Vol. 23. P. 2916–2929. DOI: https://doi.org/10.1007/s00044-013-0884-x

59 Karadayi F. Z. et al. Synthesis, antioxidant activity, molecular docking and ADME studies of novel pyrrole-benzimidazole derivatives // Turkish Journal of Chemistry. 2022. Vol. 46. P. 890–902. DOI: https://doi.org/10.55730/1300-0527.3377

60 Di Micco S. et al. Novel pyrrole-based CB2 agonists: new insights on CB2 receptor role in regulating neurotransmitters' tone // European Journal of Medicinal Chemistry. 2024. Vol. 269. P. 116298. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116298

61 Kemskyi S. et al. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of some new 3-(pyrrol-4-yl)acrylamide derivatives // Current Chemistry Letters. 2023. Vol. 12. P. 519–528. DOI: https://doi.org/10.5267/j.ccl.2023.3.004

62 Kemskyi S. et al. Synthesis, antimicrobial activity, DFT-calculation and docking of 4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-containing polysubstituted pyrroles // Current Chemistry Letters. 2024. Vol. 13. P. 761–776. DOI: https://doi.org/10.5267/j.ccl.2024.3.005

63 Grozav A. et al. Synthesis of thieno[2,3-b]pyrrole-2(4)-carboxylic and 2,4-dicarboxylic acids // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2019. Vol. 55. P. 435–441. DOI: https://doi.org/10.1007/s10593-019-02476-8

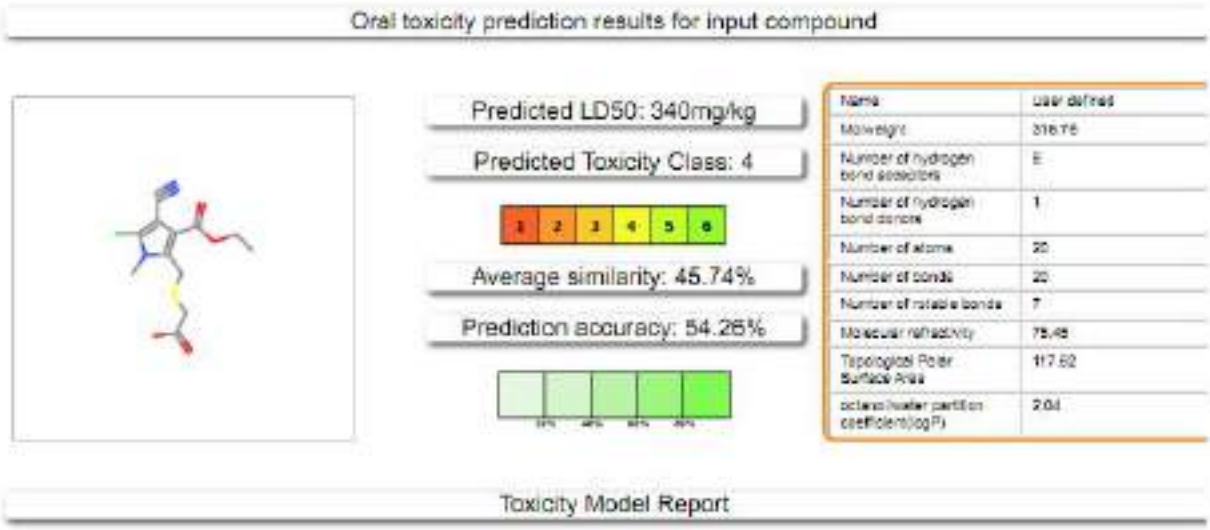
64 Grozav A. M. et al. Polyfunctional dithiocarbamato-containing pyrroles: synthesis and evaluation of antimicrobial and antioxidant activities // Phosphorus,

Sulfur and Silicon and the Related Elements. 2025. Vol. 200. In press. DOI: https://doi.org/10.1080/10426507.2025.2475948

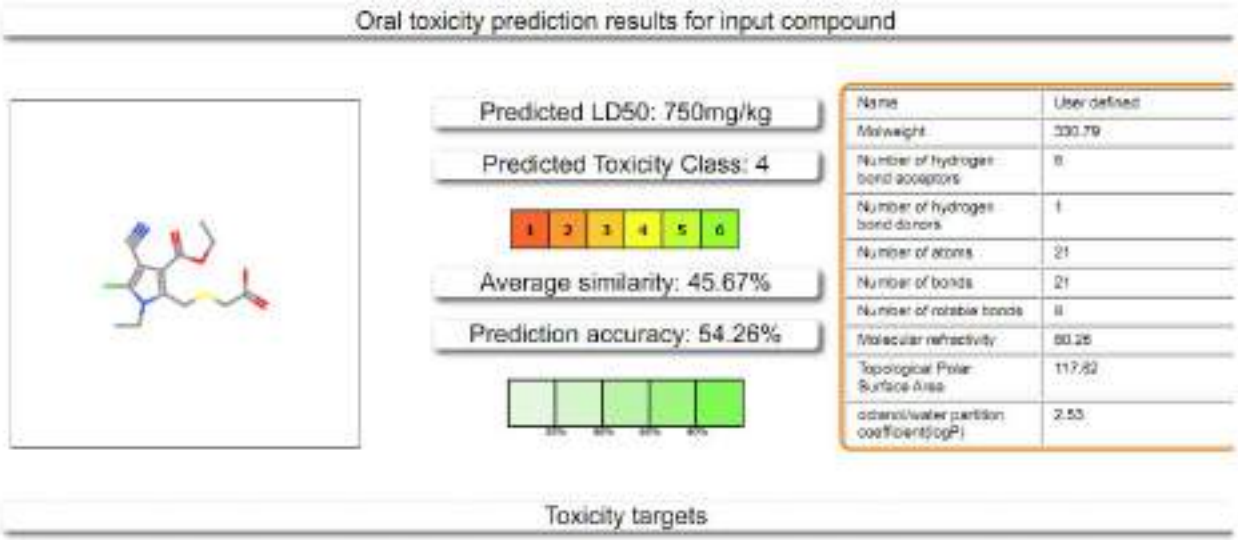
65 Banerjee P., Eckert A. O., Schrey A. K., Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals // Nucleic Acids Research. 2018. Vol. 46 (W1). P. W257–W263.

66 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.1. Växjö, Sweden, 2023.

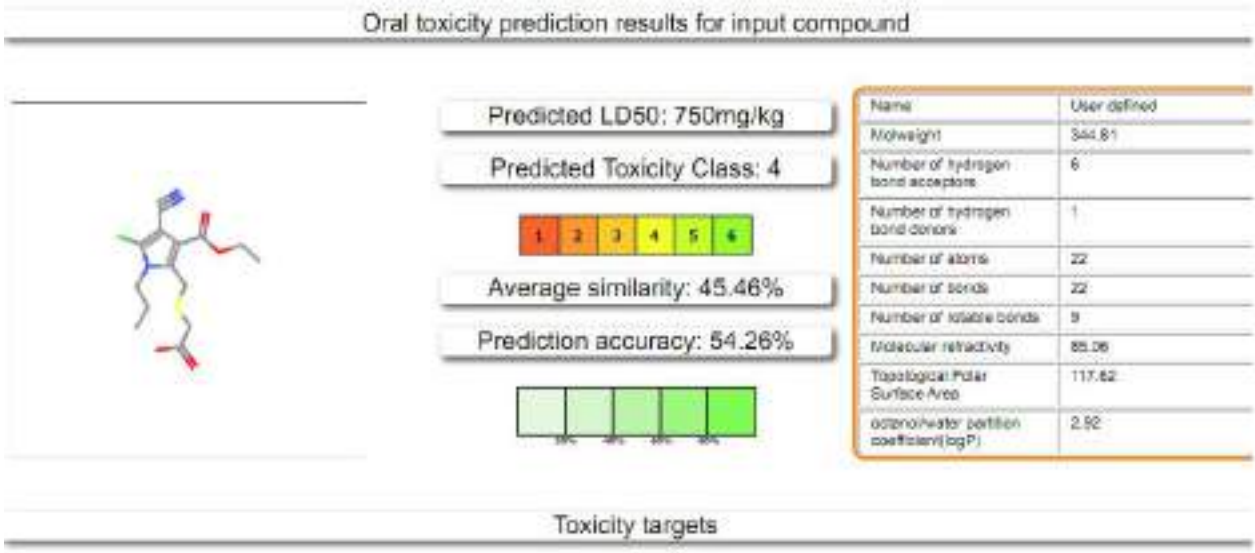
Додаток 1. Оцінка гострої токсичності (LD_{50}) і структурних дескрипторів потенційно біологічно активної сполуки 3a



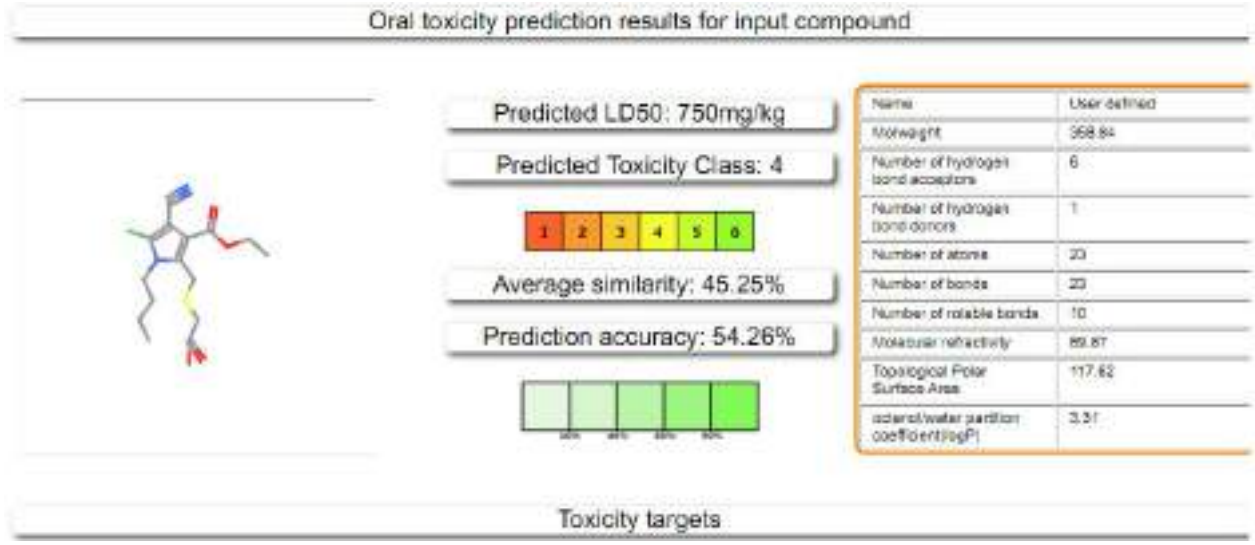
Додаток 2. Оцінка гострої токсичності (LD_{50}) і структурних дескрипторів потенційно біологічно активної сполуки 3b



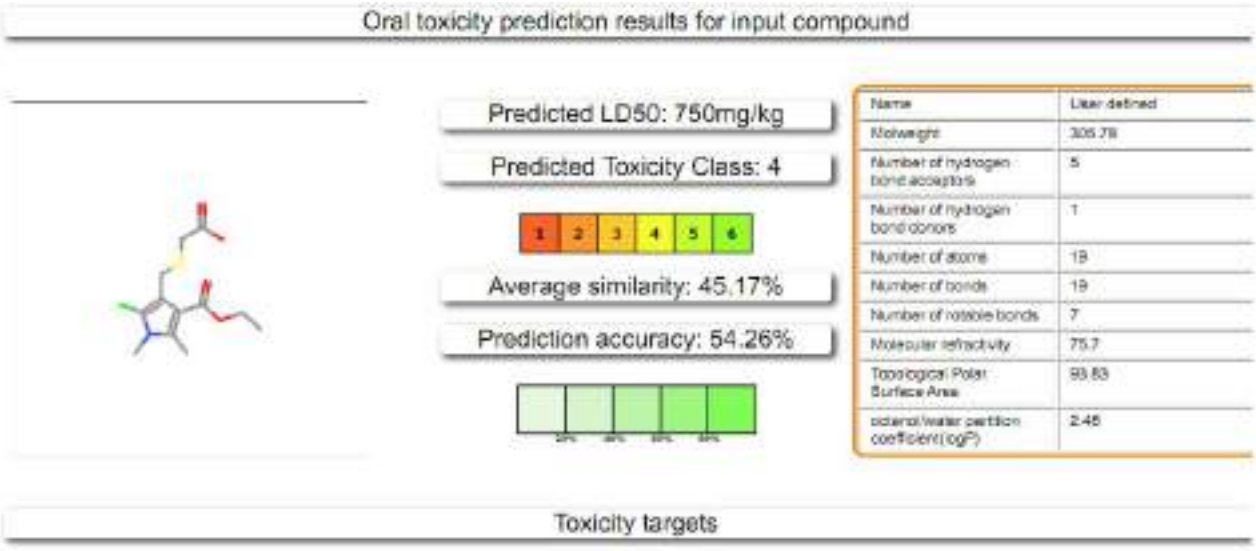
Додаток 3. Оцінка гострої токсичності (LD_{50}) і структурних дескрипторів потенційно біологічно активної сполуки 3c



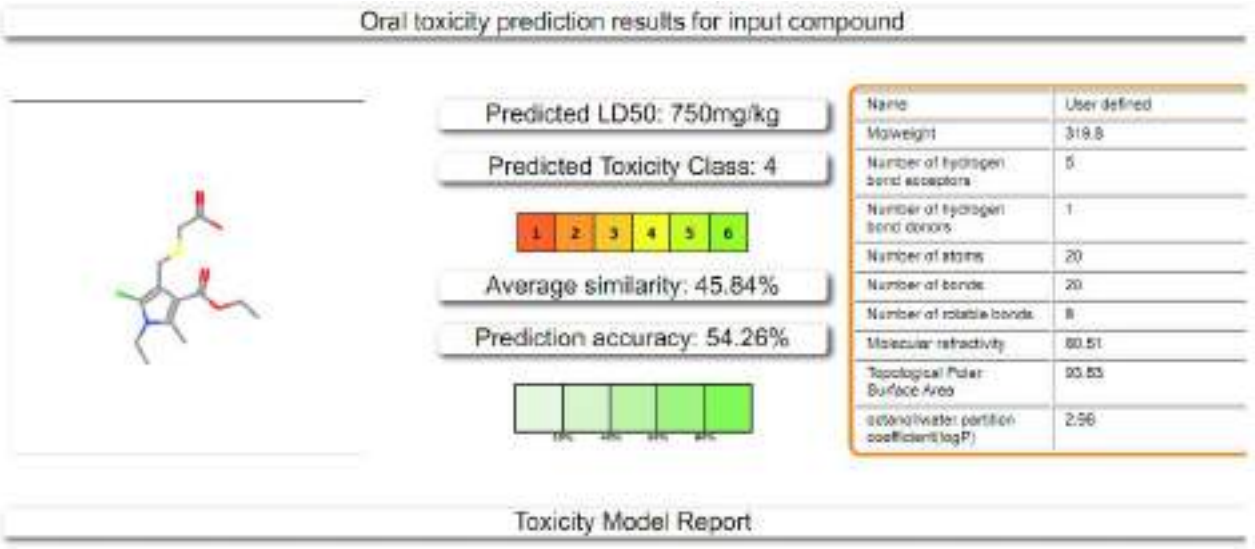
Додаток 4. Оцінка гострої токсичності (LD_{50}) і структурних дескрипторів потенційно біологічно активної сполуки 3d



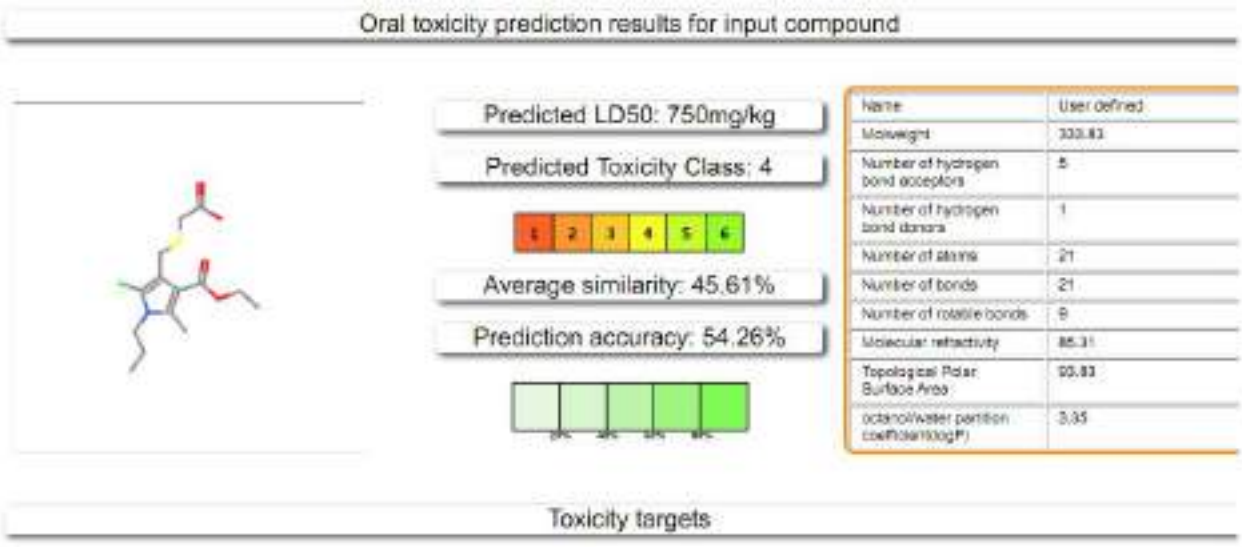
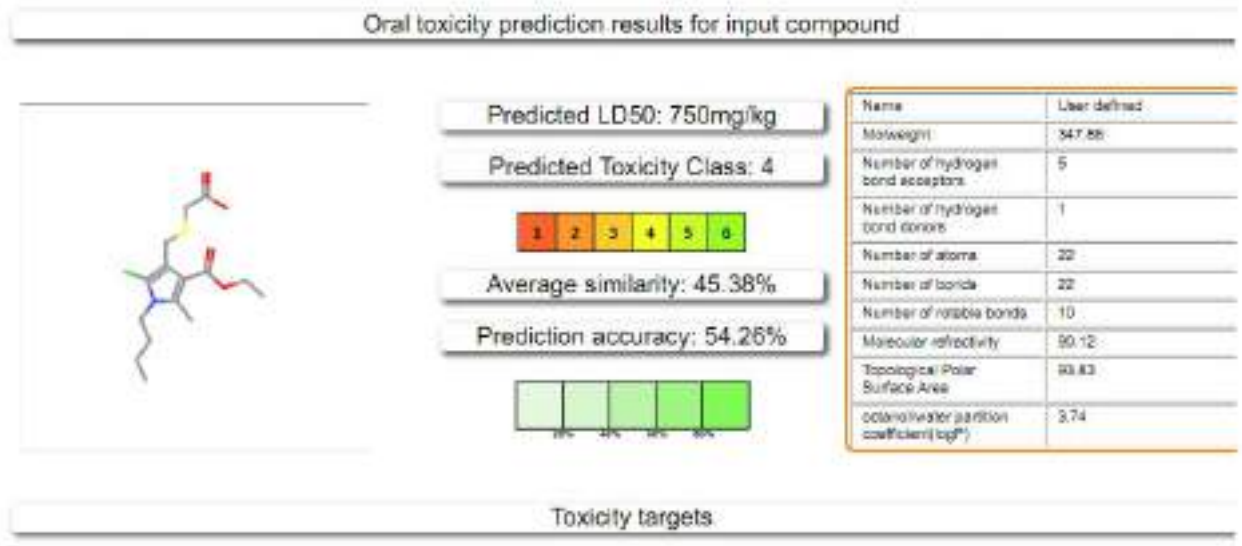
Додаток 5. Оцінка гострої токсичності (LD_{50}) і структурних дескрипторів потенційно біологічно активної сполуки 4a



Додаток 6. Оцінка гострої токсичності (LD_{50}) і структурних дескрипторів потенційно біологічно активної сполуки 4b



Додаток 7. Оцінка гострої токсичності (LD_{50}) і структурних дескрипторів потенційно біологічно активної сполуки 4c



Додаток 8. Оцінка гострої токсичності (LD_{50}) і структурних дескрипторів потенційно біологічно активної сполуки 4d