



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

5-Aminosalicilo rūgšties darinių, turinčių imidazol-2-tiono fragmentą, sintezė ir antibakterinio aktyvumo įvertinimas

Baigiamasis magistro projektas

Augustas Kučinskas

Projekto autorius

M. d. dr. Kazimieras Anusevičius

Vadovas

Kaunas, 2026



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

5-Aminosalicilo rūgšties darinių, turinčių imidazol-2-tiono fragmentą, sintezė ir antibakterinio aktyvumo įvertinimas

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Augustas Kučinskas

Projekto autorius

M. d. dr. Kazimieras Anusevičius

Vadovas

doc. dr. Vida Malinauskienė

Recenzentė

Kaunas, 2026



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Augustas Kučinskas

5-Aminosalicilo rūgšties darinių, turinčių imidazol-2-tiono fragmentą, sintezė ir antibakterinio aktyvumo įvertinimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdamas kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasis Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – KTU) ir Lietuvos sveikatos universiteto (toliau – LSMU) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei KTU ir LSMU akademinės etikos kodeksuose nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjęs;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal KTU ar LSMU galiojančią tvarką ir būsiu pašalintas iš KTU ar LSMU, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Augustas Kučinskas

Patvirtinta elektroniniu būdu

Kučinskas, Augustas. 5-Aminosalicilo rūgšties darinių, turinčių imidazol-2-tiono fragmentą, sintezė ir antibakterinio aktyvumo įvertinimas. Baigiamasis magistro projektas vadovas m. d. dr. Kazimieras Anusevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: 5-Aminosalicilo rūgštis, 2-naftilas, imidazol-2-tionas, antibakterinis.

Kaunas, 2026. 57 p.

Santrauka

Šiame darbe iš 5-aminosalicilo rūgšties susintetinta metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatai **4a,b** ir 2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazidas **5a**. Toliau atliktos metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatų *S*-alkilinimo reakcijos su įvairiais 2-bromacetofenonais ir etilchloracetatu.

Atliktos 2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazido **5a** hidrazidinės grupės ir *S*-alkilinimo reakcijos su etilchloracetatu, heksan-2,5-dionu ir etilchloracetatu, susidarant junginiui su pirolo fragmentu, bei kondensacijos reakcijos su įvairiais benzaldehidais susidarant hidrazonams. Hidrazido reakcijoje su pentan-2,5-dionu ir etilchloracetatu produkto su pirazolo fragmentu gauti nepavyko.

Su naujais junginiais buvo atlikti antibakteriniai tyrimai prieš *E. coli* ir *B. subtilis* bakterijas. Geriausiu antibakteriniu aktyvumu pasižymėjo junginiai **5a**, **6a**, **8a**, **9a**, **17a**. Su šiais junginiais buvo atlikti *in silico* ADMET savybių vertinimas siekiant išsiaiškinti teorinius junginių fizikinių-cheminių savybių, farmakokinetinio profilio, biologinio prieinamumo ir toksiškumo parametrus ir kompiuterinio modeliavimo tyrimas su *E. coli* DNR GyrB baltymu. Junginiai **6a**, **8a** ir **9a** demonstravo labiausiai subalansuotą bioprieinamumo profilį, o junginys **17a** pasižymėjo palankiausiu prognozuojamu toksikologiniu profiliu. Buvo atlikti kompiuterinio modeliavimo eksperimentai, siekiant iširti pasirinktų darinių prisijungimo afinitetus ir sąveikos būdus su tiksliniu PDB-1kzn baltymu.

Darbe susintetinta 28 nauji junginiai. Gautų junginių struktūra patvirtinta BMR, FTIR ir elementinės analizės metodais bei nustatyta junginių lydymosi temperatūra.

Kučinskas, Augustas. Synthesis and Antibacterial Evaluation of 5-Aminosalicylic Acid Derivatives Containing an Imidazole-2-thione Moiety. Master's Final Degree Project / supervisor dr. Kazimieras Amusevičius; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: 5-Aminosalicylic acid, 2-naphthyl, imidazole-2-thione, antibacterial.

Kaunas, 2026. 57 pages.

Summary

In this work, methyl-2-hydroxy-2-sulfanylidene-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-1-yl]benzoates **4a,b** and 2-hydroxy-5-[4-(naphthalen-2-yl)-2-sulfanylidene-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-1-yl]benzhydrazide **5a** were synthesized from 5-aminosalicylic acid. *S*-alkylation reactions of methyl-2-hydroxy-2-sulfanylidene-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-1-yl]benzoates **4a,b** with various 2-bromoacetophenones and ethyl chloroacetate were further performed.

Reactions of 2-hydroxy-5-[4-(naphthalen-2-yl)-2-sulfanylidene-2,3-dihydro-1*H*-imidazol-1-yl]benzhydrazide **5a** with ethyl chloroacetate, hexane-2,5-dione and ethyl chloroacetate were carried out to form a compound with a pyrrole fragment, as well as condensation reactions with various benzaldehydes to form hydrazones. The reaction of the hydrazide with pantane-2,5-dione and ethyl chloroacetate failed to yield a product with a pyrazole fragment.

Antibacterial tests were performed with newly synthesized compounds against *E. coli* and *B. subtilis* bacteria. Compounds **5a**, **6a**, **8a**, **9a** and **17a** showed the best antibacterial activity. The *in-silico* ADMET evaluation was performed on these compounds to evaluate their physicochemical, pharmacokinetic, bioavailability and toxicity theoretical parameters. Compounds **6a**, **8a**, and **9a** demonstrated the most balanced bioavailability profile, while compound **17a** exhibited the most favorable predicted toxicological profile. Molecular docking experiments were conducted to explore the binding affinities and interaction modalities of selected derivatives with the target PDB-1kzn protein.

28 new compounds were synthesized in the work. The structure of the obtained compounds was confirmed by NMR, FTIR and elemental analysis methods, and the melting point of the compounds was determined.

Turinys

Lentelių sąrašas	7
Paveikslų sąrašas	8
Santrumpų sąrašas	9
Įvadas.....	10
1. Literatūros apžvalga	11
1.1. Antibakterinio atsparumo mechanizmai.....	11
1.2. 5-Aminosalicilo rūgštis ir jos darinių biologinis aktyvumas.....	12
1.3. Naftaleno fragmentą turintys dariniai ir jų biologinis aktyvumas.....	15
1.4. Imidazol-2-tiono fragmentą turintys junginiai ir jų biologinis aktyvumas	18
1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas.....	20
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	22
2.1. Medžiagos.....	22
2.2. Tyrimų metodai	22
2.2.1. Biologiškai aktyviųjų junginių antibakterinio aktyvumo nustatymas agaru difuziniu metodu 34	
2.2.2. Junginių <i>in silico</i> ADMET savybių vertinimas	34
2.2.3. Junginių kompiuterinio modeliavimo tyrimas.....	34
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	36
3.1. Metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il]benzoatų ir 2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il]benzhidrazido sintezė	36
3.2. Metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il]benzoatų (4a,b) <i>S</i> -alkilinimo reakcijos su įvairiais 2-bromacetofenonais ir etilchloracetatu	38
3.3. 2-Hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il]benzhidrazido (5a) ciklizacijos, <i>S</i> -alkilinimo ir kondensacijos reakcijos	40
3.4. Antibakterinio aktyvumo įvertinimas.....	45
3.5. Skaičiavimo ir teoriniai tyrimai.....	46
3.5.1. Naujai susintetintų junginių ADMET įvertinimas	46
3.5.2. Junginių 5a, 6a, 8a, 9a, 17a kompiuterinio modeliavimo tyrimai	48
Rekomendacijos.....	51
Išvados	52
Literatūros sąrašas	53
Priedai.....	58
1 priedas. Junginių 3–21 ADMET parametrai	58

Lentelių sąrašas

3.1 lentelė. Junginio 14a reakcijos optimizacijos sąlygos	42
3.2 lentelė. Reakcijos su pentan-2,4-dionu ir etilchloracetatu sąlygos	45
3.3 lentelė. Junginių ADMET parametrai	47
3.4 lentelė. Junginių 5a, 6a, 8a, 9a, 17a surišimo energijų palyginimas su klorobiocino surišimo energija	49

Paveikslų sąrašas

1.1 pav. MRSA antibakterinio atsparumo mechanizmai (LIU, Y., 2025)	11
1.2 pav. Sulfasalazino struktūra	12
1.3 pav. 5-Aminosalicilo junginiai 2–6 , pasižymintys stipriu baktericidiniu aktyvumu prieš <i>S. aureus</i> , MRSA ir <i>E. coli</i>	13
1.4 pav. Cinko ir 5-aminosalicilo rūgšties kompleksas 7 pasižymėjęs geriausiu antibakteriniu aktyvumu	13
1.5 pav. DNR girazės struktūra (KAPALI, D., 2023).....	14
1.6 pav. Topoizomerazės IV struktūra (SUTORMIN, D., 2021).....	14
1.7 pav. GyrB inhibitoriai	14
1.8 pav. Disalicilo rūgšties dariniai 10h, 10i , pasižymintys antibakteriniu poveikiu ir slopinantys DNR girazę ir topoizomerazę IV	15
1.9 pav. Naftaleno struktūrą turintys vaistai	15
1.10 pav. Naftaleno darinys 15 , pasižymėjęs geriausiu antibakteriniu aktyvumu	16
1.11 pav. SOS atsako aktyvacijos modelis (LIMA-NORONHA, M., 2022).....	16
1.12 pav. Naftaleno fragmentą turintys junginiai 16a–d, 17a–d ir 18a,b , pasižymėję geriausiu antibakteriniu aktyvumu	17
1.13 pav. Sąveika tarp junginio 17c ir RecA baltymo (FADDA, A.A. et al., 2024)	17
1.14 pav. Imidazolo dariniai, kontroliuojantys grybelines infekcijas	18
1.15 pav. Imidazolo struktūros kliniškai naudojamuose vaistuose	18
1.1 schema. 2-[(4,5-dimetil-1-(arilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tio]-1-(aril)etanonų 36-75 sintezė	19
1.16 pav. 2-[(4,5-dimetil-1-(arilamino)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tio]-1-(aril)etanonai 48, 49, 72 , pasižymėję geriausiu antibakteriniu aktyvumu prieš gramteigiamas bakterijas	19
1.17 pav. Imidazol-2-tiono struktūra, pasižymėjusios antibakteriniu aktyvumu	20
1.18 pav. Imidazol-2-tiono darinių 79a-d sintezė	20
3.1 pav. Junginių 3a,b COCH ₂ ir NH grupių protonų singletai	36
3.1 schema. Imidazolidin-2-tionų 4a,b ir hidrazido 5a sintezė	37
3.2 pav. Junginių 4a,b OH ir NH grupių protonų singletai	37
3.3 pav. Junginio 5a hidrazido grupės NH ir NH ₂ protonų singletai	38
3.2 schema. Junginių 4a,b <i>S</i> -alkilavimo reakcijos su įvairiais 2-bromacetofenais ir etilchloracetatu	38
3.4 pav. Junginio 6a ¹ H BMR spektras	39
3.5 pav. Junginių 12a,b etilo fragmento ir SCH ₂ O grupės protonų signalai	40
3.3 schema. Junginio 5a ciklizacijos, <i>S</i> -alkilavimo ir kondensacijos reakcijos	41
3.6 pav. Junginio 13a struktūrą įrodantys ¹ H BMR spektro signalai.....	42
3.7 pav. Junginio 14a ¹ H BMR spektras	43
3.8 pav. Hidrazono 15a ¹ H BMR spektras	44
3.9 pav. Geriausią antibakterinį aktyvumą parodę junginiai prieš <i>E. coli</i> ir <i>B. Subtilis</i>	46
3.10 pav. Antibakterinis veikimas (A – <i>E. coli</i> , B – <i>B. subtilis</i> . 1 – junginys 5a ; 2 – junginys 6a ; 3 – junginys 8a ; 4 – junginys 9a ; 5 – junginys 17a) (STANKEVIČIENĖ, R.)	46
3.11 pav. „Swiss-ADME“ sudaryta aktyviausių darinių biologinio prieinamumo radaro diagrama	48
3.12 pav. CBN1 ir junginių 5a, 6a, 8a, 9a ir 17a sąveikos su baltymo kišenėje esančiomis aminorūgštimis	50

Santrumpų sąrašas

^{13}C BMR – anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas

^1H BMR – protonų ^1H branduolių magnetinis rezonansas

BMR – branduolių magnetinis rezonansas

d – dubletas

DMF – dimetilformamidas

DMSO – dimetilsulfoksidas

DMSO- d_6 – deuterintas dimetilsulfoksidas

J – protonų sukinio-sukinio sąveikos konstanta

k. t. – kambario temperatūra

kv – kvadrupletas

lit. – literatūra

lyd. t. – lydymosi temperatūra

m – multipletas

m. d. – milijoninės dalys

MRSA - meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus*

pH – vandenilio jonų rodiklis

t – tripletas

TLC – plonasluoksnė chromatografija

VRE – vankomicinui atsparūs enterokokai

Įvadas

Atsparumas antibakteriniams vaistams yra viena iš rimčiausių pasaulinės visuomenės sveikatos problemų dėl didelio sergamumo ir mirtingumo. Antibakterinio atsparumo paplitimas visame pasaulyje kelia nerimą: naujausi duomenys rodo, kad 2023 m. maždaug viena iš šešių laboratoriskai patvirtintų bakterinių infekcijų visame pasaulyje buvo atspari antibiotikams. Atsparumas antibiotikams ypač didelis besivystančiose šalyse ir nuo 2018 iki 2023 m. ir iš daugiau nei 40 % stebimų antibiotikų ir patogenų derinių atsparumas didėja vidutiniškai po 5–15 % per metus ^[1].

Norint kovoti su augančiu antibakteriniu atsparumu, reikia nuolat ieškoti naujų vaistinių preparatų, kurie galėtų įveikti antibiotikams atsparias bakterijas. 5-Aminosalicilo rūgštis yra gerai žinoma dėl savo priešuždegimino poveikio ir yra naudojama gydyti opiniam kolitui ir Krono ligai ^[2]. Jos junginiai taip pat gali pasižymėti priešvėžinėmis ir antibakterinėmis ^[3] savybėmis. Gausus mokslinės literatūros kiekis apie 5-aminosalicilo rūgšties darinius parodo, kad šių junginių moksliniai tyrimai yra aktualūs ir svarbūs.

Imidazolo žiedas yra daugelyje farmakologiškai aktyvių junginių ir patvirtintų vaistų, įskaitant alkilinantį provaistą dakarbaziną, tirozino kinazės inhibitorių ponatinibą ir DNR metilinančią medžiagą temozolomidą. Ypač susidomėjimo sulaukė imidazol-2-tionas dėl savo plataus veikimo spektro. Šias struktūras turintys junginiai taip pat pasižymi antibakterinėmis savybėmis ^[4] ir yra patrauklus fragmentas naujoviškų vaistų struktūrose.

Kauno technologijos universitete organinės chemijos katedroje vykdomų potencialiai biologiškai aktyvių molekulių sintezė ir platus 5-aminosalicilo rūgšties ir imidazol-2-tiono junginių biologinis spektras paskatino atlikti naujų 5-aminosalicilo rūgšties junginių, turinčių imidazol-2-tiono fragmentą, sintezę, ir kurie galėtų potencialiai būti naujų vaistų struktūrose.

Šio darbo tikslas – atlikti naujų 5-aminosalicilo rūgšties darinių, turinčių imidazol-2-tiono fragmentą, sintezę ir įvertinti jų antibakterinį aktyvumą.

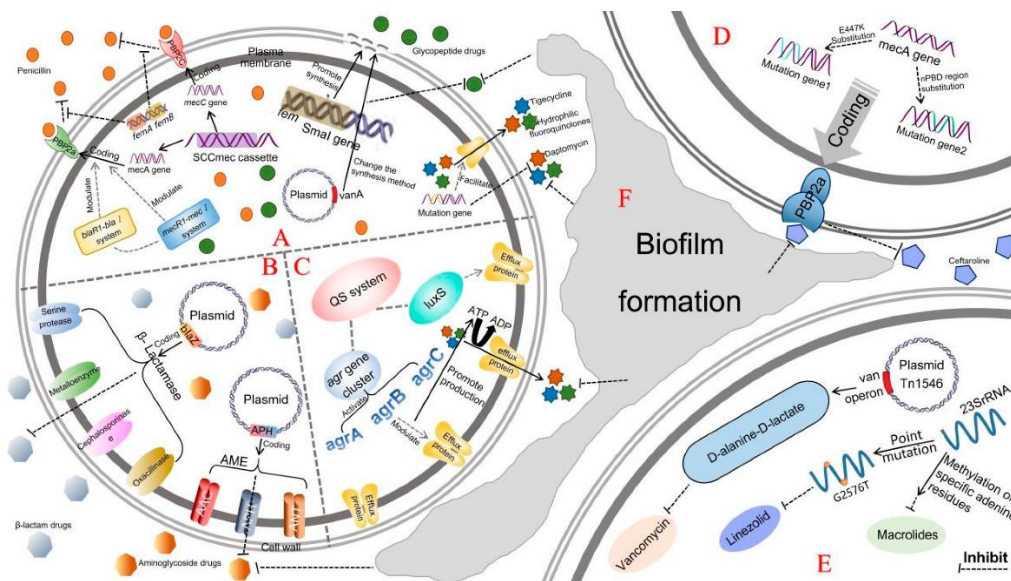
Darbo uždaviniai:

1. Susintetinti 5-aminosalicilo rūgšties darinius, turinčius imidazol-2-tiono fragmentą.
2. Ištirti susintetintų junginių funkcinių grupių reakingumą.
3. Atlikti naujai susintetintų junginių *in vitro* antibakterinį įvertinimą.
4. Atlikti naujų junginių struktūros ir aktyvumo ryšio analizę.
5. Atlikti didžiausią antibakterinį aktyvumą turinčių junginių *in silico* analizę.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Antibakterinio atsparumo mechanizmai

Meticilinui atsparios *Staphylococcus aureus* bakterijos (MRSA) ir vankomicinui atsparūs enterokokai (VRE) yra du pavyzdžiai, kaip bakterijų atsparumas sukelia rimtų problemų gydant infekcijas įprastiniais antibiotikais [5]. MRSA atsparumo vaistams mechanizmai yra sudėtingi ir įvairūs, apimantys daug aspektų, tokių kaip genų sukeltas atsparumas **A**, fermentų gamyba **B**, vaistų išstūmimo siurbliai **C**, genų mutacijų sukeltas atsparumas **D**, pakitimai taikinių vietose **E** ir bioplėvelės susidarymas **F** (žr. 1.1 pav.).



1.1 pav. MRSA antibakterinio atsparumo mechanizmai (LIU, Y., 2025)

Genų sukulto atsparumo atveju, mec genai (mecA/mecC) koduoja mažo afiniteto peniciliną surišančius baltymus (PBP2a/PBP2c), suteikiančius vidinį atsparumą visiems β-laktaminiams antibiotikams (pvz., meticilinui, penicilinui, cefalosporinams). Tuo pačiu metu fem genai stiprina ląstelės sienelės vientisumą reguliuodami peptidoglikanų biosintezę, sinergiškai sąveikaudami su plazmidėje įgytu vanA genu ir skatindami heteroatsparumą. Šis vanA koduojamas fermentas sintetina D-alanino-D-laktatą, kad modifikuotų ląstelės sienelės pirmtakus ir sukurtų glikopeptidų atsparumą. Svarbu tai, kad SCCmec chromosomų „atsparumo sala“ turi ir mecA, ir atsparumo daugeliui vaistų veiksmus, kurie horizontaliai perduodant genus skatina atsparumą β-laktamams, aminoglikozidams ir kitoms antibiotikų klasėms [6].

Plazmidės blaZ geno koduojamas β-laktamazes apima serino proteazės, metaloenzimai, cefalosporinai ir oksacilinazės. Šie fermentai inaktyvuoja β-laktaminus antibiotikus hidrolizuodami β-laktamo žiedą [7]. Panašiai veikia ir aminoglikozidus modifikuojantis fermentas AMF, kurį koduoja plazmidės APH genas, turintis acetiltransferazę, fosfotransferazę ir nukleozidų transferazę. AMF chemiškai modifikuoja aminoglikozidinius vaistus, kad sumažintų jų prisijungimą prie ribosomų [8].

Kvorumo jutimo sistema gali deaktyvuoti agrA-agrB-agrC operonus per agr geną, generuoti AI-2 per luxS kelią, kad sinergiškai sustiprintų agr signalą, o tada aktyvuoti išstūmimo siurbliai ATP arba protonų gradiento pagalba pumpuoja fluorokvinolonus, makrolidus, tetracikliną ir kitus vaistus iš ląstelės [9].

Pakeitimo mutacijos pagrindinėse mecA geno vietose (pvz., E447K) ar peniciliną surišančiame domene gali sukelti mutantinius genus, dėl kurių sumažėja koduojamo PBP2a baltymo afinitetas specifiniams β -laktaminiams antibiotikams, tokiems kaip ceftarolinas, ir atsiranda atsparumas vaistams [10].

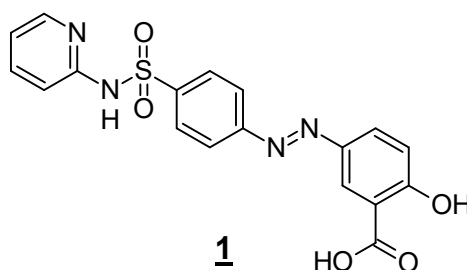
Tn1546 plazmidės pernešamas van operonas gali sintetinti D-Ala-D-Lac peptidoglikano pirmtaką, tokiu būdu slopindamas vankomicino prisijungimą, o mutacija G2576T 23S ribosominėje RNR silpnina linezolido afinitetą, o 23S rRNR specifinio adenino liekanos metilinimas taip pat sukelia atsparumą makrolidams [11].

Biomembranos būklė gali žymiai padidinti bakterijų toleranciją. mecA genas ir QS/agr sistema yra labai svarbūs biomembranos struktūrai ir atsparumui. Su juo susijusių genų mutacijos ir metilinimas 23S rRNR G2576T/A vietoje taip pat yra susijusios su atsparumu β -laktaminiams, makrolidiniams ir aminoglikozidiniams antibiotikams [12].

MRSA, kaip epidemiškai plintanti, greitai mutuojanči, daugeliui vaistų atspari bakterija kelia didelę grėsmę visuomenės sveikatai, todėl yra svarbu surasti veiksmingas priemones prieš MRSA. Šiuo metu nauji antibiotikai, tokie kaip linezolidas [13], ir pusiau sintetiniai vaistai, tokie kaip tigaciklinas [14], yra naudojami daugeliui vaistų atsparios *Staphylococcus aureus* infekcijos gydymui, o jų veiksmingumas klinikinėje praktikoje vis dar yra geras. Be to, įrodyta, kad antibiotikų derinimo strategijos, tokios kaip fuzido rūgšties derinys su doksiciklinu, cefchinomo derinys su enoksacinu ir kt. [15], taip pat žymiai sustiprina antibakterinį poveikį [16].

1.2. 5-Aminosalicilo rūgštis ir jos darinių biologinis aktyvumas

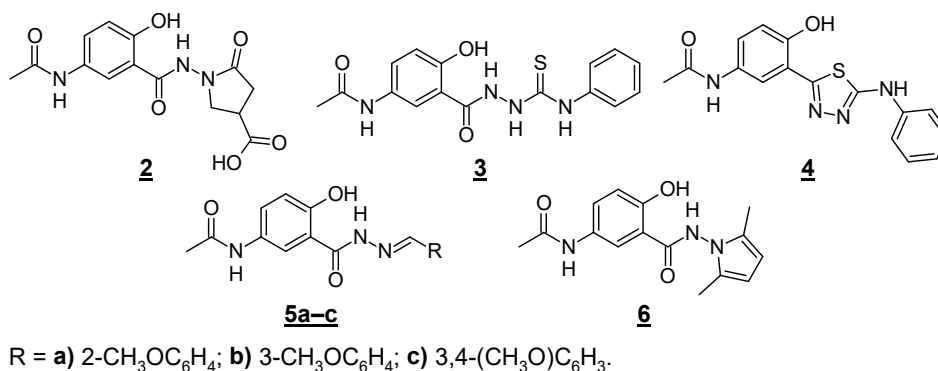
5-Aminosalicilo rūgštis, dar kitaip žinoma kaip mesalazinas, yra sintetinis NVNU, naudojamas uždegiminėms virškinamojo trakto ligoms gydyti. Ji slopina toksinį poveikį virškinimo traktui ir sumažina sisteminį šalutinį poveikį [17]. Ilgalaikio gydymo metu 5-aminosalicilo rūgštis veikia kaip profilaktinė priemonė nuo su kolitu susijusių vėžio formų [18]. Taip pat yra teigiama, kad 5-aminosalicilo rūgštis gali surišti reaktyviasias deguonies ir azoto formas [19]. Deja, tik nedidelė 5-aminosalicilo rūgšties dalis pasiekia storąją žarną, todėl reikalingas ilgalaikis gydymas, o pacientai patiria šalutinį poveikį, o kai kuriais atvejais reikalingos ir operacijos [20]. Kad išvengtų šių problemų, buvo sukurti kontroliuojamo atpalaidavimo 5-aminosalicilo rūgšties azodariniai, tokie kaip sulfasalazinas **1** (žr. 1.2 pav.), kad didžioji vaisto dalis pasiektų tikslinę vietą [21]. Ši rūgštis taip pat naudojama įvairioms kitoms ligoms gydyti dėl savo farmakologinio poveikio.



1.2 pav. Sulfasalazino struktūra

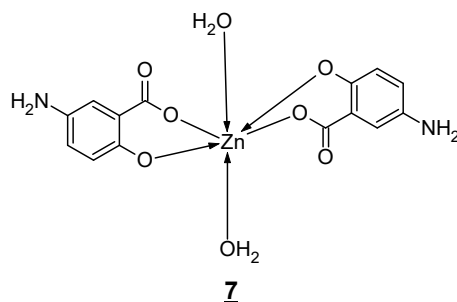
5-Aminosalicilo rūgšties dariniai gali pasižymėti ir antibakterinėmis savybėmis. Straipsnio [22] autoriai susintetino 5-aminosalicilo rūgšties darinius, turinčius įvairius penkianarių heterociklų

fragmentus, tokius kaip pirolas, pirazolas, pirolidinonas, oksadiazolas, tiadiazolas ir triazolas. Antibakterinio aktyvumo tyrimai parodė stipresnį aktyvumą prieš gramteigiamas bakterijas, tokias kaip *S. aureus* ir meticilinui atsparias *S. aureus* (MRSA), nei prieš gramneigiamas *E. coli* ir *S. Enteritidis* bakterijas. Būtent 5-aminosalicilo rūgšties dariniai, turintys pirolidinono **2**, tiosemikarbazido **3** ir 1,3,4-tiadiazolo **4** struktūras pasižymėjo stipriu baktericidiniu aktyvumu prieš *S. aureus* ir MRSA, o hidrazonai **5a–c**, pirolas **6** ir pirolidinonas **2** – prieš *E. coli* (žr. 1.3 pav.).



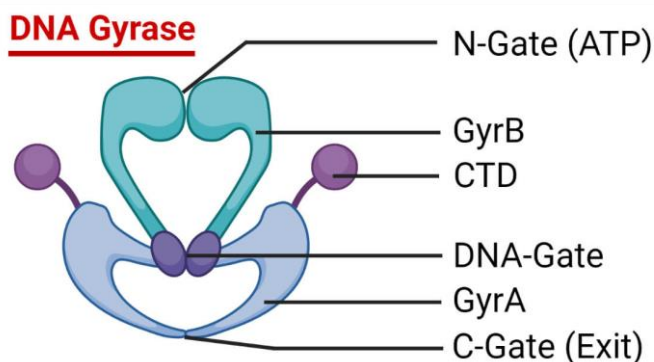
1.3 pav. 5-Aminosalicilo junginiai **2–6**, pasižymintys stipriu baktericidiniu aktyvumu prieš *S. aureus*, MRSA ir *E. coli*

Šiame tyrime ^[23] tirti nauji 5-aminosalicilo rūgšties metalų kompleksai su septyniais pereinamaisiais metalais: Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) ir Zn(II). Visi metalų kompleksai pasižymėjo žymiai geresniu antimikrobiniu aktyvumu tiek gramteigiamose, tiek gramneigiamose bakterijose, lyginant su laisva 5-aminosalicilo rūgštimi. Zn(II) kompleksas **7** (žr. 1.4 pav.) pasižymėjo didžiausiu antibakteriniu aktyvumu. Šis tyrimas demonstruoja sėkmingą naujų 5-aminosalicilo rūgšties metalų kompleksų, turinčių padidintą terapinį potencialą, sintezę.



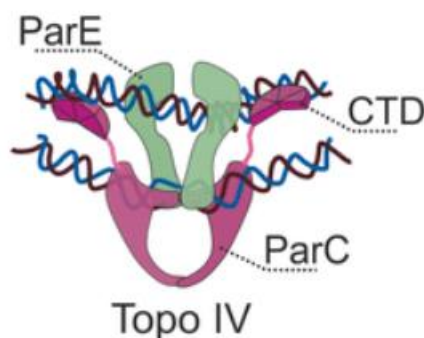
1.4 pav. Cinko ir 5-aminosalicilo rūgšties kompleksas **7** pasižymėjęs geriausiu antibakteriniu aktyvumu

DNR girazė yra gerai žinomas antibakterinių vaistų kūrimo taikiny, kuris suteikia galimybių kurti vaistus, kurie galėtų išvengti kai kurių esamų atsparumo mechanizmų. Ji katalizuoja DNR topologinius pokyčius replikacijos metu, dėl kurios atsiranda neigiamos superspiralės. Tai heterotetramerinis fermentas, sudarytas iš dviejų GyrA subvienetų, kurie dalyvauja DNR substrato skilime ir vėl prijungime, ir dviejų GyrB subvienetų, kurie, hidrolizuodami ATP, suteikia energijos GyrA superspiralizacijos reakcijai (žr. 1.5 pav.).



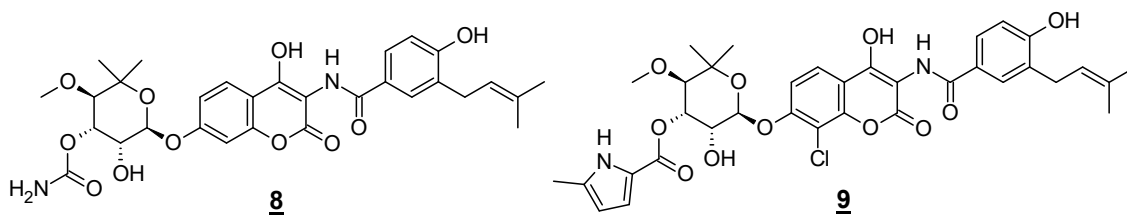
1.5 pav. DNR girazės struktūra (KAPALI, D., 2023)

Topoizomerazė IV, kuri dalyvauja dukterinės DNR išpynime po DNR replikacijos, yra struktūriškai panaši į DNR girazę (žr. 1.6 pav). Ji taip pat sudaryta iš dviejų ParC ir dviejų ParE subvienetų, kurie yra homologiški atitinkamai GyrA ir GyrB [24].



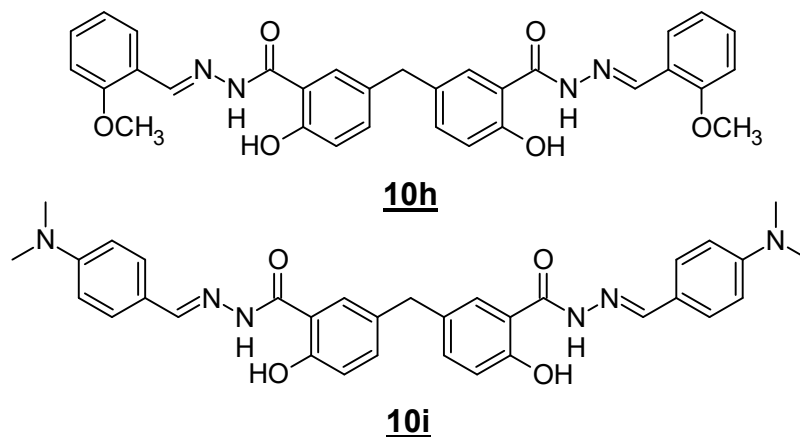
1.6 pav. Topoizomerazės IV struktūra (SUTORMIN, D., 2021)

DNR girazės ir topoizomerazės IV struktūrinis panašumas leidžia veikti abu fermentus daugumoje bakterijų, o tai prailgina atsaprumo atsiradimo laiką, todėl šie du fermentai tampa patraukliais taikiniai antibakterinių vaistų atradimui [25]. Fluorochinolonai šiuo metu yra vieninteliai kliniškai reikšmingi šių abiejų fermentų inhibitoriai. Jie jungiasi tarp GyrA subvienetų girazėje ir ParC subvienetų topoizomerazės IV fermente, taip stabilizuodami kovalentinius fermento ir DNR kompleksus ir sukeldami replikacijos ciklo nutraukimą bei ląstelės mirtį [26]. Nepaisant klinikinės ir komercinės fluorochinolonų sėkmės, jų naudojimas šiais laikais yra ribotas dėl kai kurių rimtų šalutinių poveikių ir ypač dėl atsparių fluorochinolonams bakterijų atsiradimo. ATPazės aktyvumas bakterijų DNR girazės GyrB/ParE subvienetuose vis dar išlieka nepakankamai farmakologiškai išnaudojamas kaip taikynys, nors jį veiksmingai veikia natūralūs aminokumarino produktai novobiocinas **8** ir chlorbiocinas **9** (žr. 1.7 pav.).



1.7 pav. GyrB inhibitoriai

Straipsnio ^[27] autoriai susintetino disalicilo rūgšties metileno/Šifo bazių hibridus, veikiančius kaip antibakteriniai agentai prieš DNR girazę ir topoizomerazę IV. Tyrimo rezultatai parodė, kad nauji junginiai pasižymi reikšmingu antibakteriniu aktyvumu prieš gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas. Tuo pačiu disalicilo rūgšties dariniai **10h** ir **10i** (žr. 1.8 pav.) parodė geresnį slopinamąjį poveikį DNR girazei ir topoizomerazei, nei jau žinomas antibakterinis preparatas novobiocinas.

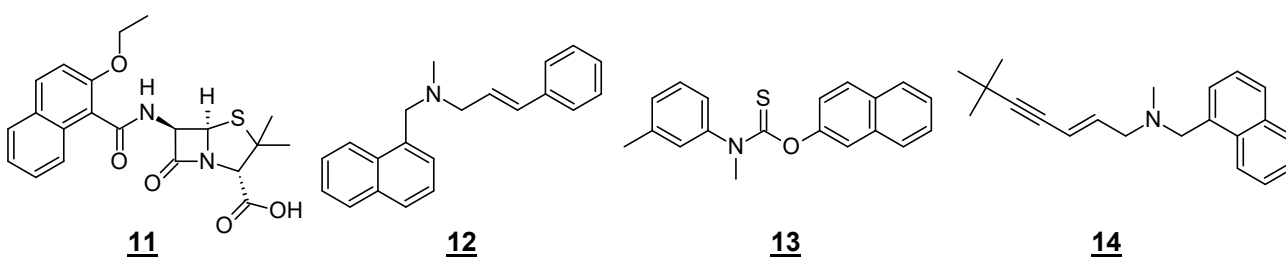


1.8 pav. Disalicilo rūgšties dariniai **10h**, **10i**, pasižymintys antibakteriniu poveikiu ir slopinantys DNR girazę ir topoizomerazę IV

Šie rezultatai rodo, kad **10h** ir **10i** junginiai turi potencialo tapti veiksmingomis dvigubų inhibitorių prieš *E. coli* DNR girazę ir topoizomerazę IV vaistinėmis medžiagomis.

1.3. Naftaleno fragmentą turintys dariniai ir jų biologinis aktyvumas

Yra vaistų kaip nafcilinas **11**, naftifinas **12**, tolnaftatas **13**, terbinafinas **14** (žr. 1.9 pav.), kurių sudėtyje yra naftaleno fragmentas. Naftaleno dariniai atlieka svarbų vaidmenį kontroliuojant mikrobines infekcijas, o jo randama augaluose, kerpinėse samanose, grybuose ir vabzdžiuose.

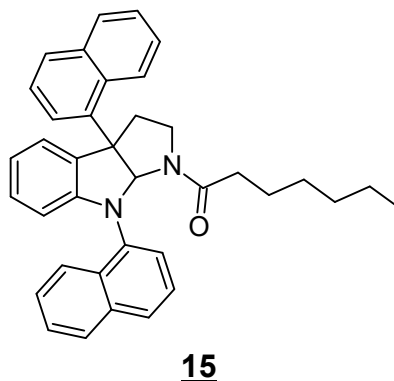


1.9 pav. Naftaleno struktūrą turintys vaistai

Naftaleno žiedas plačiai randamas biologiškai aktyviuose natūraliuose produktuose ir naftaleno fragmentą turintys junginiai gali pasižymėti priešuždegiminėmis ^[28], antibakterinėmis ^[29], antioksidacinėmis ^[30] ir priešgrybelinėmis ^[31] savybėmis.

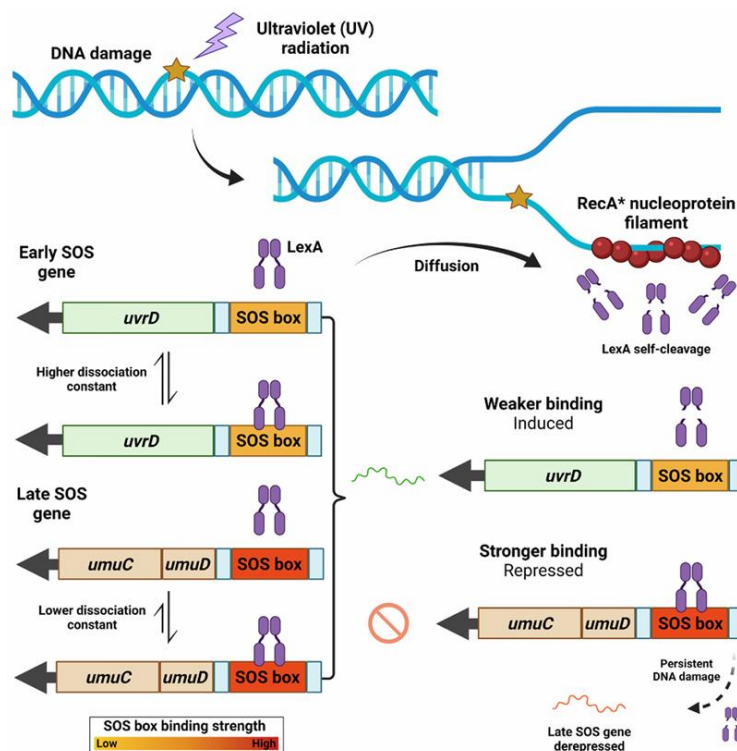
Straipsnyje ^[32] buvo susintetinti 19 naujų naftaleno darinių su chimonantino fragmentais ir įvertintas jų antibakterinis aktyvumas prieš *Cryptococcus neoformans*, *Escherichia coli*, *Shigella spp*, *Candida albicans*, *Salmonella spp*, ir *Staphylococcus aureus* bakterijas. Preliminarūs biologiniai tyrimai parodė, kad dauguma susintetintų junginių pasižymi reikšmingu antibakteriniu arba priešgrybeliniu

aktyvumu. Pažymėtina, kad junginys **15** pasižymėjo stipresniu aktyvumu prieš *Cryptococcus neoformans*, *Escherichia coli*, *Shigella spp* ir *Candida albicans*, nei teigiama kontrolė, o jo minimali slopinamoji koncentracija (MSK) buvo tokia pati – 3,53 μM (žr. 1.10 pav.).



1.10 pav. Naftaleno darinys **15**, pasižymėjęs geriausiu antibakteriniu aktyvumu

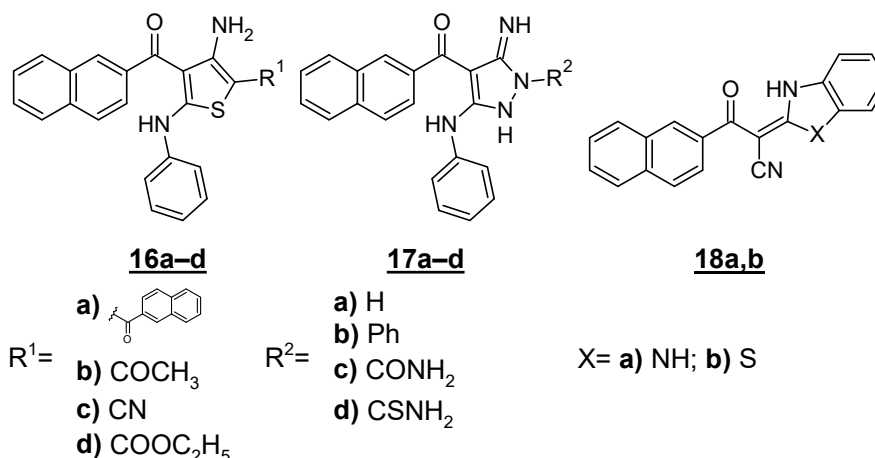
Bakterijų RecA baltymas yra pagrindinis nuo ATPazės priklausomos DNR pataisos, vadinamo SOS atsaku, reguliatorius. RecA reguliuoja SOS atsako inicijavimą bakterijose, sukeldamas autokatalizinę transkripcijos represoriaus LexA skilimą^[33] (žr. 11 pav.). Esant dideliame antibiotikų stresui, RecA hiperaktyvumas gali sukelti tam tikrų klaidingų pataisos mechanizmų nenormalią ekspresiją, taip atsirandant mutacijoms ir genomo nestabilumui, dėl ko gali atsirasti mutagenezės sukeltas bakterinis atsparumas^[34].



1.11 pav. SOS atsako aktyvacijos modelis (LIMA-NORONHA, M., 2022)

Straipsnyje^[35] buvo susintetinta 30 naujų naftaleno fragmentų turinčių junginių ir įvertintas jų antibakterinis aktyvumas prieš gramteigiamas *S. aureus* ir *B. subtilis* bei gramneigiamas *P.*

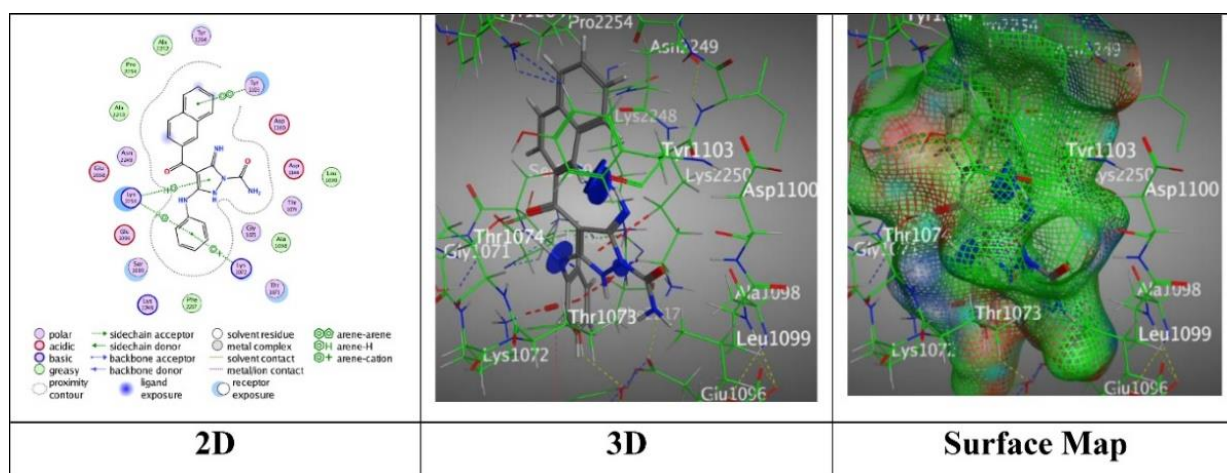
aeruginosa ir *E. coli* bakterijas. Geriausią antibakterinį aktyvumą parodė junginiai **16a–d**, **17a–d** ir **18a,b** (žr. 1.12 pav.).



1.12 pav. Naftaleno fragmentą turintys junginiai **16a–d**, **17a–d** ir **18a,b**, pasižymėję geriausiu antibakteriniu aktyvumu

Minėti junginiai parodė geresnį veiksmingumą prieš gramteigiamas bakterijas, lyginant su gramneigiamomis bakterijomis. Tai rodo, kad bakterijų ląstelės sienelės sudėtis turi įtakos junginių antimikrobiniam poveikiui. Tai įmanoma, nes bakterijos išgyvena tik nuo savo ląstelių sienelių, o kai kurie antibiotikai veikia sustabdydami specifinį peptidoglikano sintezės etapą ir tai sunaikina bakterijas. Gramteigiamų bakterijų storąją ląstelės sienelę sudaro keli peptidoglikano ir teichoinės rūgšties sluoksniai, o gramneigiamų bakterijų sienelę sudaro lipidinis dvisluoksnis iš lipopolisacharidų ir lipoproteinų. Kai kurie antibiotikai yra veiksmingi tik prieš gramteigiamas bakterijas ir neveiksmingi prieš gramneigiamas infekcijas; jautrumas antibiotikams gali skirtis priklausomai nuo šių ląstelės sienelės struktūros pokyčių [36].

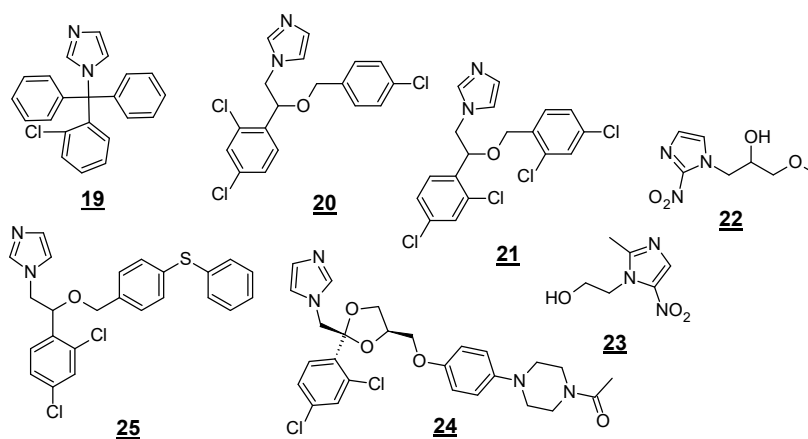
Taip pat susintetinti naftaleno dariniai buvo panaudoti bakteriniam RecA baltymo blokavimui, todėl buvo atliktas molekulinis dokas kelių junginių prisijungimo afinitetams ir sąveikos modeliams pavaizduoti, siekiant nustatyti jų medicininį potencialą. Buvo įrodyta, kad atstumas ir sąveikos tipas yra svarbiausi veiksniai, lemiantys naftaleno darinių prisijungimo afinitetą, o junginys **17c** turėjo didžiausią prisijungimo afinitetą ir plačiausią sąveikos profilį (žr. 1.13 pav.).



1.13 pav. Sąveika tarp junginio **17c** ir RecA baltymo (FADDA, A.A. et al., 2024)

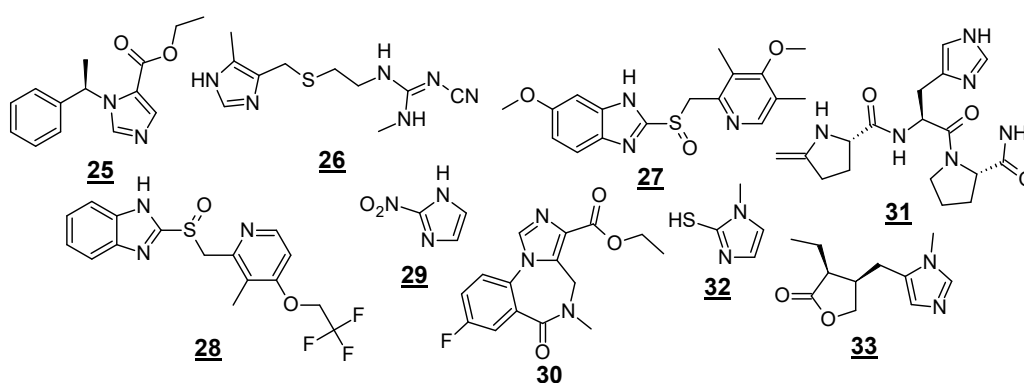
1.4. Imidazol-2-tiono fragmentą turintys junginiai ir jų biologinis aktyvumas

Imidazoliai plačiai taikomi medicininėje chemijoje kaip centrinis heterociklas biologiškai aktyviose mažose molekulėse, vaistuose, natūraliuose produktuose daugiausia dėl jų plataus biologinio ir farmakologinio aktyvumo spektro [37]. Jie turi didelę svarbą priešvėžinių, senėjimą stabdančių, antikoagulantų, priešušdegiminių, antimikrobinių, prieštuberkuliozinių, antidiabetinių, antimaliarinių, antivirusinių vaistų ir fermentų inhibitorių sintezėje [38], [39], [40]. Jie taip pat veikia kaip selektyvūs augalų augimo reguliatoriai, fungicidai, herbicidai ir terapiniai agentai [41]. Žinomi imidazolo dariniai, kaip klotrimazolas **19**, ekonazolas **20**, mikonazolas **21**, misonidazolas **22**, metranidazolas **23**, ketokonazolas **24** ir fentikonazolas **25** (žr. 1.14 pav.) kontroliuoja grybelines infekcijas blokuodami ergosterolio, kuris yra esminis grybelio ląstelės sienelės komponentas, biosintezę, dėl ko kaupiasi lanosterolis bei kai kurie kiti 14-metilsteroliai ir taip yra sutrikdomos ląstelės membranos funkcijos [42].



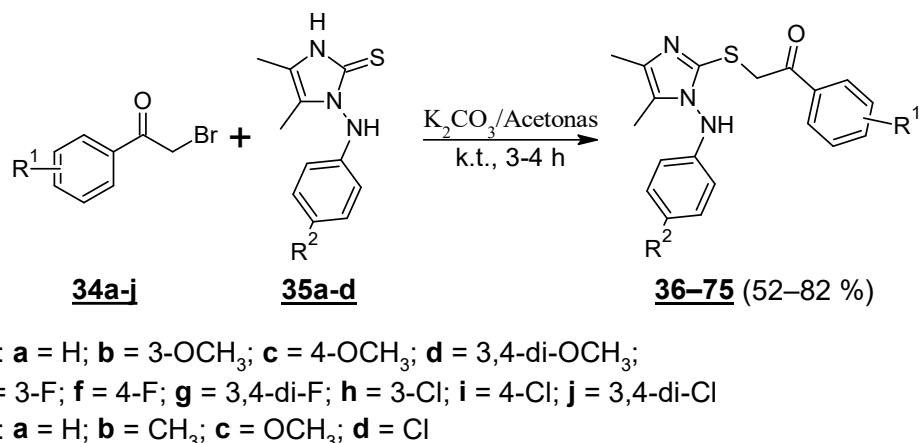
1.14 pav. Imidazolo dariniai, kontroliuojantys grybelines infekcijas

Imidazolo žiedas taip pat yra tokiose kliniškai naudojamose vaistų struktūrose, kaip etomidatas **25**, cimetidinas **26**, omeprazolis **27**, lansoprazolis **28**, azomicinas **29**, flumazenilis **30**, protirelinas **31**, metimazolas **32**, pilokarpinas **33** (žr. 1.15 pav.), veikdamas kaip farmakoforinė grupė arba pakaitas.



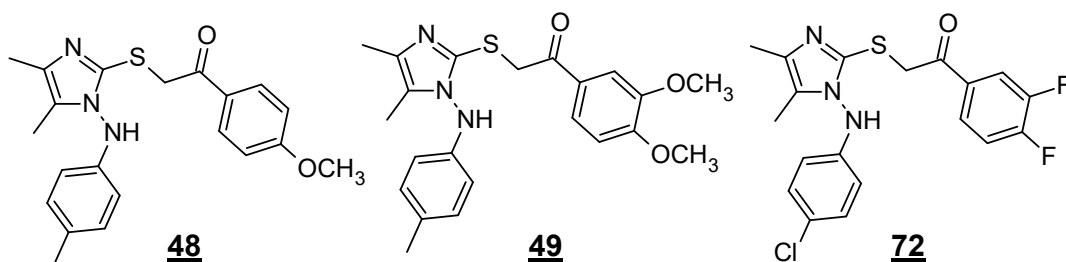
1.15 pav. Imidazolo struktūros kliniškai naudojamuose vaistuose

Straipsnio [43] autoriai susintetino naujus 2-[(4,5-dimetil-1-(arilamino)-1H-imidazol-2-il)tio]-1-(aril)etanonus **36–75** 4,5-dimetil-1-(arilamino)-1H-imidazol-2-tiolius **35a–d** veikiant įvairiais 2-bromacetofenonais **34a–j** (žr. 1.1 schema).



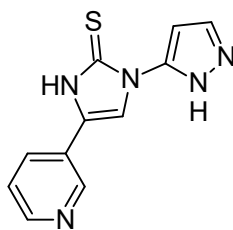
1.1 schema. 2-[(4,5-dimetil-1-(arilamino)-1*H*-imidazol-2-il)tio]-1-(aril)etanonų **36-75** sintezė

Buvo įvertintas naujų susintetintų imidazolo junginių **36-75** antimikrobinis aktyvumas *in vitro* prieš gramteigiamų bakterijų rūšis: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, ir gramneigiamas bakterijas: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ir tris candida rūšis: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Junginiai **48**, **49** ir **72** pasižymėjo geriausiu antibakteriniu aktyvumu labiau veikdami gramteigiamas bakterijas negu gramneigiamas bakterijas (žr. 1.16 pav.).



1.16 pav. 2-[(4,5-dimetil-1-(arilamino)-1*H*-imidazol-2-il)tio]-1-(aril)etanonai **48, 49, 72**, pasižymėję geriausiu antibakteriniu aktyvumu prieš gramteigiamas bakterijas

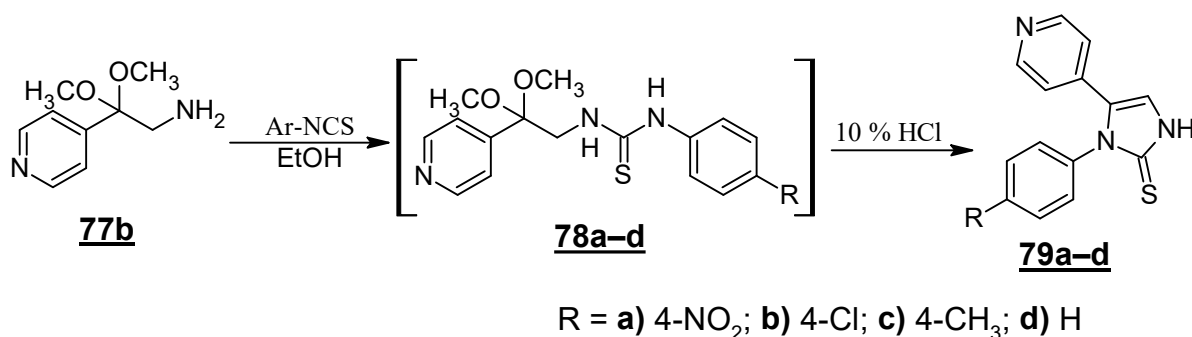
Šiame darbe ^[44] buvo susintetinti imidazol-2-onai ir imidazol-2-tionai iš kurių būtent pastarųjų junginių struktūra **76** (žr. 1.17 pav.) parodė geresnį antimikrobinį aktyvumą, nei imidazol-2-onų struktūros. Šis junginys pasižymėjo geriausiu antibakteriniu aktyvumu prieš *B. subtilis* ir geriausiu priešgrybeliniu aktyvumu prieš *C. albicans* ir *A. flavus* grybelius. Be to, lyginant analogišką imidazol-2-ono darinį su imidazol-2-tiono dariniu **76**, nustatyta, kad aktyvumas padidėjo beveik dvigubai, o tai gali būti siejama su tiokarbonilo grupe. Struktūros ir aktyvumo ryšys parodė, kad imidazol-2-tiono darinių susidarymas buvo efektyvesnis nei imidazol-2-ono darinių.



76

1.17 pav. Imidazol-2-tiono struktūra, pasižymėjusios antibakteriniu aktyvumu

Straipsnio ^[45] autoriai susintetino naujus imidazol-2-tiono darinius **79a-d** junginiui **77b** reaguojant su įvairiais izotiocianatais ir tarpinius junginius **78a-d** ciklizuojant 10 % HCl (žr. 1.18 pav.). Šie junginiai **79a-d** rodė aktyvumą prieš *S. aureus* bakterijas.



1.18 pav. Imidazol-2-tiono darinių **79a-d** sintezė

1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Literatūros apžvalgoje buvo aptarti antibakterinio atsparumo mechanizmai, 5-aminosalicilo rūgšties, naftaleno bei imidazol-2-tiono darinių sintezė ir antibakterinės savybės. Dėmesys skirtas tarptautinėms mokslo duomenų bazėms. Dauguma cituojamų straipsnių publikuoti per paskutinius 5 metus.

Meticilinui atsparios *Staphylococcus aureus* (MRSA) ir vankomicinui atsparūs enterokokai (VRE) yra pavojingos daugeliui antibiotikų atsparios bakterijos. MRSA atsparumą lemia keli mechanizmai: *mecA/mecC* genai, koduojantys pakitusius peniciliną surišančius baltymus, antibiotikus skaidantys fermentai, išstūmimo siurbliai, mutacijos taikinių vietose bei bioplėvelių formavimasis. Taip pat svarbus *vanA* genas, sukeliantis atsparumą glikopeptidams. Dėl šių mechanizmų MRSA tampa sunkiai gydoma bakterija, todėl naudojami naujesni antibiotikai, tokie kaip linezolidas ir tigaciklinas, arba ieškoma naujų antibakterinių preparatų. 5-Aminosalicilo rūgšties dariniai pasižymi antibakterinėmis savybėmis ir gali veikti įvairius bakterijų gyvybinius procesus. Nustatyta, kad kai kurie šių junginių dariniai slopina bakterijų augimą bei dauginimąsi, o disalicilo rūgšties dariniai gali inhibuoti DNR girazę ir topoizomerazę IV – fermentus, svarbius bakterinės DNR replikacijai ir transkripcijai. Dėl šių savybių 5-aminosalicilo rūgšties dariniai laikomi perspektyviais naujų antibakterinių medžiagų kūrimui. Naftaleno struktūrą turintys dariniai pasižymi antibakterinėmis savybėmis ir yra laikomi perspektyviais antimikrobinių junginių kandidatais. Tyrimai rodo, kad kai kurie šių junginių gali slopinti bakterijų augimą bei veikti atsparumo vystymosi mechanizmus.

Ypatingas dėmesys skiriamas RecA baltymui – svarbiam bakterijų DNR reparacijos ir SOS atsako reguliatoriui. RecA inhibicija gali sumažinti bakterijų gebėjimą taisyti DNR pažeidas bei slopinti atsparumo antibiotikams vystymąsi, todėl naftaleno dariniai laikomi perspektyviais kuriant naujus antibakterinius preparatus. Imidazol-2-tiono dariniai pasižymi reikšmingu antibakteriniu aktyvumu ir yra laikomi perspektyviais naujų antimikrobinių junginių kandidatais. Tyrimai rodo, kad šie junginiai gali slopinti bakterijų augimą, veikdami svarbius ląstelės procesus, susijusius su fermentų aktyvumu, ląstelės sienelės sinteze bei DNR funkcijomis. Dėl plataus biologinio aktyvumo ir galimybės modifikuoti jų struktūrą, imidazol-2-tiono dariniai sulaukia didelio dėmesio kuriant naujas priemones prieš antibiotikams atsparias bakterijas.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Medžiagos

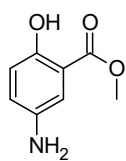
Medžiaga	Cheminė formulė	Gamintojas/pardavėjas	Grynumas
5-Aminosalicilo rūgštis	C ₇ H ₇ NO ₃	"Sigma-Aldrich"	98 %
Metanolis	CH ₄ O	"Sigma-Aldrich"	99 %
Sieros rūgštis	H ₂ SO ₄	"Sigma-Aldrich"	98 %
Hidrazino monohidratas	N ₂ H ₄ · H ₂ O	"Sigma-Aldrich"	97 %
2-Brom-1-(3,4-dimetoksifenil)etan-1-onas	C ₁₀ H ₁₁ BrO ₃	"Sigma-Aldrich"	97 %
2-Bromacetofenonas	C ₈ H ₇ BrO	"Sigma-Aldrich"	98 %
2-Brom-4'-hidroxiacetofenonas	C ₈ H ₇ BrO ₂	"Sigma-Aldrich"	97 %
2-Brom-4'-fluoracetofenonas	C ₈ H ₆ BrFO	"Sigma-Aldrich"	97 %
2-Brom-4'-chloracetofenonas	C ₈ H ₆ BrClO	"Sigma-Aldrich"	98 %
2-Brom-4'-nitroacetofenonas	C ₈ H ₆ BrNO ₃	"Sigma-Aldrich"	95 %
2,4'-dibromacetofenonas	C ₈ H ₆ Br ₂ O	"Sigma-Aldrich"	98 %
4-Brombenzaldehydas	C ₇ H ₅ BrO	"Sigma-Aldrich"	99 %
etilchloracetatas	C ₄ H ₇ ClO ₂	"Sigma-Aldrich"	98 %
Heksan-2,5-dionas	C ₆ H ₁₀ O ₂	"Sigma-Aldrich"	97 %
Natrio hidrokarbonatas	NaHCO ₃	"Sigma-Aldrich"	99 %
Natrio acetatas	CH ₃ COONa	"Sigma-Aldrich"	99 %
Kalio tiocianatas	KSCN	"Sigma-Aldrich"	99 %
2-Propanolis	C ₃ H ₈ O	"Sigma-Aldrich"	99 %
1,4-dioksanas	C ₄ H ₈ O ₂	"Sigma-Aldrich"	99 %
DMF	C ₃ H ₇ NO	"Sigma-Aldrich"	99 %
Acto rūgštis	C ₂ H ₄ O ₂	"Sigma-Aldrich"	99 %
Acetonas	C ₃ H ₆ O ₂	"Sigma-Aldrich"	99 %

2.2. Tyrimų metodai

Reakcijos eiga stebėta ir gautų produktų preliminarus grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos (TLC) būdu su *Merc Silica gel 60 F₂₅* aliuminio plokštelėmis, kurios ryškinamos ultravioletine šviesa ($\lambda = 254$ nm). Lydymosi temperatūros nustatytos atviruose kapiliaruose naudojant Mel-Temp lydymosi taško analizatorių. BMR spektrų užrašymui naudotas *Bruker Avance III* (¹H 400 MHz, ¹³C 101 MHz) spektrometras. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS), o tirpikliu kaip vidiniu ataskaitos tašku DMSO-*d*₆, $\delta = 2,50$ m. d. ¹H spektre ir $\delta = 39,5$ m. d. ¹³C spektre. Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). Duomenys buvo pateikti tokia tvarka: cheminis poslinkis, multiplietiškumas, integravimas, sukinio-sukinio sąveikos konstanta (Hz) ir cheminės grupės priskyrimas. FT-IR visiško atspindžio spektrai užrašyti Frontier spektrofotometru (Perkin Elmer, JAV). Nedidelis kiekis bandinio prispaustas prie deimanto kristalo plokštelės ir užrašytas spektras bangų srities intervale nuo 4000 iki 560 cm⁻¹. Skenavimų skaičius –

6, skiriamoji geba – 4 cm⁻¹. Duomenys apdoroti *Spectrum* programa. Elementinė analizė (C, H, N, S) atlikta *Exerter Analytical CE-440 Elemental* aparatu ir apskaičiuoti rezultatai buvo 0,3 % ribose.

Metil-5-amino-2-hidroksibenzoatas (2) (42753-75-3)

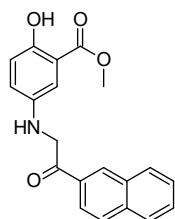


5-Amino-2-hidroksibenzenkarboksirūgštis (1) (22,97 g, 0,15 mol) ištirpinta 150 ml metanolyje ir į tirpalą įpilta sieros rūgštis (17,64 g, 0,18 mol, 9,8 ml), reakcijos mišinys virintas 20 val. Reakcijai pasibaigus, metanolis nudistiliuotas ir reakcijos mišinys praskiestas Na₂CO₃ tirpalu iki maždaug 8 pH. Susidarę kristalai filtruoti per Biuchnerio piltuvą. Metil-5-amino-2-hidroksibenzoatas (2) grynintas kristalizacijos metodu naudojant vandenį kaip tirpiklį. Išeiga: 18,05 g (72 %); lyd. t. sutampa su literatūroje rasta lyd. t. (97–99 °C) [46]

Metil 2-hidroksi-5-([-2-oksoetil]amino)benzoatų (3a,b) sintezė

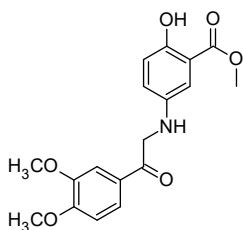
Metil 5-amino-2-hidroksibenzoato (2) (8,36 g, 0,05 mol), atitinkamo 2-bromacetofenono (0,05 mol), NaHCO₃ (0,15 mol) ir 60–70 ml 2-propanolio mišinys laikytas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys skiestas vandeniu ir iškritę kristalai filtruoti per Biuchnerio piltuvą. Metil-2-hidroksi-5-([-2-oksoetil]amino)benzoatai (3a,b) gryninti kristalizacijos metodu naudojant 2-propanolį kaip tirpiklį.

Metil-2-hidroksi-5-{[2-(naftalen-2-il)-2-oksoetil]amino}benzoatas (3a)



Geltonos spalvos kristalai. Išeiga: 14,59 g (87 %); lyd. t. 176–177 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,86 (s, 3H, CH₃O); 4,80 (s, 2H, COCH₂NH); 5,78 (s, 1H, NHCH₂); 6,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,57 – 7,75 (m, 2H, H_{Ar}); 7,93 – 8,09 (m, 3H, H_{Ar}); 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 8,82 (s, 1H, H_{Ar}); 9,87 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 50,49 (COCH₂NH); 52,31 (CH₃O); 110,82, 112,29, 117,84, 122,25, 123,48, 127,01, 127,73, 128,38, 128,75, 129,61, 129,75, 132,20, 132,42, 135,23, 141,19, 152,09 (C_{Ar}); 169,80 (COOCH₃); 196,72 (CH₂CO). IR: ν_{max} = 3373 (NH), 3222 (OH), 1670 (C=O) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₂₀H₁₇NO₄): C, 71,63 %; H, 5,11 %; N, 4,18 %. Nustatyta: C, 71,49 %; H, 4,98 %; N, 4,25 %.

Metil-5-{[2-(3,4-dimetoksifenil)-2-oksoetil]amino}-2-hidroksibenzoatas (3b)

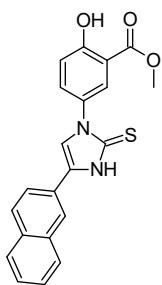


Išeiga: 15,02 g (87 %); lyd.t. 144–145 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,84 (s, 3H, CH₃O); 3,86 (s, 6H, 2CH₃O); 4,60 (s, 2H, COCH₂NH); 5,68 (s, 1H, NHCH₂); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,51 (s, 1H, H_{Ar}); 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{Ar}); 9,84 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 49,98 (COCH₂NH); 52,32 (CH₃O); 55,60, 55,80 (CH₃O); 110,18, 110,86, 110,96, 112,28, 117,79, 122,14, 122,56, 128,01, 141,27, 148,66, 152,00, 153,35 (C_{Ar}); 169,79 (COOCH₃); 195,16 (CH₂CO). IR: ν_{max} = 3376 (NH), 3173 (OH), 1669 (C=O), 1505, 1443 (OCH₃) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₁₈H₁₉NO₆): C, 62,60 %; H, 5,55 %; N, 4,06 %. Nustatyta: C, 62,49 %; H, 5,38 %; N, 3,95 %.

Metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatų (4a,b) sintezė

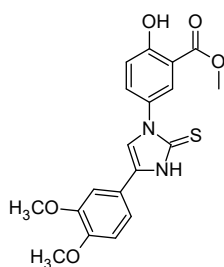
Atitinkamo metil-2-hidroksi-5-([-2-oksoetil]amino)benzoato (**3a,b**) (0,05 mol), KSCN (7,29 g, 0,075 mol) ir 100 ml acto rūgšties mišinys laikytas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys skiestas vandeniu ir iškritę kristalai filtruoti per Biuchnerio piltuvą ir praplauti eteriu. Metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatai (**4a,b**) gryninti kristalizacijos metodu naudojant 2-propanolio ir 1,4-dioksano mišinį kaip tirpiklį.

Metil-2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatas (4a)



Gelsvos spalvos kristalai. Išeiga: 15,06 g (80 %); lyd.t. 220–221 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,92 (s, 3H, CH₃O); 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,47 – 7,60 (m, 2H, H_{Ar}); 7,79 – 7,99 (m, 5H, H_{Ar}); 8,02 (s, 1H, H_{Ar}); 8,08 (s, 1H, H_{Ar}); 8,35 (s, 1H, H_{Ar}); 10,67 (s, 1H, OH); 13,11 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 52,68 (CH₃O); 113,38, 116,79, 117,81, 122,34, 122,64, 125,13, 126,32, 126,89, 127,47, 127,73, 127,84, 128,23, 128,53, 129,30, 132,28, 133,00, 133,21, 159,03, 163,05 (C_{Ar} + C_{imid}); 168,18 (COOCH₃). IR: ν_{max} = 3119 (NH), 3048 (OH), 1676 (C=O) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₂₁H₁₆N₂O₃S): C, 67,00 %; H, 4,28 %; N, 7,44 %; S, 8,52 %. Nustatyta: C, 67,26 %; H, 4,24 %; N, 7,26 %; S, 8,39 %.

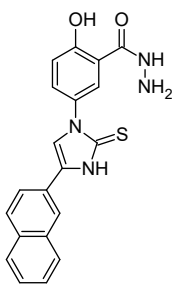
Metil-5-[5-(3,4-dimetoksifenil)-2-tiokso-1*H*-imidazol-3-il]-2-hidroksibenzoatas (4b)



Išeiga: 15,46 g (80 %); lyd.t. 209–210 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,79 (d, *J* = 13,9 Hz, 6H, 2CH₃O); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,38 (s, 1H, H_{Ar}); 7,75–7,85 (m, 2H, H_{Ar}); 8,04 (s, 1H, H_{Ar}); 10,64 (s, 1H, OH); 12,86 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 52,68 (CH₃O); 55,56, 55,63 (CH₃O); 108,14, 112,02, 113,30, 114,84, 116,66, 117,77, 120,43, 127,29, 128,50, 129,40, 133,15, 148,53, 149,00, 158,94, 162,14 (C_{Ar} + C_{imid}); 168,20 (COOCH₃). IR: ν_{max} = 3119 (NH), 3048 (OH), 1676 (C=O), 1493, 1438 (OCH₃) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₁₉H₁₈N₂O₅S): C, 59,06 %; H, 4,70 %; N, 7,25 %; S, 8,30 %. Nustatyta: C, 58,98 %; H, 4,58 %; N, 7,10 %; S, 8,19 %.

2-Hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazido (5a) sintezė

Metil-2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoato (**4a**) (15,42 g, 0,041 mol) hidrazino monohidrato (6,15 g, 0,123 mol) ir 180 ml 1,4-dioksano mišinys virtas 24 val. Reakcijai pasibaigus mišinys praskiestas 2-propanoliu ir susidarę kristalai nufiltruoti Biuchnerio piltuvu.

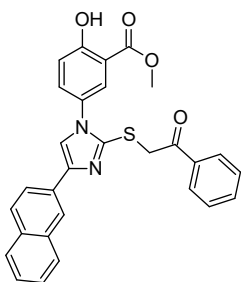


Baltos spalvos kristalai. Išeiga: 13,12 g (85 %); lyd.t. 311–312 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 4,83 (s, 2H, NHNH₂); 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,46 – 7,61 (m, 2H, H_{Ar}); 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,88 – 8,00 (m, 3H, H_{Ar}); 8,07 (s, 1H, H_{Ar}); 8,35 (s, 1H, H_{Ar}); 10,12 (s, 1H, OH); 12,62 (s, 1H, CONH); 13,09 (s, 1H, NH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 116,98, 117,38, 122,32, 122,57, 125,09, 125,16, 126,36, 126,93, 127,76, 127,86, 128,13, 128,60, 128,95, 131,31, 132,29, 133,03, 158,79, 163,15 (C_{Ar} + C_{imid}); 166,88 (CONHNH₂). **IR:** ν_{max} = 3310 (NH), 3181 (NH₂), 3099 (OH) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₀H₁₆N₄O₂S): C, 63,81 %; H, 4,28 %; N, 14,88 %; S, 8,52 %. Nustatyta: C, 63,69 %; H, 4,10 %; N, 14,86 %; S, 8,40 %.

Bendra metil-2-hidroksi-5-[4-(2-naftil)-2-fenacilsulfanilimidazol-1-il]benzoatų (6a–11a) sintezė

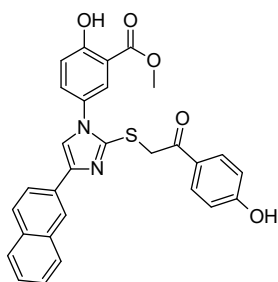
Metil-2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatas (**4a**) (0,188–0,264 g, 0,5–0,7 mmol), atitinkamo 2-bromacetofenono (0,52–0,75 mmol) ir 20 ml acetono mišinys laikytas kambario temperatūroje 2 val. Iškritę druskos kristalai nufiltruoti Biuchnerio piltuvu ir ištirpinti metanolyje. Po to įdėta 2–3 kartai CH₃COONa perteklius, kad druską paversti laisva baze. Po kelių minučių mišinys lėtai praskiestas vandeniu. Susidarę kristalai nufiltruoti, praplauti vandeniu ir gryninti kristalizacijos metodu naudojant 2-propanolį kaip tirpiklį.

Metil-2-hidroksi-5-[4-(2-naftil)-2-fenacilsulfanilimidazol-1-il]benzoatas (6a)



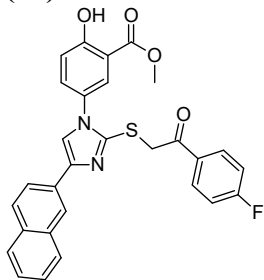
Išeiga: 0,356 g (88 %); lyd.t. 138–139 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 3,92 (s, 3H, CH₃O); 4,79 (s, 2H, SCH₂CO); 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,38 – 7,51 (m, 2H, H_{Ar}); 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,64 – 7,77 (m, 3H, H_{Ar}); 7,85 (m, 4H, H_{Ar}); 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H_{Ar}); 8,11 (s, 2H, H_{Ar}); 10,71 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 39,99 (SCH₂CO); 52,71 (CH₃O); 114,11, 118,60, 120,09, 121,91, 123,27, 125,45, 126,33, 126,80, 127,62, 127,65, 127,98, 128,10, 128,49, 128,72, 130,97, 132,10, 132,41, 133,22, 133,49, 135,87, 140,96, 141,55, 159,39 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,81 (COOCH₃); 194,27 (CH₂CO). **IR:** ν_{max} = 3198 (OH), 1682 (C=O), 1206 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₉H₂₂N₂O₄S): C, 70,43 %; H, 4,48 %; N, 5,66 %; S, 6,48 %. Nustatyta: C, 70,21 %; H, 4,18 %; N, 5,96 %; S, 6,36 %.

Metil-2-hidroksi-5-[2-[2-(4-hidroksifenil)-2-oksoetil]sulfanil-4-(2-naftil)imidazol-1-il]benzoatas (7a)



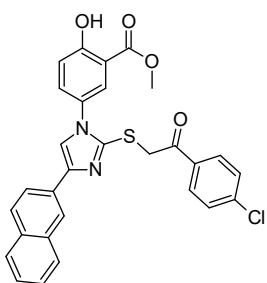
Baltos spalvos kristalai, išeiga: 0,380 g (92 %); lyd.t. 220–221 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 3,92 (s, 3H, CH₃O); 4,70 (s, 2H, SCH₂CO); 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,40 – 7,52 (m, 2H, H_{Ar}); 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,76 – 7,99 (m, 7H, H_{Ar}); 8,10 (s, 1H, H_{Ar}); 8,17 (s, 1H, H_{Ar}); 10,51 (s, 1H, OH); 10,72 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 39,84 (SCH₂CO); 52,72 (CH₃O); 114,03, 115,29, 118,56, 120,07, 122,00, 123,34, 125,47, 126,33, 126,86, 127,29, 127,63, 127,73, 128,00, 128,17, 131,03, 131,18, 132,12, 132,51, 133,29, 140,99, 141,71, 159,44, 162,49 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,89 (COOCH₃); 192,28 (CH₂CO). **IR:** ν_{max} = 3162 (OH), 1692 (C=O), 1654 (C=O), 1206 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₉H₂₂N₂O₅S): C, 68,22 %; H, 4,34 %; N, 5,49 %; S, 6,28 %. Nustatyta: C, 67,96 %; H, 4,05 %; N, 5,78 %; S, 6,38 %.

Metil-5-[2-[2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil]sulfanil-4-(2-naftil)imidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (8a)



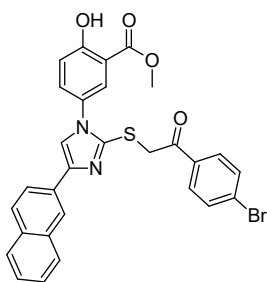
Išeiža: 0,225 g (76 %); lyd.t. 178–179 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 3,92 (s, 3H, CH₃O); 4,75 (s, 2H, SCH₂CO); 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,33 – 7,53 (m, 4H, H_{Ar}); 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,79 – 7,89 (m, 4H, H_{Ar}); 8,05 – 8,19 (m, 4H, H_{Ar}); 10,71 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 39,88 (SCH₂CO); 52,72 (CH₃O); 114,07, 115,62, 115,84, 118,58, 120,14, 121,90, 123,27, 125,47, 126,34, 126,79, 127,60, 127,65, 127,99, 128,08, 130,96, 131,51, 131,60, 132,11, 132,43, 132,58, 132,61, 133,22, 140,98, 141,41, 159,39 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,81 (COOCH₃); 192,95 (CH₂CO). **IR:** ν_{max} = 3139 (OH), 1682 (C=O), 1210 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₉H₂₁FN₂O₄S): C, 67,96 %; H, 4,13 %; N, 5,47 %; S, 6,25 %. Nustatyta: C, 67,99 %; H, 3,85 %; N, 5,75 %; S, 6,33 %.

Metil-5-[2-[2-(4-chlorfenil)-2-oksoetil]sulfanil-4-(2-naftil)imidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (9a)



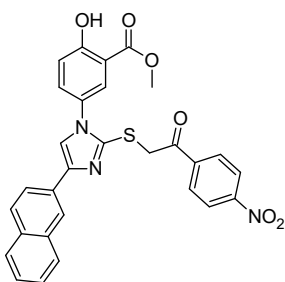
Baltos spalvos kristalai, išeiža: g (88 %); lyd.t. 182–183 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 3,92 (s, 3H, CH₃O); 4,74 (s, 2H, SCH₂CO); 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,39 – 7,52 (m, 2H, H_{Ar}); 7,60 – 7,75 (m, 4H, H_{Ar}); 7,78 – 7,90 (m, 4H, H_{Ar}); 8,07 (dd, *J* = 14,7, 22,6 Hz, 4H, H_{Ar}); 10,71 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 39,52 (SCH₂CO); 52,73 (CH₃O); 114,10, 118,60, 120,14, 121,88, 123,24, 125,48, 126,33, 126,74, 127,63, 127,97, 128,06, 128,83, 130,43, 130,92, 132,09, 132,37, 133,19, 134,62, 138,44, 140,95, 141,40, 159,38 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,78 (COOCH₃); 193,46 (CH₂CO). **IR:** ν_{max} = 3138 (OH), 1681 (C=O), 1215 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₉H₂₁ClN₂O₄S): C, 65,84 %; H, 4,00 %; N, 5,30 %; S, 6,06 %. Nustatyta: C, 64,81 %; H, 3,56 %; N, 5,76 %; S, 3,04 %.

Metil-5-[2-[2-(4-bromfenil)-2-oksoetil]sulfanil-4-(2-naftil)imidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (10a)



Išeiža: 0,238 g (73 %); lyd.t. 189–190 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 3,92 (s, 3H, CH₃O); 4,73 (s, 2H, SCH₂CO); 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,40 – 7,52 (m, 2H, H_{Ar}); 7,69 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,75 – 7,89 (m, 6H, H_{Ar}); 7,99 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H_{Ar}); 8,10 (s, 1H, H_{Ar}); 10,71 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 39,52 (SCH₂CO); 52,74 (CH₃O); 114,12, 118,62, 120,13, 121,88, 123,23, 125,48, 126,33, 126,73, 127,66, 127,97, 128,06, 130,53, 130,91, 131,79, 132,08, 132,35, 133,18, 134,97, 140,93, 141,43, 159,37 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,78 (COOCH₃); 193,69 (CH₂CO). **IR:** ν_{max} = 3138 (OH), 1682 (C=O), 1216 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₉H₂₁BrN₂O₄S): C, 60,74 %; H, 3,69 %; N, 4,89 %; S, 5,59 %. Nustatyta: C, 60,93 %; H, 3,62 %; N, 5,04 %; S, 5,89 %.

Metil-2-hidroksi-5-[4-(2-naftil)-2-[2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil]sulfanilimidazol-1-il]benzoatas (11a)

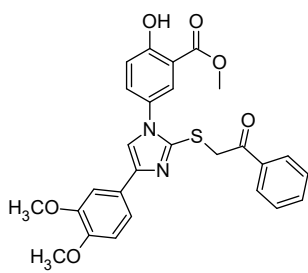


Geltonos spalvos kristalai, išeiga: 0,398 g (92 %); lyd.t. 195–196 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,92 (s, 3H, CH₃O); 4,78 (s, 2H, SCH₂CO); 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,44 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,76 – 7,89 (m, 4H, H_{Ar}); 8,02 (s, 1H, H_{Ar}); 8,12 (s, 1H, H_{Ar}); 8,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 8,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}); 10,69 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 40,07 (SCH₂CO); 52,72 (CH₃O); 114,09, 118,60, 120,23, 121,87, 123,23, 123,75, 125,51, 126,32, 126,74, 127,54, 127,65, 128,00, 129,92, 130,88, 132,10, 132,37, 133,16, 140,58, 141,01, 141,08, 149,93, 159,36 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,75 (COOCH₃); 193,74 (CH₂CO). IR: ν_{max} = 3356 (OH), 1680 (C=O), 1523, 1344 (NO₂), 1219 (C-O) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₂₉H₂₁N₃O₆S): C, 64,56 %; H, 3,92 %; N, 7,79 %; S, 5,94 %. Nustatyta: C, 64,35 %; H, 3,78 %; N, 8,07 %; S, 5,92 %.

Bendra metil-5-[4-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenacilsulfanilimidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatų (6b–11b) sintezė

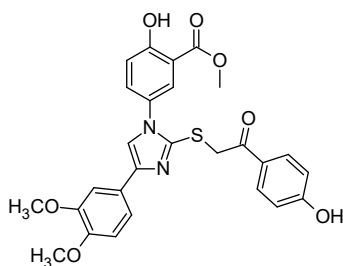
Metil-5-[5-(3,4-dimetoksifenil)-2-tiokso-1*H*-imidazol-3-il]-2-hidroksibenzoatas (4b) (0,27 g, 0,7 mmol), atitinkamo 2-bromacetofenono (0,75 mmol) ir 20 ml acetono mišinys laikytas kambario temperatūroje 2 val. Iškritę druskos kristalai nufiltruoti Büchnerio piltuvu ir ištirpinti metanolyje. Po to įdėta 2–3 kartai CH₃COONa perteklius, kad druską paversti laisva baze. Po kelių minučių mišinys lėtai praskiestas vandeniu. Susidarę kristalai nufiltruoti, praplauti vandeniu ir gryninti kristalizacijos metodu naudojant 2-propanolį kaip tirpiklį.

Metil-5-[4-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenacilsulfanilimidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (6b)



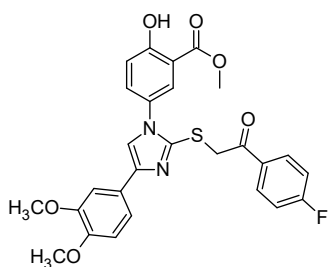
Išeiga: 0,291 g (82 %); lyd.t. 86–87 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,63 (s, 3H, CH₃O); 3,73 (s, 3H, CH₃O); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 4,71 (s, 2H, SCH₂CO); 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,22 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,52 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,66 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,78 (s, 1H, H_{Ar}); 7,89 (s, 1H, H_{Ar}); 8,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 10,68 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 40,15 (SCH₂CO); 52,71 (CH₃O); 55,25, 55,48 (CH₃O); 108,09, 111,83, 114,03, 116,50, 118,54, 126,49, 126,69, 128,22, 128,39, 128,69, 132,40, 133,43, 135,69, 140,50, 141,19, 147,79, 148,74, 159,27 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,83 (COOCH₃); 193,98 (CH₂CO). IR: ν_{max} = 3132 (OH), 1677 (C=O), 1491, 1440 (OCH₃), 1205 (C-O) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₂₇H₂₄N₂O₆S): C, 64,01 %; H, 4,79 %; N, 5,55 %; S, 6,35 %. Nustatyta: C, 63,71 %; H, 4,72 %; N, 5,51 %; S, 6,14 %.

Metil-5-[4-(3,4-dimetoksifenil)-2-[2-(4-hidroksifenil)-2-oksoetil]sulfanilimidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (7b)



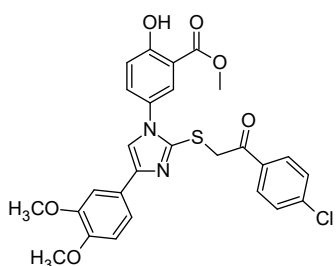
Išeiąa: 0,366 g (82 %); lyd.t. 125–126 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 3,68 (s, 3H, CH₃O); 3,74 (s, 3H, CH₃O); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 4,61 (s, 2H, SCH₂CO); 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,77 (s, 1H, H_{Ar}); 7,87 (d, *J* = 11,3 Hz, 3H, H_{Ar}); 10,45 (s, 1H, OH); 10,68 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 39,94 (SCH₂CO); 52,72 (CH₃O); 55,28, 55,49 (CH₃O); 108,16, 111,86, 114,02, 115,23, 116,56, 118,49, 118,56, 126,55, 126,77, 127,14, 128,28, 131,06, 132,50, 140,64, 141,19, 147,81, 148,77, 159,28, 162,41 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,86 (COOCH₃); 192,04 (CH₂CO). **IR:** ν_{\max} = 3443 (OH), 1677 (C=O), 1495, 1443 (OCH₃), 1214 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₇H₂₄N₂O₇S): C, 62,30 %; H, 4,65 %; N, 5,38 %; S, 6,16 %. Nustatyta: C, 62,07 %; H, 4,40 %; N, 5,12 %; S, 6,23 %.

Metil-5-[4-(3,4-dimetoksifenil)-2-[2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil]sulfanilimidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (8b)



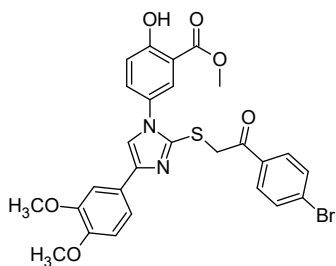
Išeiąa: 0,283 g (77 %); lyd.t. 145–146 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 3,66 (s, 3H, CH₃O); 3,74 (s, 3H, CH₃O); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 4,67 (s, 2H, SCH₂CO); 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,21 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,35 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,90 (s, 1H, H_{Ar}); 8,08 (dd, *J* = 7,7, 6,0 Hz, 2H, H_{Ar}); 10,67 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 40,10 (SCH₂CO); 52,71 (CH₃O); 55,24, 55,48 (CH₃O); 108,14, 111,84, 114,01, 115,58, 115,80, 116,54, 118,51, 118,62, 126,46, 126,70, 128,19, 131,41, 131,51, 132,43, 140,33, 141,21, 147,82, 148,74, 159,26, 163,90, 166,40 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,81 (COOCH₃); 192,68 (CH₂CO). **IR:** ν_{\max} = 3074 (OH), 1679 (C=O), 1492, 1441 (OCH₃), 1205 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₇H₂₃FN₂O₆S): C, 62,06 %; H, 4,44 %; N, 5,36 %; S, 6,14 %. Nustatyta: C, 61,78 %; H, 4,22 %; N, 5,63 %; S, 6,22 %.

Metil-5-[2-[2-(4-chlorfenil)-2-oksoetil]sulfanil-4-(3,4-dimetoksifenil)imidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (9b)



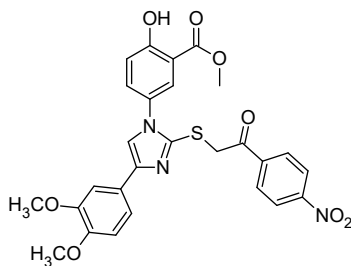
Išeiąa: 0,343 g (79 %); lyd.t. 164–165 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 3,65 (s, 3H, CH₃O); 3,74 (s, 3H, CH₃O); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 4,66 (s, 2H, SCH₂CO); 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,08 – 7,25 (m, 3H, H_{Ar}); 7,54 – 7,68 (m, 3H, H_{Ar}); 7,76 (s, 1H, H_{Ar}); 7,90 (s, 1H, H_{Ar}); 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 10,68 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 39,73 (SCH₂CO); 52,72 (CH₃O); 55,20, 55,48 (CH₃O); 108,10, 111,83, 114,00, 116,53, 118,52, 118,62, 126,43, 126,66, 128,17, 128,77, 130,32, 132,40, 134,36, 138,37, 140,27, 141,20, 147,81, 148,73; 159,27 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,81 (COOCH₃); 193,15 (CH₂CO). **IR:** ν_{\max} = 3070 (OH), 1676 (C=O), 1490, 1448 (OCH₃), 1237 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₂₇H₂₃ClN₂O₆S): C, 60,17 %; H, 4,30 %; N, 5,20 %; S, 5,95 %. Nustatyta: C, 59,91 %; H, 4,05 %; N, 5,42 %; S, 5,69 %.

Metil-5-[2-[2-(4-bromfenil)-2-oksoetil]sulfanil-4-(3,4-dimetoksifenil)imidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (10b)



Išėiga: 0,302 g (65 %); lyd.t. 124–125 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,65 (s, 3H, CH₃O); 3,74 (s, 3H, CH₃O); 3,92 (s, 3H, CH₃O); 4,66 (s, 2H, SCH₂CO); 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,10 – 7,24 (m, 3H, H_{Ar}); 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,68 – 7,80 (m, 3H, H_{Ar}); 7,86 – 7,98 (m, 3H, H_{Ar}); 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 10,68 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 39,94 (SCH₂CO); 52,73 (CH₃O); 55,20, 55,48 (CH₃O); 108,08, 111,82, 114,00, 116,53, 118,52, 118,60, 126,43, 126,65, 127,57, 130,40, 131,74, 132,39, 134,70, 140,29, 141,20, 147,81, 148,73, 159,28 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,82 (COOCH₃); 193,37 (CH₂CO). IR: ν_{max} = 3132 (OH), 1684 (C=O), 1493, 1440 (OCH₃), 1214 (C-O) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₂₇H₂₃BrN₂O₆S): C, 55,58 %; H, 3,97 %; N, 4,80 %; S, 5,49 %. Nustatyta: C, 55,72 %; H, 3,79 %; N, 5,08 %; S, 5,35 %.

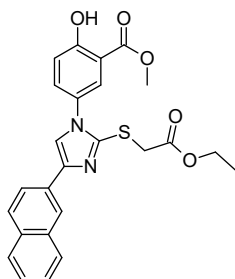
Metil-5-[4-(3,4-dimetoksifenil)-2-[2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil]sulfanilimidazol-1-il]-2-hidroksibenzoatas (11b)



Išėiga: 0,346 g (90 %); lyd.t. 131–132 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3,66 (s, 3H, CH₃O); 3,73 (s, 3H, CH₃O); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 4,70 (s, 2H, SCH₂CO); 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,07 – 7,25 (m, 3H, H_{Ar}); 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,74 (s, 1H, H_{Ar}); 7,91 (s, 1H, H_{Ar}); 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 8,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 10,65 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 40,36 (SCH₂CO); 52,72 (CH₃O); 55,30, 55,47 (CH₃O); 108,20, 111,83, 113,99, 116,58, 118,51, 118,73, 123,69, 126,38, 126,65, 128,10, 129,83, 132,39, 139,91, 140,32, 141,28, 147,88, 148,75, 149,87, 159,25 (C_{Ar} + C_{imid}); 167,77 (COOCH₃); 193,48 (CH₂CO). IR: ν_{max} = 3103 (OH), 1699 (C=O), 1530, 1343 (NO₂), 1493, 1443 (OCH₃), 1230 (C-O) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₂₇H₂₃N₃O₈S): C, 59,01 %; H, 4,22 %; N, 7,65 %; S, 5,83 %. Nustatyta: C, 59,16 %; H, 3,95 %; N, 7,95 %; S, 5,70 %.

Metil-5-[2-(2-etoksi-2-oksoetil)sulfanil-4-(2-naftil)imidazol-1-il]-2-hidroksibenzoato sintezė (12a)

Metil-2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatas (4a) (0,376 g, 1 mmol), etilchloracetato (0,135 g, 1,1 mmol), NaHCO₃ (0,126 g, 1,5 mmol) ir 5 ml DMF mišinys laikytas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys praskiestas vandeniu. Susidarę kristalai nufiltruoti ir gryninti kristalizacijos būdu naudojant 2-propanolį kaip tirpiklį.

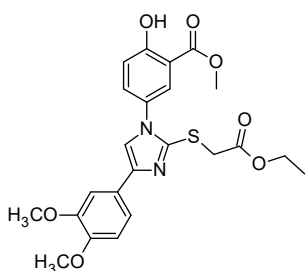


Gelsvos spalvos kristalai. Išėiga: 0,40 g (87 %); lyd.t. 123–124 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃CH₂); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 4,06 (s, 2H, SCH₂CO); 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₃CH₂); 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,48 (dt, *J* = 7,0, 14,7 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,70 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,84 – 7,98 (m, 5H, H_{Ar}); 8,14 (s, 1H, H_{Ar}); 8,31 (s, 1H, H_{Ar}); 10,74 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 14,08 (CH₃CH₂); 35,03 (SCH₂CO); 52,74 (CH₃O); 61,11 (CH₃CH₂); 114,27, 118,72, 120,09, 121,93, 123,33, 125,53, 126,44, 126,84, 127,69, 127,73, 128,05, 128,10, 131,06, 132,18, 132,36, 133,30,

141,06, 141,39, 159,42 ($C_{Ar} + C_{imid}$); 167,79 ($\underline{C}OOCH_3$); 168,74 ($CH_2\underline{C}O$). **IR:** $\nu_{max} = 3135$ (OH), 1737, 1680 (C=O), 1220 (C-O) cm^{-1} . **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota ($C_{25}H_{22}N_2O_5S$): C, 64,92 %; H, 4,79 %; N, 6,06 %; S, 6,93 %. Nustatyta: C, 64,80 %; H, 5,92 %; N, 6,15 %; S, 6,78 %.

Metil-5-[4-(3,4-dimetoksifenil)-2-(2-etoksi-2-oksoetil)sulfanilimidazol-1-il]-2-hidroksibenzoato (12b) sintezė

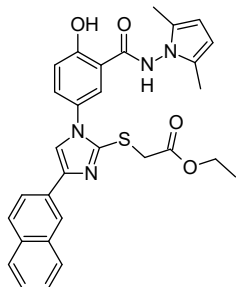
Metil-5-[5-(3,4-dimetoksifenil)-2-tiokso-1*H*-imidazol-3-il]-2-hidroksibenzoato (**4b**) (0,271 g, 0,7 mmol), etilchloracetato (0,172 g, 1,4 mmol) ir 10 ml acetono mišinys virtas 24 val. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys praskiestas acetono/heksano mišiniu. Susidarę druskos kristalai nufiltruoti, ištirpinti metanolyje ir paversti į bazę naudojant CH_3COONa . Mišinys praskiestas vandeniu ir iškritę kristalai nufiltruoti.



Baltos spalvos kristalai. Išeiga: 0,29 g (87 %); lyd.t. 128–129 °C. **1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6):** $\delta = 1,16$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 3,78 (d, $J = 13,6$ Hz, 6H, 2 CH_3O); 3,91 (s, 3H, CH_3O); 3,97 (s, 2H, SCH_2CO); 4,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,29 – 7,40 (m, 2H, H_{Ar}); 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,83 (s, 1H, H_{Ar}); 7,93 (s, 1H, H_{Ar}); 10,70 (s, 1H, OH). **^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6):** $\delta = 14,01$ ($\underline{C}H_3CH_2$); 35,09 ($S\underline{C}H_2CO$); 52,72 (CH_3O); 55,45, 55,50 (CH_3O); 61,02 ($CH_3\underline{C}H_2$); 108,24, 111,89, 114,20, 116,60, 118,55, 118,63, 126,53, 126,69, 128,18, 132,32, 140,32, 141,28, 147,91, 148,82, 159,27 ($C_{Ar} + C_{imid}$); 167,78 ($\underline{C}OOCH_3$); 168,70 ($CH_2\underline{C}O$). **IR:** $\nu_{max} = 3149$ (OH), 1734, 1680 (C=O), 1494, 1440 (CH_3O), 1220 (C-O) cm^{-1} . **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota ($C_{23}H_{24}N_2O_7S$): C, 58,46 %; H, 5,12 %; N, 5,93 %; S, 6,79 %. Nustatyta: C, 58,75 %; H, 4,96 %; N, 6,01 %; S, 6,59 %.

Etil-2-[1-[3-[(2,5-dimetilpirol-1-il)karbamoil]-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetato (13a) sintezė

2-Hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazido (**5a**) (0,376 g, 1 mmol), etilchloracetato (2 g, 16 mmol), heksan-2,5-diono (1 g, 8,8 mmol) ir natrio acetato (0,082 g, 0,001 mol) mišinys laikytas 50 °C 24 val. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys praskiestas eteriu. Susidarę kristalai nufiltruoti ir gryninti kristalizacijos metodu naudojant metanolio ir 1,4-dioksano mišinį kaip tirpiklį.

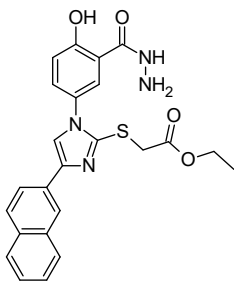


Išeiga: 0,239 g (44 %); lyd.t. 105–106 °C. **1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6):** $\delta = 1,21$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 2,07 (s, 6H, 2 CH_3); 4,08 (s, 2H, SCH_2CO); 4,13 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 5,72 (s, 2H, H_{pirol}); 7,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,42 – 7,55 (m, 2H, H_{Ar}); 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,85 – 7,99 (m, 5H, H_{Ar}); 8,15 (s, 1H, H_{Ar}); 8,32 (s, 1H, H_{Ar}); 11,23 (s, 1H, OH); 11,73 (s, 1H, NH). **^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6):** $\delta = 11,10$ (2 CH_3); 14,10 ($CH_2\underline{C}H_3$); 35,03 ($S\underline{C}H_2CO$); 61,09 (CH_2CH_3); 103,22 (2 CH_{pirol}); 117,45, 118,06, 120,12, 121,89, 123,31, 125,52, 126,16, 126,44, 127,00, 127,71, 128,02, 128,09, 130,62, 131,08, 132,17, 133,30, 141,00, 141,46, 157,78 ($C_{Ar} + C_{imid}$); 165,84 (CONH); 168,76 ($CH_2\underline{C}OO$). **IR:** $\nu_{max} = 3266$ (NH), 3130 (OH), 1732, 1657 (C=O), 1291 (C-O) cm^{-1} . **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota ($C_{30}H_{28}N_4O_4S$): C, 66,19 %; H, 4,86 %; N, 9,65 %; S, 5,52 %. Nustatyta: C, 66,45 %; H, 4,72 %; N, 9,96 %; S, 5,73 %.

Etil-2-[1-[3-(hidrazinkarbonil)-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetato sintezė (14a)

2-Hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazido (5a) (0,376 g, 1 mmol), etilchloracetato (0,147 g, 1,2 mmol) ir 7 ml DMF mišinys laikytas kambario temperatūroje 48 val. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys praskiestas dietileteriu. Susidarę kristalai nufiltruoti ir gryninti kristalizacijos metodu naudojant izopropanolį kaip tirpiklį.

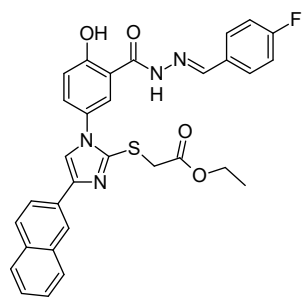
Gelsvos spalvos kristalai. Išeiga: 0,319 g (69 %); lyd.t. 207–208 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,06 (s, 2H, SCH₂CO); 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₃); 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,48 (dt, *J* = 6,8, 14,9 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,83 – 8,00 (m, 4H, H_{Ar}); 8,03 (s, 1H, H_{Ar}); 8,14 (s, 1H, H_{Ar}); 8,31 (s, 1H, H_{Ar}); 10,53 (s, 1H, OH); 10,65 (s, 1H, NH₂); 12,08 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 14,11 (CH₂CH₃); 35,00 (SCH₂CO); 61,11 (CH₂CH₃); 115,96, 118,29, 120,15, 121,91, 123,31, 125,53, 126,05, 126,45, 127,70, 127,73, 128,07, 128,11, 130,95, 131,08, 132,18, 133,31, 141,01, 141,51, 158,26, 158,97 (C_{Ar} + C_{imid}); 164,52 (CONH); 168,75 (CH₂COO). IR: ν_{max} = 3052 (OH), 2984 (NH), 1717, 1691 (C=O), 1631 (NH₂) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₂₄H₂₂N₄O₄S): C, 65,48 %; H, 4,43 %; N, 9,85 %; S, 5,64 %. Nustatyta: C, 65,32 %; H, 4,69 %; N, 10,11 %; S, 5,93 %.



Bendra etil-2-[1-[3-[(*E*)-fenil]metilenamino]karbamoil]-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetatų (15a-21a) sintezė

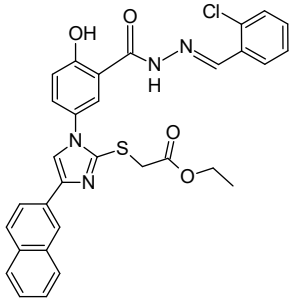
2-Hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazido (5a) (0,264 g, 0,7 mmol), etilchloracetato (0,172 g, 1,4 mmol), atitinkamo benzaldehido (1 mmol) ir 10 ml DMF mišinys laikytas 70°C 24 val. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys praskiestas 5 % NaHCO₃ tirpalu. Susidarę kristalai nufiltruoti ir gryninti kristalizacijos metodu naudojant metanolio ir 1,4-dioksano mišinį kaip tirpiklį.

Etil-2-[1-[3-[(*E*)-(4-fluorfenil)metilenamino]karbamoil]-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetatas (15a)



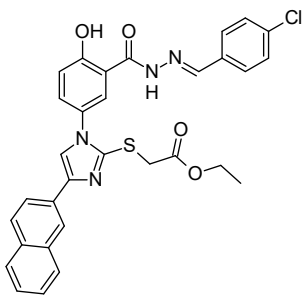
Baltos spalvos kristalai. Išeiga: 0,294 g (52 %); lyd.t. 217–218 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,08 (s, 2H, SCH₂CO); 4,14 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂CH₃); 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,32 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,60 – 7,41 (m, 2H, H_{Ar}); 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,76 – 8,00 (m, 6H, H_{Ar}); 8,06 (s, 1H, H_{Ar}); 8,16 (s, 1H, H_{Ar}); 8,32 (s, 1H, H_{Ar}); 8,46 (s, 1H, N=CH); 11,91 (s, 1H, NH); 12,14 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 14,11 (CH₂CH₃); 34,96 (SCH₂CO); 61,11 (CH₂CH₃); 115,91, 116,13, 117,12, 118,24, 120,18, 121,90, 123,31, 125,53, 125,92, 126,44, 127,69, 127,94, 128,11, 129,52, 129,60, 130,70, 131,08, 132,18, 133,31, 141,02, 141,60, 147,95, 158,58 (C_{Ar} + C_{imid} + N=CH); 163,37 (CONHN); 168,75 (CH₂COO). IR: ν_{max} = 3295 (NH), 3137 (OH), 1703, 1657 (C=O), 1602 (N=CH), 1232 (C-O) cm⁻¹. Elementinė sudėtis: apskaičiuota (C₃₁H₂₅FN₄O₄S): C, 65,48 %; H, 4,43 %; N, 9,85 %; S, 5,64 %. Nustatyta: C, 65,38 %; H, 4,19 %; N, 9,78 %; S, 5,55 %.

Etil-2-[1-[3-[[*(E)*-(2-chlorfenil)metilenamino]karbamoil]-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetatas (16a)



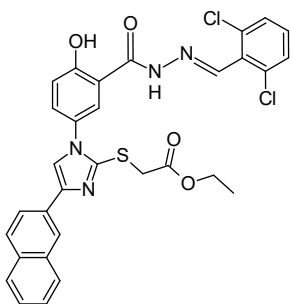
Išeiąa: 0,137 g (33 %); lyd.t. 200–201 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 1,22 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,08 (s, 2H, SCH₂CO); 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂CH₃); 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,39 – 7,59 (m, 5H, H_{Ar}); 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,83 – 8,00 (m, 4H, H_{Ar}); 8,05 (s, 2H, H_{Ar}); 8,16 (s, 1H, H_{Ar}); 8,32 (s, 1H, H_{Ar}); 8,84 (s, 1H, N=CH); 12,02 (s, 1H, NH); 12,22 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 14,11 (CH₂CH₃); 34,96 (SCH₂CO); 61,11 (CH₂CH₃); 116,91, 118,36, 120,23, 121,89, 123,31, 125,52, 126,44, 127,07, 127,72, 128,11, 130,02, 131,08, 131,30, 131,87, 132,17, 133,30, 133,42, 141,00, 141,63, 144,84, 159,15 (C_{Ar} + C_{imid} + N=CH); 163,92 (CONHN); 168,75 (CH₂COO). **IR:** ν_{\max} = 3272 (NH), 3142 (OH), 1699, 1658 (C=O), 1612 (N=CH), 1223 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₃₁H₂₅ClN₄O₄S): C, 63,64 %; H, 4,31 %; N, 9,58 %; S, 5,48 %. Nustatyta: C, 63,49 %; H, 4,19 %; N, 9,68 %; S, 5,23 %.

Etil-2-[1-[3-[[*(E)*-(4-chlorfenil)metilenamino]karbamoil]-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetatas (17a)



Baltos spalvos kristalai. Išeiąa: 0,155 g (38 %); lyd.t. 226–227 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 1,22 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,08 (s, 2H, SCH₂CO); 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂CH₃); 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,41 – 7,58 (m, 4H, H_{Ar}); 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,84 – 8,00 (m, 4H, H_{Ar}); 8,05 (s, 1H, H_{Ar}); 8,16 (s, 1H, H_{Ar}); 8,32 (s, 1H, H_{Ar}); 8,45 (s, 1H, N=CH); 11,95 (s, 1H, NH); 12,10 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 14,11 (CH₂CH₃); 34,96 (SCH₂CO); 61,11 (CH₂CH₃); 117,24, 118,22, 120,17, 121,90, 123,31, 125,53, 125,98, 126,44, 127,68, 127,96, 128,11, 128,96, 129,04, 130,70, 131,06, 132,18, 132,97, 133,30, 134,88, 141,01, 141,59, 147,71, 158,47 (C_{Ar} + C_{imid} + N=CH); 163,34 (CONHN); 168,75 (CH₂COO). **IR:** ν_{\max} = 3285 (NH), 3147 (OH), 1683, 1655 (C=O), 1618 (N=CH), 1210 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₃₁H₂₅ClN₄O₄S): C, 63,64 %; H, 4,31 %; N, 9,58 %; S, 5,48 %. Nustatyta: C, 63,58 %; H, 4,26 %; N, 9,66 %; S, 5,33 %.

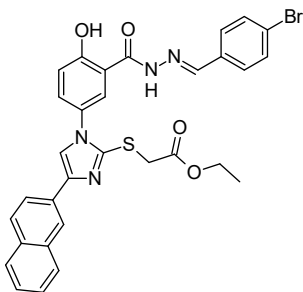
Etil-2-[1-[3-[[*(E)*-(2,6-dichlorfenil)metilenamino]karbamoil]-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetatas (18a)



Išeiąa: 0,423 g (97,5 %); lyd.t. 106–107 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,01 – 4,19 (m, 4H, CH₂CH₃ + SCH₂CO); 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,39 – 7,74 (m, 7H, H_{Ar}); 7,80 – 8,00 (m, 5H, H_{Ar}); 8,00 – 8,21 (m, 2H, H_{Ar}); 8,32 (s, 1H, H_{Ar}); 8,66 (s, 1H, N=CH); 12,07 (s, 1H, NH); 12,18 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 14,11 (CH₂CH₃); 34,97 (SCH₂CO); 61,11 (CH₂CH₃); 117,03, 118,29, 120,23, 121,89, 123,31, 125,53, 125,96, 126,44, 127,68, 128,11, 129,17, 130,02, 130,36, 131,08, 131,47, 132,17, 133,30, 134,02, 141,01, 141,58, 144,41, 158,73 (C_{Ar} + C_{imid} + N=CH); 163,75 (CONHN); 168,75 (CH₂COO). **IR:** ν_{\max} = 3229 (NH), 3055 (OH), 1730, 1650 (C=O), 1603 (N=CH), 1207 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė**

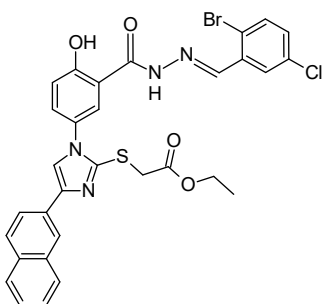
sudėtis: apskaičiuota (C₃₁H₂₄Cl₂N₄O₄S): C, 60,10 %; H, 3,90 %; N, 9,04 %; S, 5,18 %. Nustatyta: C, 59,95 %; H, 3,78 %; N, 8,89 %; S, 5,04 %.

Etil-2-[1-[3-[[*E*]-4-bromfenil]metilenamino]karbamoil]-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetatas (19a)



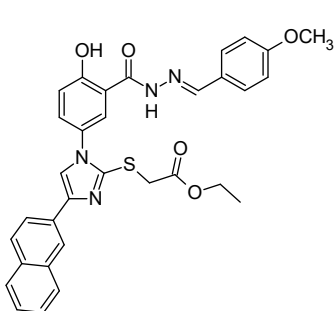
Baltos spalvos kristalai. Išeiga: 0,215 g (49 %); lyd.t. 223–224 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,08 (s, 2H, SCH₂CO); 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂CH₃); 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,38 – 7,60 (m, 3H, H_{Ar}); 7,68 (dt, *J* = 16,0, 8,2 Hz, 5H, H_{Ar}); 7,81 – 8,00 (m, 4H, H_{Ar}); 8,04 (s, 1H, H_{Ar}); 8,15 (s, 1H, H_{Ar}); 8,32 (s, 1H, H_{Ar}); 8,43 (s, 1H, N=CH); 11,95 (s, 1H, NH); 12,09 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 14,11 (CH₂CH₃); 34,96 (SCH₂CO); 61,11 (CH₂CH₃); 117,26, 118,23, 120,17, 121,90, 123,32, 123,71, 125,53, 125,99, 126,45, 127,72, 127,96, 128,11, 129,18, 130,71, 131,07, 131,95, 132,18, 133,31, 141,02, 141,59, 147,80, 158,47 (C_{Ar} + C_{imid} + N=CH); 163,34 (CONHN); 168,75 (CH₂COO). **IR:** ν_{max} = 3287 (NH), 3139 (OH), 1703, 1656 (C=O), 1608 (N=CH), 1219 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₃₁H₂₅BrN₄O₄S): C, 59,15 %; H, 4,00 %; N, 8,90 %; S, 5,09 %. Nustatyta: C, 59,04 %; H, 3,96 %; N, 8,78 %; S, 5,04 %.

Etil-2-[1-[3-[[*E*]-2-brom-5-chlor-fenil]metilenamino]karbamoil]-4-hidroksifenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetatas (20a)



Baltos spalvos kristalai. Išeiga: 0,191 g (41 %); lyd.t. 116–117 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 1,22 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH₂CH₃); 4,08 (s, 2H, SCH₂CO); 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂CH₃); 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,49 (dd, *J* = 18,6, 7,5 Hz, 4H, H_{Ar}); 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,92 (dd, *J* = 10,0, 20,3 Hz, 5H, H_{Ar}); 8,02 (s, 1H, H_{Ar}); 8,16 (s, 1H, H_{Ar}); 8,32 (s, 1H, H_{Ar}); 8,74 (s, 1H, N=CH); 12,00 (s, 1H, NH); 12,26 (s, 1H, OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 14,12 (CH₂CH₃); 34,96 (SCH₂CO); 61,12 (CH₂CH₃); 117,08, 118,29, 120,20, 121,90, 123,31, 125,52, 125,84, 126,45, 127,68, 127,72, 127,76, 127,87, 128,11, 130,92, 131,07, 131,54, 132,18, 133,02, 133,30, 134,66, 135,00, 141,02, 141,62, 145,71, 158,78 (C_{Ar} + C_{imid} + N=CH); 163,94 (CONHN); 168,75 (CH₂COO). **IR:** ν_{max} = 3229 (NH), 3132 (OH), 1732, 1650 (C=O), 1603 (N=CH), 1216 (C-O) cm⁻¹. **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota (C₃₁H₂₄BrClN₄O₄S): C, 56,08 %; H, 3,64 %; N, 8,44 %; S, 4,83 %. Nustatyta: C, 55,94 %; H, 3,48 %; N, 8,28 %; S, 4,79 %.

Etil-2-[1-[4-hidroksi-3-[[*E*]-4-metoksifenil]metilenamino]karbamoil]fenil]-4-(2-naftil)imidazol-2-il]sulfanilacetatas (21a)



Išeiga: 0,310 g (76 %); lyd.t. 203–204 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃); 3,81 (s, 3H, CH₃O); 4,08 (s, 2H, SCH₂CO); 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂CH₃); 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,48 (dt, *J* = 14,6 Hz, 6,9 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H_{Ar}); 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,83 – 8,00 (m, 4H, H_{Ar}); 8,06 (s, 1H, H_{Ar}); 8,15 (s, 1H, H_{Ar}); 8,32 (s, 1H, H_{Ar}); 8,39 (s, 1H, N=CH); 12,02 (s, 2H, NH + OH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 14,11 (CH₂CH₃); 34,94 (SCH₂CO); 55,34 (CH₃O); 61,10

(CH_2CH_3); 114,41, 116,95, 118,42, 120,20, 121,88, 123,32, 125,51, 125,82, 126,44, 126,57, 127,68, 128,10, 128,99, 130,58, 131,11, 132,17, 133,31, 140,97, 141,63, 148,88, 159,37, 161,10 ($\text{C}_{\text{Ar}} + \text{C}_{\text{imid}} + \text{N}=\text{CH}$); 163,34 (CONHN); 168,76 (CH_2COO). **IR:** $v_{\text{max}} = 3293$ (NH), 3136 (OH), 1703, 1656 ($\text{C}=\text{O}$), 1603 ($\text{N}=\text{CH}$), 1496 (CH_3O), 1216 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} **Elementinė sudėtis:** apskaičiuota ($\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$): C, 66,19 %; H, 4,86 %; N, 9,65 %; S, 5,52 %. Nustatyta: C, 66,04 %; H, 4,90 %; N, 9,49 %; S, 5,38 %.

2.2.1. Biologiškai aktyviųjų junginių antibakterinio aktyvumo nustatymas agaru difuziniu metodu

LB terpės sudėtis (kieta):

- natrio chloridas – 10 g/l;
- triptonas – 10,0 g/l;
- mielių ekstraktas – 5,0 g/l;
- mikro agaras – 10 g/l.

Ant LB terpės *Petri lėkštelėse* užpilti *E.coli*, *B.subtilis* bakterijų suspensijos (OD 0,1) 50 μl . Į *Petri* lėkštelės sudėti šeši popieriniai sterilūs diskai ir ant jų užpilti 50 μl dimetilsulfoksido ištirpinti tiriamieji junginiai **4–21** (20 mM). Paruoštos *Petri* lėkštelės ir su kontroliniu variantu – tiriamu antibiotiku (ciprofloksacinu 20 mM). *Petri* lėkštelės su junginiais laikytos termostate 37 °C temperatūroje 24 val. Praėjus laikui buvo stebėtas bakterijų augimas bei tiriamųjų junginių **4–21** ir tiriamo antibiotiko antibakterinis poveikis.

2.2.2. Junginių *in silico* ADMET savybių vertinimas

Teoriniam susintetintų junginių fizikinių-cheminių savybių, farmakokinetinio profilio, biologinio prieinamumo ir toksiškumo vertinimui atlikta *in silico* analizė. Tyrimui naudotos nemokamos internetinės platformos SwissADME (<https://www.swissadme.ch/index.php>), ADMETlab (<https://admetlab3.scbdd.com/>) ir pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>). Kiekvieno junginio struktūra į programinę įrangą įvesta naudojant SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) kodus. Siekiant nustatyti junginių tinkamumą potencialių vaistų kūrimui, buvo vertinami fizikocheminiai, lipofiliškumo ir tirpumo, farmakokinetiniai, toksikologiniai parametrai ir vaistinių savybių atitiktis.

2.2.3. Junginių kompiuterinio modeliavimo tyrimas

Su geriausią antibakterinį aktyvumą parodžiusiais junginiais buvo atliktas kompiuterinio modeliavimo tyrimas su *E. coli* DNR GyrB baltymu. *E. coli* DNR GyrB baltymo (PDB kodas: 1KZN) kristalinė struktūra buvo atsisiųsta iš RSCB baltymų duomenų banko (PDB). 1KZN struktūroje, DNR GyrB baltymas yra komplekse su ligandu klorobiocinu. Baltymo paruošimas atliktas „LigandScout 4.5 advance“ programa: pašalintos vandens molekulės, kofaktoriai bei ko-kristalizuotas ligandas. Automatiškai sugeneruoti trūkstami vandenilio atomai, sureguliuoti aminorūgščių protonizacijos būsenos pH 7,4 aplinkoje ir priskirti atomų tipai, reikalingi „AutoDock Vina 1.1“ energijos funkcijai [47].

Tiriamųjų junginių 3D konformacijos buvo sugeneruotos ir optimizuotos naudojant „LigandScout“ integruotą konformacijų generatorių taikant „fast“ arba „thorough“ režimą. Ligandams automatiškai

priskirti daliniai krūviai bei identifikuoti rotaciniai ryšiai. Jungimosi sritis buvo apibrėžta pagal kristalizuoto ligando padėtį baltymo aktyviajame centre ^[48].

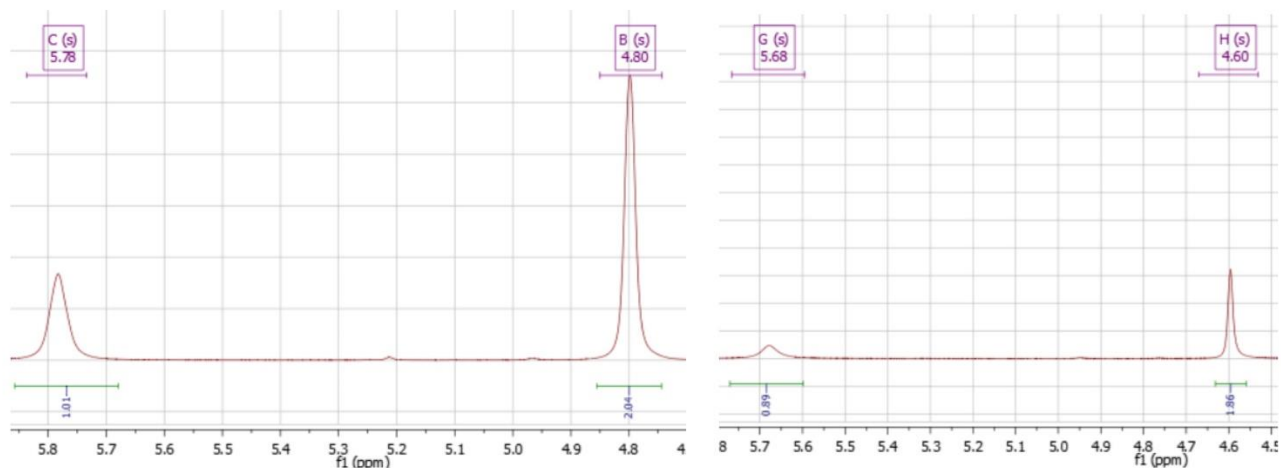
Molekulinis dokavimas atliktas su standartiniu „AutoDock Vina 1.1“ algoritmo išsamumu, kiekvienam ligandui sugeneruojant iki 5 geriausių padėčių. Dokavimo protokolo tikslumas ir patikimumas buvo validuotas atliekant ko-kristalizuoto ligando persodinimą į aktyvųjį centrą. Gauta geriausia pozicija buvo sutapatinta su pradine eksperimentine kristalo struktūra, skaičiuojant vidutinį kvadratinį nuokrypį (RMSD) ^[50]. Rezultatai laikyti sėkmingais ir patikimais, kai RMSD vertė buvo mažesnė nei 2.0 Å. Visų tiriamų ligandų dokavimo rezultatai buvo vertinami kompleksiskai: pagal surišimo afiniteto energiją (kcal/mol), gautų pozų RMSD pasiskirstymą bei baltymo-ligando sąveikas.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatų ir 2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazido sintezė

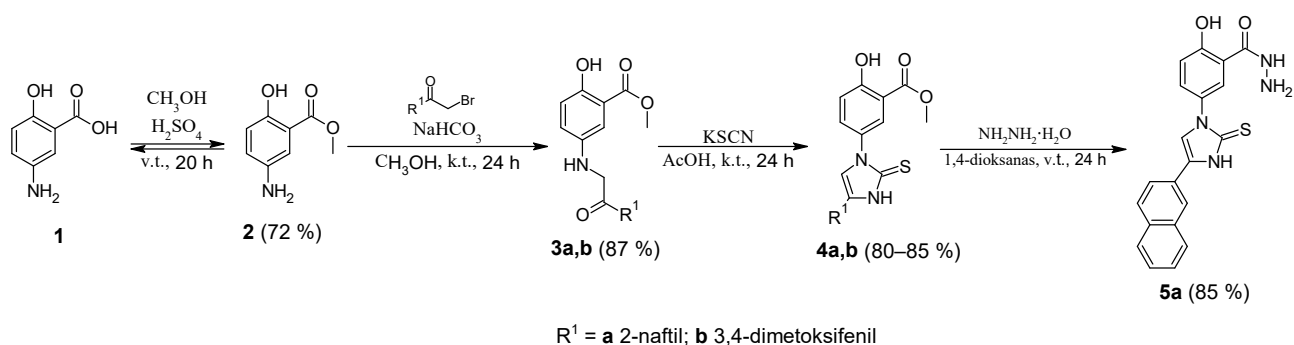
5-Aminosalicilo rūgščiai **1** reaguojant su metanoliu rūgštinėje terpėje ir reakcijos mišinį virinant 20 val., susintetintas esteris **2** 72 % išeiga, kuris literatūroje yra žinomas (žr. 3.1 schema). Šio esterio lydymosi temperatūra sutapo su literatūroje rasta lydymosi temperatūra (97–99 °C)^[46]. Aminų *N*-alkilinimas yra labai svarbus vaistų sintezėje^[49] ir yra nemažai vaistų, turinčių *N*-alkilintas struktūras. Todėl esterui **2** reaguojant su 2-bromnaftalenu ar 2-brom-1-(3,4-dimetoksifenil)etanonu 2-propanolyje bei esant NaHCO₃ gauti atitinkami *N*-alkilinti benzoatai **3a,b** 60 % išeiga, šią reakciją vykdant kambario temperatūroje 24 val. Naudojant silpną bazę, kaip NaHCO₃^[51] yra užtikrinamas selektyvumas *N*-alkilinimui ir alkilinimas prie O atomo nevyksta. Šiai reakcijai buvo pasirinktas 2-propanolis kaip tinkamas tirpiklis, nes jame tikslinis junginys lengviau išsikristalina, ir dėl to susidaro mažiau dialkilinto junginio. Didesnė išeiga naudojant metanolį kaip tirpiklį parodo, kad susidaro ne tik monoalkilintas junginys **3a**, bet ir dialkilintas junginys, nes metanolyje produktas yra gerai tirpus, ir dėl to jis gali toliau reaguoti su 2-bromnaftalenu ir sudaryti dialkilintą junginį.

Susintetintų junginių **3a,b** struktūra įrodyta ¹H, ¹³C BMR spektrų duomenimis. ¹H BMR spektre esantis singletas ties 4,60 ir 4,80 m. d. priskirtas COCH₂ grupės protonams, ties 5,68 ir 5,78 m. d. esantis singletas priskirtas NH grupės protonui (žr. 3.1 pav.). Šie signalai įrodo, kad alkilinimo reakcija vyko prie 5-aminosalicilo rūgšties metilesterio NH₂ grupės. Analogiškai COCH₂ ir NH grupių protonų signalai priskirti ir panašių junginių ¹H BMR spektre^[52].



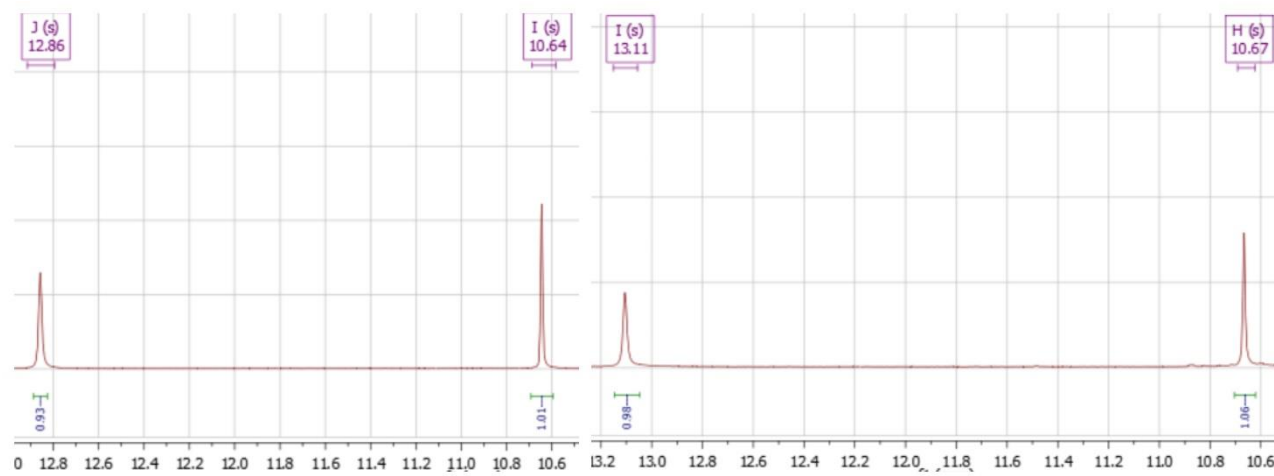
3.1 pav. Junginių **3a,b** COCH₂ ir NH grupių protonų singletai

Ties 9,84, 9,87 m. d. esantis singletas priskirtas fenolio OH protonui. Specifiškai junginio **3b** ¹H BMR spektre ties 3,79 ir 3,91 m. d. esantys singletai priskirti aromatinėms CH₃O grupės protonams. Junginių **3a,b** ¹³C BMR spektro smailės ties 49,98, 50,49 m. d. priskirtos CH₂ anglies atomui, ties 169,8 m. d. priskirtos esterinės grupės anglies atomui ir ties 195,16, 196,72 m. d. – karbonilinės grupės anglies atomui. Junginio **3b** ¹³C BMR spektro smailės ties 55,60, 55,80 m. d. priskirtos aromatinių CH₃O grupių anglims.



3.1 schema. Imidazolidin-2-tionų **4a,b** ir hidrazido **5a** sintezė

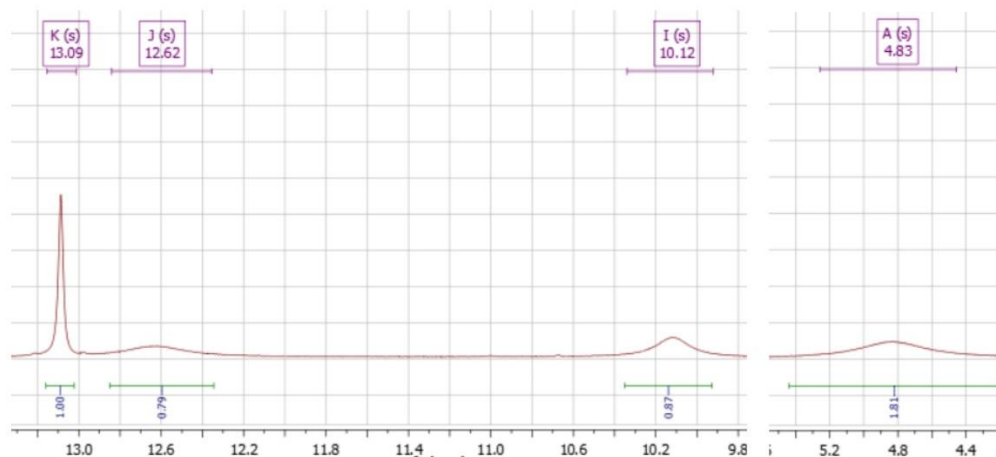
Kitame etape junginiams **3a,b** reaguojant su KSCN acto rūgštyje kambario temperatūroje, reakciją vykdančią 24 val. susintetintas metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatai **4a,b** gera 80–85 % išeiga (žr. 3.1 schema). Susintetintų junginių **4a,b** struktūros įrodytos ¹H, ¹³C BMR spektrų duomenimis. Ties 10,64, 10,67 m. d. esantis singletas priskirtas fenolio OH grupei, o imidazolo žiedo susiformavimą įrodo ties 12,86 ir 13,11 m. d. esantis singletas, kuris priskirtas imidazolo žiedo NH grupei (žr. 3.2 pav.) Panašus signalas gali būti matomas ir literatūroje [52]. Junginio **4b** ¹H BMR spektre ties 3,79 ir 3,91 m. d. esantys singletai priskirti aromatinėms CH₃O grupių protonams. Lyginant su *N*-alkilintais benzoatais **3a,b**, junginiai **4a,b** neturi signalų ties 4,60, 4,80 ir ties 5,68, 5,78 m. d., kurie priskirti atitinkamai junginių **3a,b** COCH₂ ir NH grupių protonams. ¹³C BMR spektro signalas ties 52,68 m. d. priskirtas CH₃O grupės anglies atomui, o signalai ties 168,18, 168,20 m. d. priskirti esterinės grupės anglies atomui. Junginio **4b** ¹³C BMR spektro smailės ties 55,56, 55,63 m. d. priskirtos aromatinėms CH₃O grupių anglims.



3.2 pav. Junginių **4a,b** OH ir NH grupių protonų singletai

Sekančiame etape metil-2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatui (**4a**) reaguojant su hidrazino monohidratu 1,4-dioksane ir mišinį virinant 24 val., gautas 2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazidas (**5a**) gera 85 % išeiga. Reakciją tikėtasi atlikti švelniomis sąlygomis (k. t.), tačiau tikslinis produktas gautas nebuvo, todėl nuspręsta kelti reakcijos temperatūrą palaipsniui (50 °C, 70 °C) taip tikintis gauti junginį **5a**. Pamačius, kad reakcija vis tiek nevyksta, nuspręsta tęsti reakciją virimo temperatūroje. Sekant reakcijos eigą plonasluoksnės chromatografijos metodu pastebėtas naujas produkto taškas, todėl padaryta išvada, kad šiai reakcijai vykti reikalinga virimo temperatūra.

Susintetinto junginio **5a** struktūra įrodyta ^1H , ^{13}C BMR spektrų duomenimis. Hidrazido grupės buvimą įrodo ties 4,83 m.d. esantis singletas, kuris priskirtas hidrazido NH_2 grupei, ir ties 12,62 m.d. esantis hidrazido NH grupės singletas (žr. 3.3 pav.). Analogiški signalai matomi ir kituose hidrazido junginiuose [52].

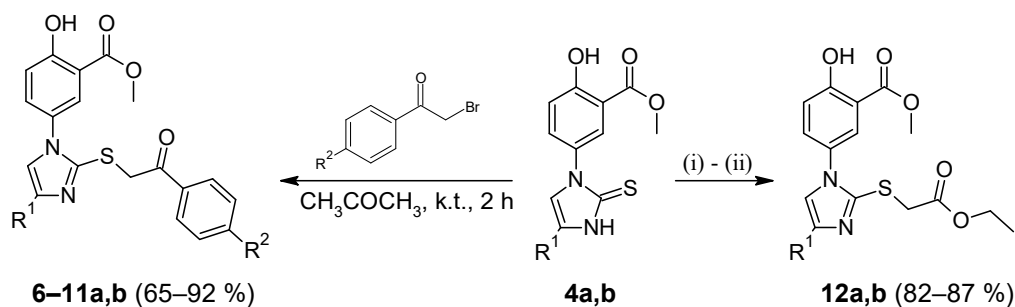


3.3 pav. Junginio **5a** hidrazido grupės NH ir NH_2 protonų singletai

Fenolio OH grupės ir imidazolo žiedo NH grupės singletai priskirti atitinkamai ties 10,12 ir 13,09 m. d. (žr. 3.3 pav.) Lyginant su junginiu **4a**, 2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazidas (**5a**) neturi CH_3O grupės singlito ties 3,92 m. d. ^{13}C BMR spektro smailė ties 166,88 m. d. priskirtas hidrazido grupės anglies atomui.

3.2. Metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatų (**4a,b**) *S*-alkilavimo reakcijos su įvairiais 2-bromacetofenonais ir etilchloracetatu

Literatūroje žinoma, kad *S*-pakeisti imidazol-2-tiono dariniai gali pasižymėti įvairiu biologiniu aktyvumu, įskaitant priešvėžines [53], priešgrybelines ir antibakterines savybes [40]. Todėl junginiai **4a,b** veikti įvairiais 2-bromacetofenonais acetone, k.t., 2 val ir šių reakcijų metu gauti metil-2-hidroksi-5-[2-(fenacilsulfanil)imidazol-1-il]benzoatų **6–11a,b** dariniai 65–92 % išeiga (žr. 3.2 schema). Reakcijos metu išsiskyręs HBr sudarė druskas su **6–11a,b** junginiais, todėl iš acetono iškritę druskų kristalai buvo nufiltruoti, ištirpinti metanolyje ir paversti į laisvasias bazes naudojant CH_3COONa .



R^1 : **a** = 2-naftil, **b** = 3,4-dimetoksifenil

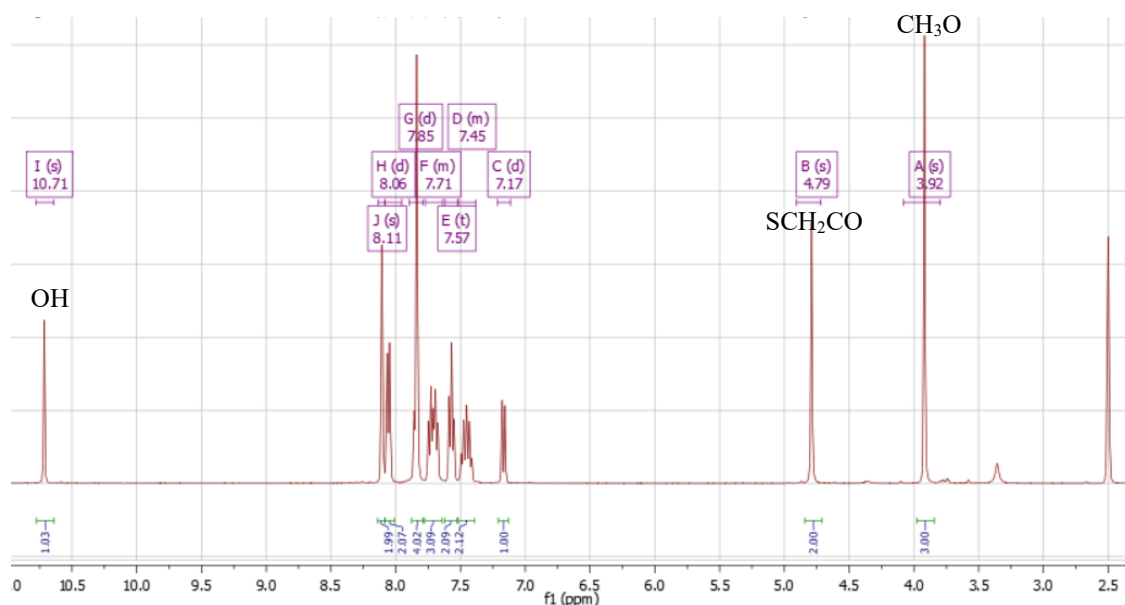
R^2 : **6** = H, **7** = OH, **8** = F, **9** = Cl, **10** = Br, **11** = NO_2

(i) $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, NaHCO_3 , DMF, k.t., 24 h (**4a**)

(ii) $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, CH_3COCH_3 , v.t., 24 h (**4b**)

3.2 schema. Junginių **4a,b** *S*-alkilavimo reakcijos su įvairiais 2-bromacetofenonais ir etilchloracetatu

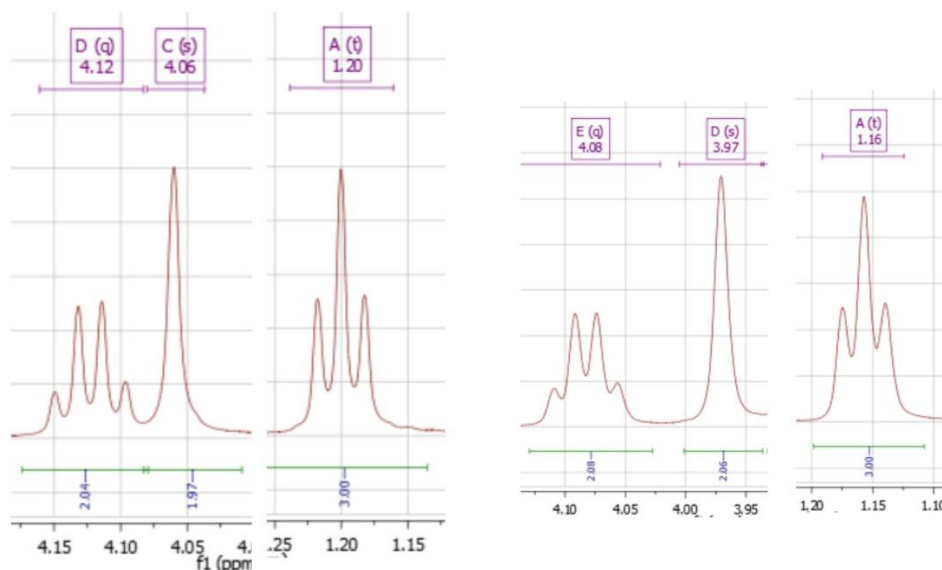
Susintetinto junginio **6a** struktūra įrodytos ^1H , ^{13}C BMR spektrų duomenimis. ^1H BMR spektre ties 3,92 m. d. esantis singletas priskirtas esterinės grupės CH_3O protonams. Ties 10,71 m.d. esantis singletas priskirtas fenolio OH grupės protonui. Tai, kad įvyko S atomo alkilimas, įrodo ties 4,79 m. d. esantis singletas, kuris priskirtas SCH_2CO grupės protonams (žr. 3.4 pav). Analogiški signalai yra tiek susintetintų junginių **6b**, **7–11a,b** spektruose, tiek literatūroje žinomų S-alkilintų struktūrų [47] [54]. Lyginant su junginiais **4a,b**, junginių **6–11a,b** ^1H BMR spektruose nėra ties 12,86, 13,11 m. d. esančių singletų, kurie priskirti imidazolo NH grupei.



3.4 pav. Junginio **6a** ^1H BMR spektras

Junginių **6b–11b** ^1H BMR spektruose ties 3,63–3,74 m. d. esantys singletai priskirti aromatinių CH_3O grupės protonams. Junginio **6a** ^{13}C BMR spektre ties 39,99 m. d. esanti smailė priskirta SCH_2 grupės anglies atomui, o signalas ties 52,71 m. d. priskirtas esterinės CH_3O grupės anglies atomui. Smailė ties 167,81 m. d. priskirta COO grupės anglies atomui. Ties 194,27 m. d. esantis signalas priskirtas karbonilinės grupės anglies atomui. Analogiški signalai matomi ir kituose junginių **6–11a,b** spektruose, o tai patvirtina junginių jų susidarymą.

Taip pat vykdytos metil-2-hidroksi-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzoatų (**4a,b**) S-alkilimo reakcijos su etilchloracetatu (žr. 3.2 schema). Junginys **12a** susintetintas junginiui **4a** reaguojant su etilchloracetatu kambario temperatūroje 24 val., naudojant DMF kaip tirpiklį ir NaHCO_3 kaip bazinę medžiagą susidariusiai druskai paversti į laisvąją bazę. Tuo tarpu junginys **12b** susintetintas junginį **4b** virinant su etilchloracetatu acetone 24 val. Po reakcijos mišinys praskiestas acetono/heksano mišiniu ir tada paverstas į bazę. Junginiai **12a,b** gauti 82–87 % išeiga. Susintetintų junginių **12a,b** struktūros įrodytos ^1H , ^{13}C BMR spektrų duomenimis. ^1H BMR spektre ties 1,16, 1,20 m. d. esantys tripletai priskirti etilo fragmento CH_3 grupės protonams, ties 4,08, 4,12 m. d. esantys kvadrupletai priskirti etilo fragmento CH_2 grupės protonams. Taip pat ties 3,97, 4,06 m. d. esantys singletai priskirti SCH_2CO grupės protonams. Šie signalai įrodo, kad įvykdytas S grupės alkilimas su etilchloracetatu (žr. 3.5 pav.).

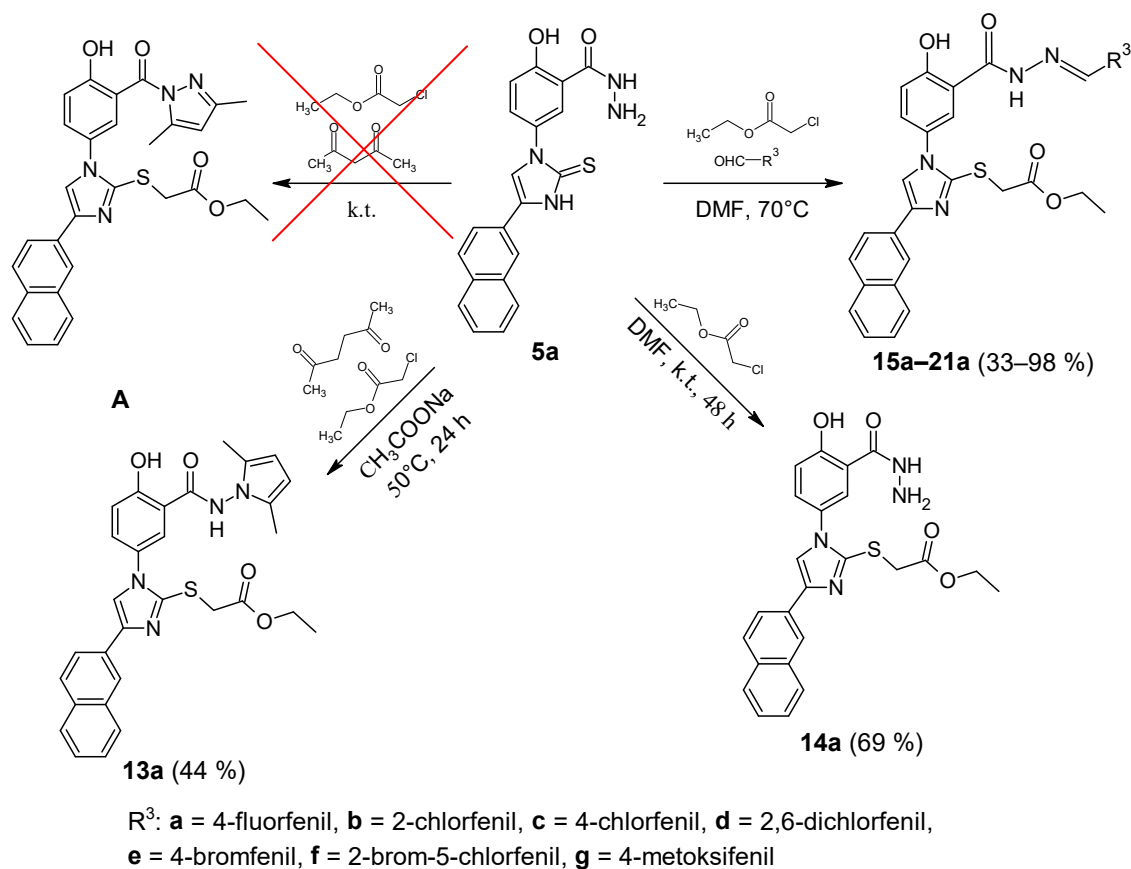


3.5 pav. Junginių **12a,b** etilo fragmento ir SCH₂O grupės protonų signalai

Ties 3,91 m. d. esantys singletai priskirti esterinės CH₃O grupės protonams, o singletai ties 10,70, 10,74 – fenolio OH protonui. Lyginant su junginiais **4a,b**, junginių **12a,b** ¹H BMR spektruose nėra ties 12,86, 13,11 m. d. esančių singletų, kurie priskirti imidazolo NH grupei. Junginyje **12b** ties 3,78 m. d. esantis signalas priskirtas aromatinėms CH₃O grupėms. Abiejų junginių ¹³C BMR spektruose ties 14,01, 14,08 m. d. esančios smailės priskirtos etilo fragmento CH₃ grupės anglies atomui, ties 35,03, 35,09 m. d. esantys signalai priskirti SCH₂ grupės anglies atomui. Kartu su ties 61,02, 61,11 esančiomis smailėmis, kurios priskirtos etilo fragmento CH₂ grupės anglies atomui, šie signalai patvirtina *S*-alkilinimo reakciją su etilchloracetatu. Ties 52,72, 52,74 esantys signalai priskirti esterinės CH₃O grupės anglies atomui, o ties 167,78, 167,79 ir 168,70, 168,74 m. d. esančios smailės priskirtos atitinkamai COO grupės ir karbonilinės grupės anglių atomams. Junginio **12b** ¹³C BMR spektre ties 55,45, 55,50 esantys signalai priskirti aromatinės CH₃O grupės anglims.

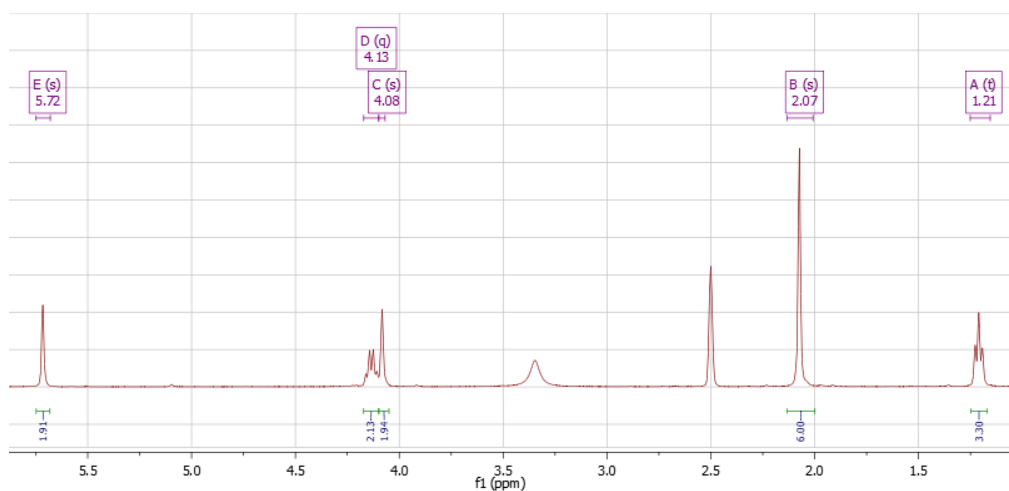
3.3. 2-Hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazido (**5a**) ciklizacijos, *S*-alkilinimo ir kondensacijos reakcijos

Pirola dariniai pasižymi universalia penkianario žiedo su azotu struktūra, kuri sąveikauja su įvairiais biologiniais taikniais. Šie junginiai pasižymi stipriomis antibakterinėmis ^[55], priešvėžinėmis ^[56], insekticidinėmis ^[57] ir priešuždegiminėmis ^[58] savybėmis ir yra pagrindiniai tiek natūralių produktų, tiek kliniškai patvirtintų vaistų komponentai. 2-Hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazidui (**5a**) reaguojant su etilchloracetatu ir heksan-2,5-dionu 50 °C temperatūroje nenaudojant tirpiklio ir esant natrio acetatui, gautas pirola žiedą turintis junginys **13a** 44 % išeiga (žr.3.3 schema). Ši reakcija pirmiausia buvo vykdyta be bazės, tačiau susintetinti tikslinio junginio nepavyko, todėl šiai reakcijai yra reikalinga bazinė aplinka. Iš literatūros yra žinoma, kad šią reakciją galima vykdyti etanolyje ir naudojant acto rūgštį kaip katalizatorių ^[59].



3.3 schema. Junginio 5a ciklizacijos, S-alkilimo ir kondensacijos reakcijos

Junginio **13a** struktūra įrodyta ^1H , ^{13}C BMR spektrų duomenimis. ^1H BMR spektre ties 1,21 m. d. esantis tripletas priskirtas etilo fragmento CH_3 grupės protonams, ties 4,13 m.d. esantis kvadrupletas priskirtas etilo fragmento CH_2 grupės protonams. Ties 4,08 m. d. esantis singletas priskirtas SCH_2CO grupės protonams. Taip pat ties 11,23 m. d. esantis singletas priskirtas OH grupės protonui. Visą tai įrodo, kad etilchloracetatas sureagavo su sieros atomu. Remiantis literatūroje susintetintų pirolo darinių spektrais ^[53,54] nauji singletai ties 2,07 m. d. ir 5,72 m. d. priskirti atitinkamai CH_3 grupių, prisijungusių prie pirolo fragmento, ir pirolo žiedo protonams (žr. 3.6 pav.). Ties 11,73 m. d. esantis singletas priskirtas CONHN grupės protonui. Šie signalai įrodo junginio **5a** ciklizaciją. Lyginant su junginio **5a** ^1H BMR spektru, junginio **13a** spektre nėra prie 4,83 m. d. esančio singletu, kuris priskirtas hidrazido NH_2 grupei ir prie 13,09 m. d. esančio imidazolo NH grupės protono signalo. Junginio **13a** ^{13}C BMR spektre smailė ties 11,10 m.d. priskirta CH_3 grupių, prisijungusių prie pirolo fragmento, anglies atomams. Signalai ties 14,10, 35,03, 61,09 m. d. priskirti atitinkamai etilo fragmento CH_3 , SCH_2 ir etilo fragmento CH_2 grupių anglies atomams. Smailė ties 103,22 m. d. priskirta pirolo fragmento CH anglies atomams. Smailės ties 165,84 ir 168,76 m. d. priskirtos atitinkamai CONH ir COO grupių anglims. Visi paminėti spektrų signalai įrodo junginio **13a** struktūrą.



3.6 pav. Junginio **13a** struktūrą įrodantys ^1H BMR spektro signalai

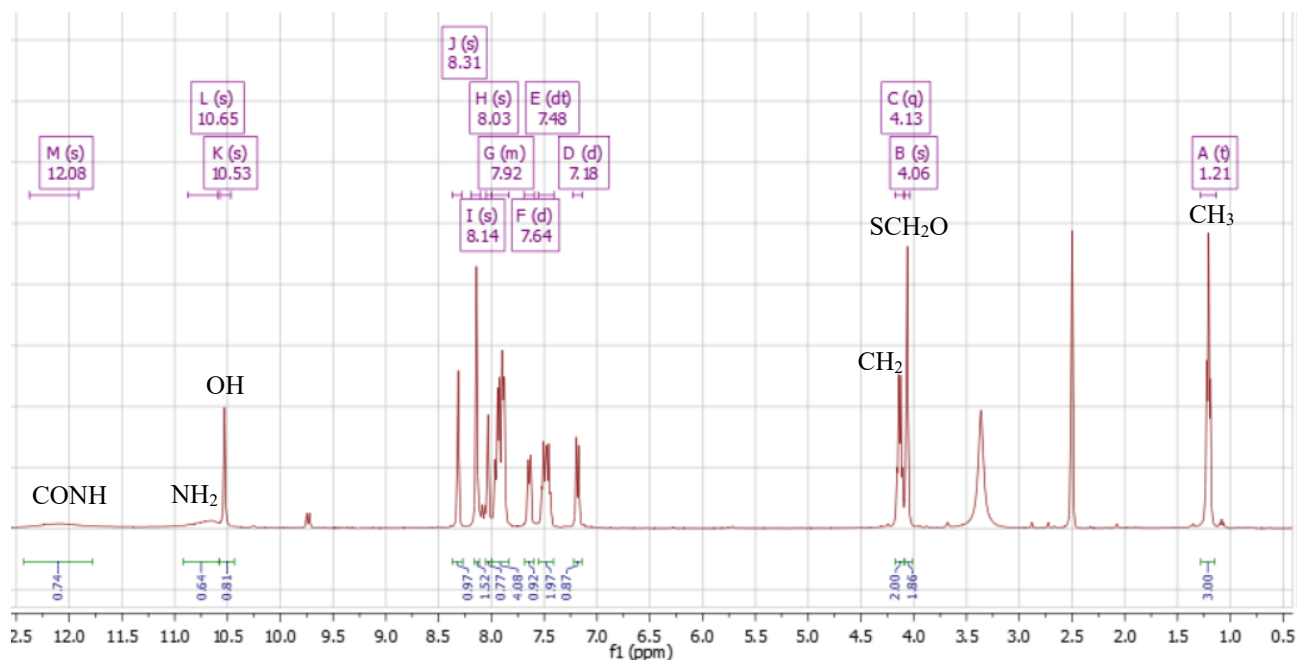
Toliau vykdyta junginio **5a** reakcija su etilchloracetatu kambario temperatūroje 48 val., kaip tirpiklį naudojant DMF. Gautas junginys **14a** 69 % išeiga (žr. 3.3 schema). Ši reakcija vykdyta įvairiomis sąlygomis (žr. 3.1 lentelė). Dėl prasto junginio **5a** tirpumo, reakcijos THF, 1,4-dioksano tirpikliuose nevyko. Reakcijose su DMSO nepavyko gauti gryno produkto, o reakcijoje su metanoliumi nustatyta, kad tikslinis produktas dalyvavo perestirifikavimo reakcijoje su pačiu tirpikliu. Vykdydant reakciją dimetilformamide ir naudojant NaHCO_3 kaip bazę, junginys **14a** buvo gautas, tačiau remiantis ^1H BMR spektru pastebėtas labai negryno junginio **14a** susidarymas.

3.1 lentelė. Junginio **14a** reakcijos optimizacijos sąlygos

Eil. Nr	Tirpiklis	Bazė	Reakcijos temperatūra (°C)	Reakcijos trukmė h	Išeiga (%)
1	DMF	NaHCO_3	k.t.	48	—
2	THF	TEA	v.t.		
3	Metanolis	NaHCO_3	v.t.		
4	DMSO	K_2CO_3	k.t.		
5	1,4-dioksanas/ H_2O	—	v.t.		
6	1,4-dioksanas	CH_3COONa	v.t.		
7	DMSO	—	k.t.		
8	DMF	—	k.t.		

Junginio **14a** struktūra įrodyta ^1H , ^{13}C BMR spektrų duomenimis. ^1H BMR spektre ties 1,21 m. d. esantis tripletas priskirtas etilo fragmento CH_3 grupės protonams, ties 4,13 m. d. esantis kvadrupletas priskirtas etilo fragmento CH_2 grupės protonams. Taip pat ties 4,06 m. d. esantis singletas priskirtas SCH_2CO grupės protonams. OH grupės protonui priskirtas ties 10,53 m. d. esantis singletas. Visa tai

įrodo, kad įvykdytas S grupės alkilimas su etilchloracetatu. Hidrazido fragmentas pasižymi specifiniu signalų išsidėstymu. Signalas ties 12,08 m. d. priskiriamas amidiniam CONH protonui.



3.7 pav. Junginio 14a ¹H BMR spektras

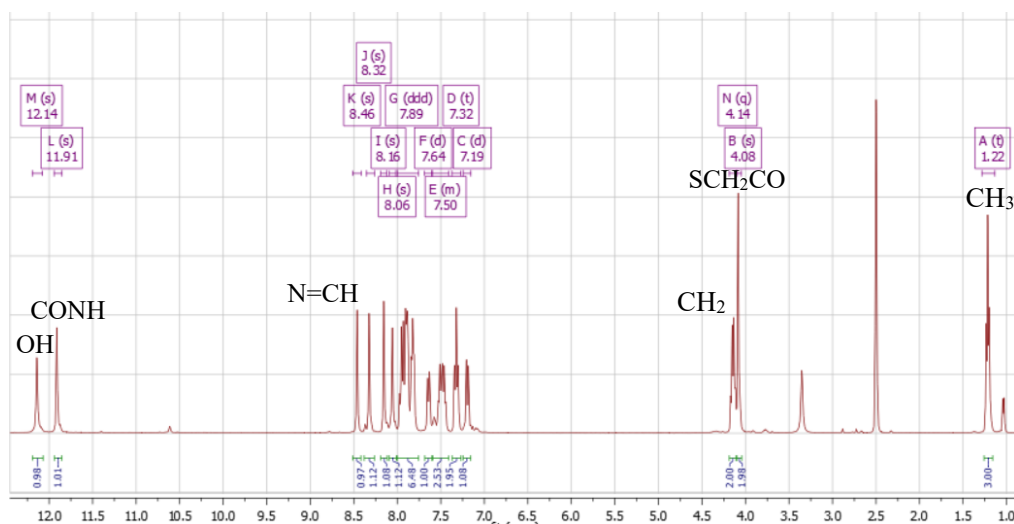
Terminalinės NH₂ grupės protonai yra magnetiškai neekvivalentūs dėl apriboto sukimosi ir stipraus intramolekulinio vandenilinio ryšio formavimosi. Vienas iš NH₂ protonų dalyvauja vandeniliniame ryšyje, todėl yra stipriai deekranuotas ir stebimas kaip singletas ties 10,65 m. d. (žr. 3.7 pav.). Antrasis, laisvasis NH₂ protonas pasižymi didesniu cheminiu judrumu ir aktyviai dalyvauja cheminiuose mainuose su tirpiklyje esančio vandens pėdsakais. Dėl šių mainų jo signalas išplatėja ir persidengia su liekamuuju vandens pikų 3,3–3,5 m. d. srityje, todėl integruojasi kaip vienas vandenilis.

Junginio 14a ¹³C BMR spektre stebėti visi molekulei būdingi funkciniai fragmentai. Sėkmingą etilo esterio grupės CH₂CH₃ įvedimą įrodė du intensyvūs signalai stipriame lauke: metilo grupės anglies atomas rezonuoja ties 14,11 m. d., o su deguonies atomu sujungta CH₂ grupė pasislenka į žemesnį lauką ties 61,11 m. d. Šios esterinės grupės karbonilo anglies atomas CH₂COO identifikuotas ties 168,75 m. d. Kitas labai svarbus struktūrinis įrodymas – alifatinė metileno grupė, sujungianti sieros atomą ir karbonilą SCH₂CO. Ji stebima ties 35,00 m. d. Pačios hidrazido grupės karbonilinis anglies atomas CONH rezonuoja ties 164,52 m. d. Šių dviejų skirtingų karbonilinių anglies atomų signalų buvimas tiesiogiai patvirtina esterio ir hidrazido fragmentų buvimą molekuleje. Žemame lauke 115,96–158,97 zonoje stebimas gausus signalų rinkinys, atitinkantis aromatinės sistemos ir imidazolo fragmento anglies atomus. Tarp jų, patys žemiausio lauko signalai ties 158,26 ir 158,97 m. d. yra priskiriami su hidroksilo grupe sujungtam fenilo anglies atomui bei imidazolo žiedo C₂ padėties angliai, sujungtai su sieros atomu.

Hidrazono junginiai medicininėje chemijoje vertinami dėl savo antimikrobinių ^[61], priešvėžinių ^[62], priešūždegiminių ^[63] savybių. Sekančiame žingsnyje vykdytos junginio 5a kondensacijos ir S-alkilimo reakcijos su įvairiais benzaldehidais ir etilchloracetatu 70 °C temperatūroje, naudojant DMF kaip tirpiklį. Gauti S-alkilinti hidrazonai 15a–21a 66–98 % išeiga (žr. 3.3 schema). Reakcijoms

pasibaigus, reakcijos mišiniai praskiesti 5 % NaHCO₃ tirpalu, kad susidariusias HCl druskas paversti į laisvasias bazes.

Junginio **15a** struktūra įrodytos ¹H, ¹³C BMR spektrų duomenimis. Pagrindinis sėkmingos kondensacijos reakcijos įrodymas yra naujo azometino grupės N=CH protono singletas atsiradimas žemame lauke ties 8,46 m. d. (žr. 3.8 pav.). Straipsniuose [64,65] susintetintų hidrazonų N=CH protono singletas taip pat matomas ties 8,40–8,70 m. d.



3.8 pav. Hidrazono **15a** ¹H BMR spektras

Taip pat spektre nebėra pradinio hidrazido terminalinės NH₂ grupės signalų. Amidinės CONH grupės protonas dėl konformacinių pokyčių ir elektroninių efektų pasilenka minimaliai ir matomas singletas ties 12,07 m. d. Fenolinės OH grupės protonas rezonuoja labai žemame lauke ties 12,14 m. d., kas rodo jo dalyvavimą stipriame intramolekuliniame vandeniliniame ryšyje. Straipsniuose [58,59] taip pat stebimas fenolinės OH grupės protono rezonavimas ties 11,90–12,20 m. d. Svarbiausias sėkmingos alkilavimo reakcijos su etilchloracetatu įrodymas yra naujų alifatinų signalų atsiradimas stipriuose spektrų laukuose. Įvestos CH₂CH₃ grupės metilo protonai matomi kaip tripletas ties 1,22 m. d., o su deguonies atomu sujungta CH₂ grupė – kaip kvadrupletas ties 4,14 m. d. Tuo tarpu prie imidazolo žiedo sieros atomo prisijungusios CH₂ grupės (SCH₂CO) protonai rezonuoja kaip singletas ties 4,08 m. d. Analogiški signalai yra ir kituose hidrazonuose. Sėkmingą skirtingų benzaldehidų fragmentų įvedimą įrodo specifiniai signalai, būdingi konkretiems aromatinių žiedų pakaitams. Pavyzdžiui, dariniuose su halogenų pakaitais (2-chlorfenil, 4-chlorfenil, 2,6-dichlorfenil, 4-bromfenil bei 2-brom-5-chlorfenil fragmentais) stebimi charakteringi aromatinių protonų signalų poslinkiai žemesnio lauko link dėl stipraus elektronų pritraukiančio halogenų atomų indukcinio efekto. Tuo tarpu įvedus elektrondonorinę metoksi grupę (4-metoksifenil pakaitas), spektre, be aromatinių multipletų, papildomai stebimas intensyvus OCH₃ grupės singletas stipriame lauke ties 3,81 m. d. Hidrazonų **15a–21a** struktūros papildomai įrodytos ¹³C BMR spektroskopijos duomenimis, kurie pilnai patvirtina abiejų funkcinių fragmentų įvedimą. Sėkmingą alkilavimo reakciją su etilchloracetatu ir esterio grupės suformavimą stipriame spektro lauke liudija du intensyvūs alifatiniai signalai. CH₂CH₃ fragmento CH₃ anglis rezonuoja ties 14,11 m. d., o su deguonimi sujungta CH₂ grupė stebima ties 61,1 m. d. Pačios esterinės grupės karbonilo anglies atomas identifikuotas žemame lauke ties 168,75 m. d. Prie sieros atomo prisijungusios naujosios SCH₂ grupės anglis pasireiškia ties 34,96 m. d. Hidrazoninio fragmento susidarymą patvirtina du esminiai žemo lauko signalai. Pirma, CONHN

grupės karbonilinė anglis po kondensacijos pasislinko į aukštesnį lauką ir stebima ties 163,37 m. d. Antra, naujai suformuotos N=CH grupės anglies atomas bei imidazolo žiedo C₂ anglis junginiuose rezonuoja žemame lauke ties 147,95–158,58 m. d., kas yra itin charakteringa šioms funkcinėms grupėms. Visi likę signalai diapazone tarp 115,91 ir 141,60 m. d. atitinka aromatinių sistemų – naftilo, fenilo ir įvesto pakaitų turinčio benzeno žiedo anglies atomus. Tokie patys signalai egzistuoja visuose susintetintuose hidrazonuose **15a–21a**. BMR spektre užfiksuotas anglies atomų signalų skaičius ir jų cheminiai poslinkiai idealiai atitinka teorinę struktūrą.

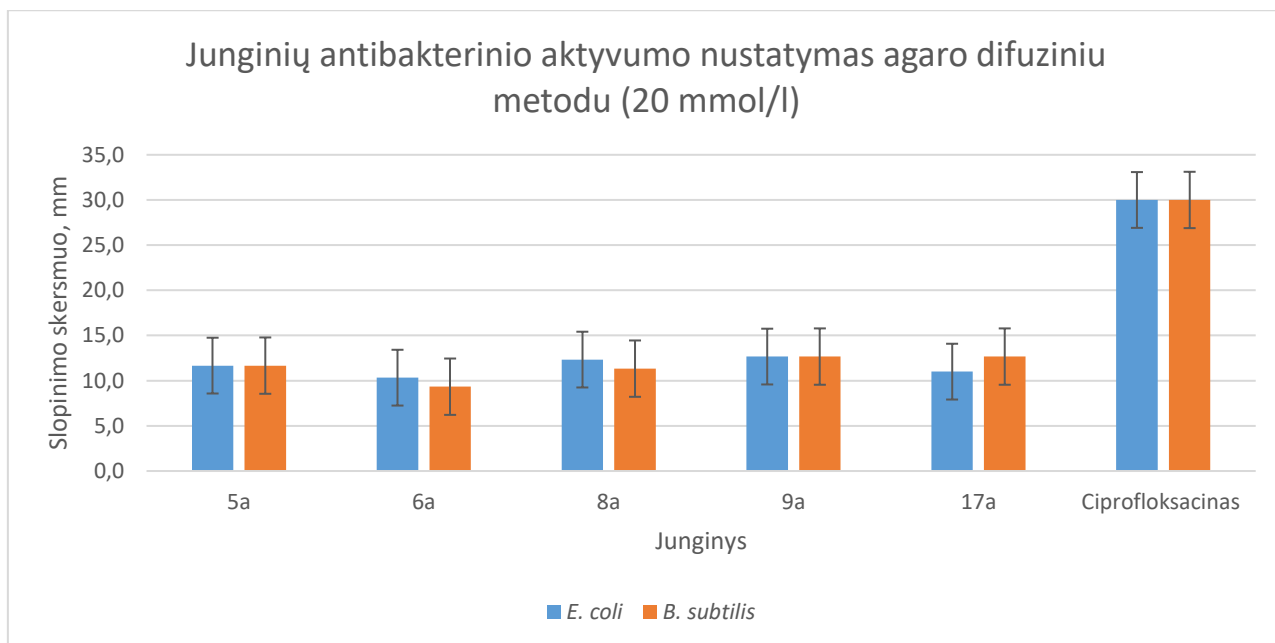
Iš literatūros ^[66] yra žinoma, kad hidrazidams reaguojant su pentan-2,4-dionu dimetilformamide, virimo temperatūroje, susidaro pirazolai. Šią reakciją galima vykdyti ir naudojant bazinį katalizatorių kaip TEA ^[67]. Todėl buvo bandyta atlikti 2-hidroksi-5-[4-(naftalen-2-il)-2-sulfaniliden-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il]benzhidrazido (**5a**) reakciją su pentan-2,4-dionu ir etilchloracetatu įvairiomis reakcijų sąlygomis (žr. 3.2 lentelė) ir gauti junginį **A** (žr. 3.3 schema), tačiau sekant reakcijos eigas plonasluoksnės chromatografijos metodu visur buvo matyti pradinės medžiagos, todėl padaryta išvada, kad reakcijos nevyko.

3.2 lentelė. Reakcijos su pentan-2,4-dionu ir etilchloracetatu sąlygos

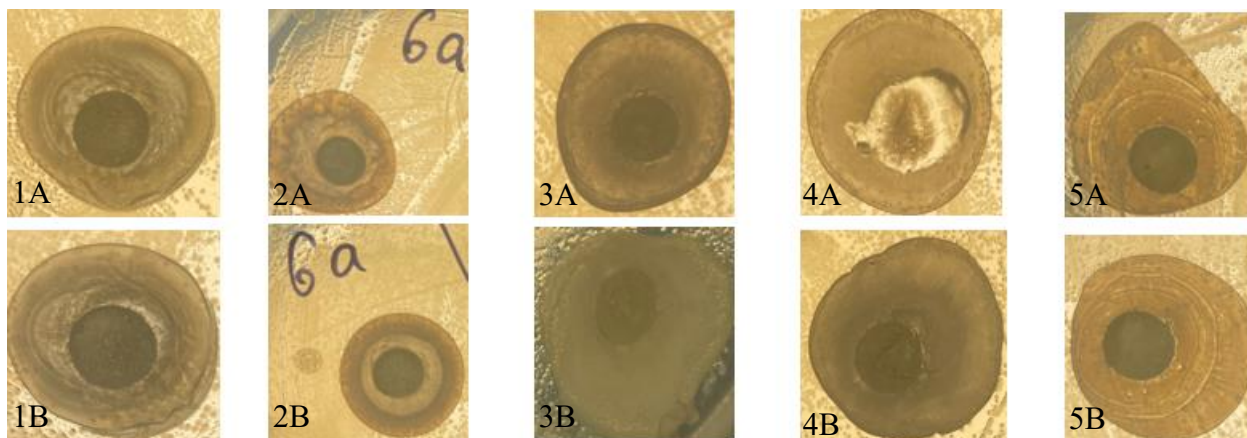
Eil. Nr	Tirpiklis	Katalizatorius	Reakcijos temperatūra (°C)	Reakcijos trukmė h
1	DMF	–	90	24
2	DMF	TEA	90	
3	CH ₃ CN	–	v.t.	
4	–	–	k.t.	

3.4. Antibakterinio aktyvumo įvertinimas

Susintetintų junginių **3–21** antibakterinis aktyvumas įvertintas prieš 2 bakterijas: gramneigiamas *E. coli* ir gramteigiamas *B. subtilis*. Buvo apskaičiuotas junginių slopinimo skersmuo (mm) ir palygintas su kontroliniu antibiotiku ciprofloksacinu. Geriausią antibakterinį aktyvumą parodę junginiai pavaizduoti diagramoje (žr. 3.9 pav.) ir paveikslėlyje (žr. 3.10 pav.). Atliktas tyrimas parodė, kad atrinkti aktyviausi junginiai – **5a, 6a, 8a, 9a ir 17a** – pasižymi antibakteriniu poveikiu, stabdydami tiek gramneigiamų (*E. coli*), tiek gramteigiamų (*B. subtilis*) bakterijų augimą. Šios medžiagos suformavo matomas slopinimo zonas, kurios kai kuriais atvejais pastebimai lenkė bendrą kitų tirtų mėginių vidurkį, nors ir išliko mažesnės už kontrolinio antibiotiko ciprofloksacino poveikį (30,0 mm). Tarp šių lyderių išsiskyrė junginys **8a**, pasiekęs 12,7 mm slopinimo zoną prieš *E. coli*, kartu demonstruodamas tokį patį aktyvumą (12,7 mm) prieš *B. subtilis*. Panašiu stabilumu pasižymėjo junginys **9a** (*E. coli* – 12,3 mm, *B. subtilis* – 11,3 mm) bei junginys **5a**, kurio poveikis abiem kultūroms buvo visiškai vienodas ir siekė 11,7 mm. Tuo tarpu junginys **17a** pademonstravo išskirtinį efektyvumą prieš gramteigiamas bakterijas (12,7 mm), o junginys **6a**, nors ir pasižymėjo kiek mažesnėmis zonomis, vis tiek slopino *E. coli* augimą.



3.9 pav. Geriausią antibakterinį aktyvumą parodę junginiai prieš *E. coli* ir *B. Subtilis*



3.10 pav. Antibakterinis veikimas (A – *E. coli*, B – *B. subtilis*. 1 – junginys **5a**; 2 – junginys **6a**; 3 – junginys **8a**; 4 – junginys **9a**; 5 – junginys **17a**) (STANKEVIČIENĖ, R.)

Rezultatai parodė, kad hidrazidas **5a**, imidazolo su *S*-alkilintais acetofenonais dariniai **6a**, **8a**, **9a** ir hidrazonas **17a** turėjo geriausią antibakterinį aktyvumą prieš *E. coli* ir *B. Subtilis*. Tai galėtų reikšti, kad 2-naftilo fragmentas yra svarbus junginių antibakteriniam veikimui [32,62].

3.5. Skaičiavimo ir teoriniai tyrimai

3.5.1. Naujai susintetintų junginių ADMET įvertinimas

Geriausią antibakterinį aktyvumą parodžiusių junginių **5a**, **6a**, **8a**, **9a** ir **17a** ADMET parametrai pateikiami lentelėje (žr. 3.3 lentelė).

3.3 lentelė. Junginių ADMET parametrai

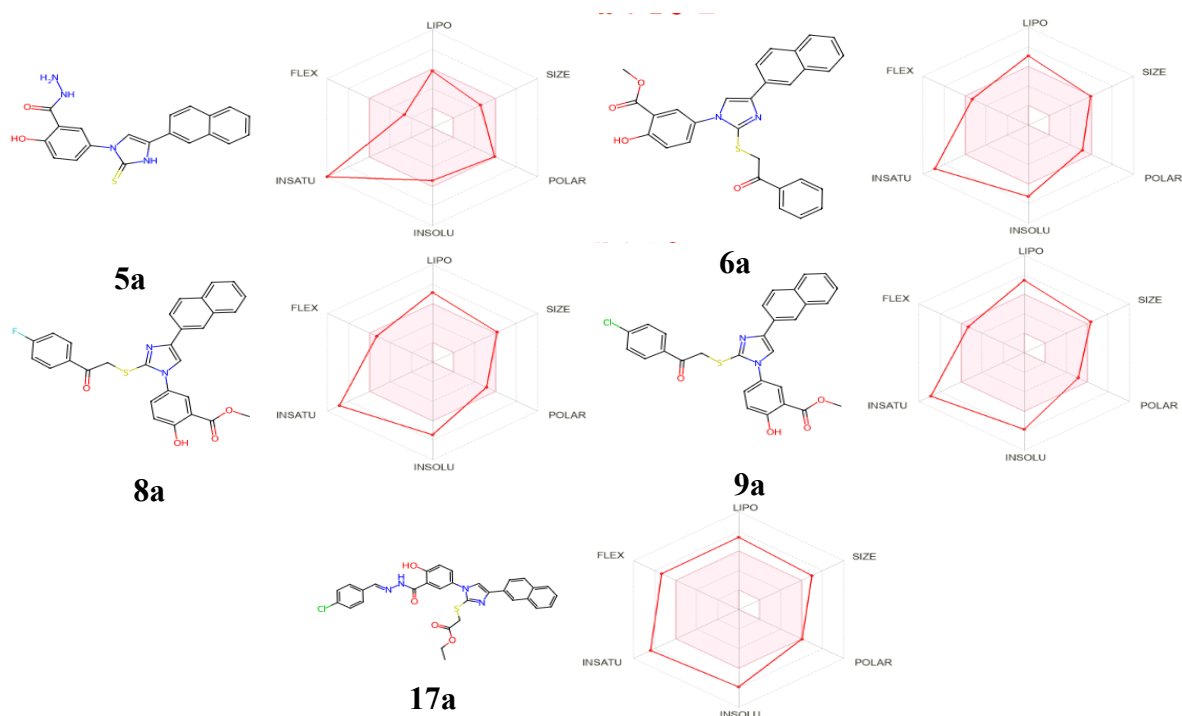
Parametrai	Junginiai				
	5a	6a	8a	9a	17a
Molekulinė masė (g/mol)	376	494	512	529	585
LogP	3,2	6	6,7	6,5	6,7
TPSA, Å ²	96	94	94	94	118
Praėjimas por BBB	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Virškinamojo trakto absorbcija	Didelė	Didelė	Didelė	Didelė	Didelė
Tirpumas vandenyje (LogS)	-5,5	-6	-6,2	-6,1	-6,7
CYP3A4 inhibicija	Taip	Taip	Ne	Taip	Ne
AMES toksiškumas	Taip	Taip	Taip	Taip	Ne
Hepatotoksiškumas	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne
hERG inhibicija	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip
P-gp substratas	Ne	Taip	Taip	Taip	Taip
Praeinamumas per odą (logKp)	1,17	-0,83	-1,35	-0,29	6,14

ADMET savybių prognozė parodė, kad visi tirti junginiai pasižymėjo didele prognozuojama virškinamojo trakto absorbcija, kas rodo potencialiai gerą biologinį prieinamumą vartojant per burną. Nei vienam junginiui nebuvo prognozuotas prasiskverbimas pro hematoencefalinį barjerą (BBB), todėl tikėtinas ribotas poveikis centrinei nervų sistemai. Junginių lipofiliškumas (LogP) svyravo nuo 3,2 iki 6,7. Junginys **5a** pasižymėjo mažiausiu lipofiliškumu, tuo tarpu **8a** ir **17a** – didžiausiu. Padidėjęs lipofiliškumas buvo susijęs su prastesniu prognozuojamu tirpumu vandenyje. Visų junginių tirpumas buvo vertinamas kaip mažas arba labai mažas. PSA reikšmės daugumos junginių buvo panašios (94–96 Å²), išskyrus junginį **17a**, kurio TPSA buvo didžiausia (118 Å²), kas gali turėti įtakos membranų pralaidumui ir farmakokinetinėms savybėms.

CYP3A4 inhibicijos prognozė parodė, kad junginiai **5a**, **6a** ir **9a** gali inhibuoti CYP3A4 fermentą, todėl egzistuoja potenciali vaistų sąveikų rizika. Tuo tarpu junginiai **8a** ir **17a** CYP3A4 inhibicijos neparodė. AMES bakterijų atvirkštinių mutacijų testas yra *in vitro* testas, kurio metu naudojamos *Salmonella typhimurium* ir *Escherichia coli* bakterijos, kurioms reikalingos aminorūgštys (atitinkamai histidinas arba triptofanas), kad būtų galima aptikti mutacijas. Atvirkštinė mutacija leistų *Salmonella typhimurium* arba *Escherichia coli* bakterijoms atkurti bakterijų funkcinį gebėjimą pačioms sintetinti specifinę aminorūgštį, nepriklausomai nuo aminorūgščių kiekio terpėje. Daugelis junginių, kurių AMES testo rezultatai teigiami, yra žinduolių kancerogenai. Tačiau tikslios koreliacijos tarp Ames testo ir kancerogeniškumo nėra, nes prokariotai negali elgtis kaip žinduolių ląstelės *in vivo*. Koreliacija gali priklausyti nuo cheminės klasės [69]. Junginio AMES toksiškumas galėtų parodyti jo gebėjimą sukelti DNR mutacijas ne tik bakterijose, bet ir žinduolių ląstelėse. AMES toksiškumo prognozė parodė, kad junginiai **5a**, **6a**, **8a** ir **9a** gali pasižymėti mutageniniu poveikiu, o junginys **17a** buvo prognozuojamas kaip netoksiškas pagal AMES testą. Hepatotoksiškumo prognozės duomenimis, tik junginys **5a** galimai pasižymi hepatotoksinu poveikiu. hERG inhibicijos prognozė parodė, kad junginiai **6a**, **8a**, **9a** ir **17a** gali turėti potencialų kardiotoksinį poveikį, tuo tarpu junginys **5a** tokios savybės neparodė. P-gp substrato prognozė atskleidė, kad junginiai **6a**, **8a**, **9a** ir

17a gali būti P-glikoproteino substratai, todėl jų intraceliulinė koncentracija gali būti mažinama dėl aktyvaus išnešimo mechanizmų. Junginys **5a** šios savybės neparodė.

Biologiniam prieinamumui vizualizuoti buvo naudojamos radarinės diagramos (žr. 3.11 pav.), kuriose molekulė, patekusi į rausvą sritį, buvo laikoma į vaistą panašia medžiaga; kaip kriterijai buvo naudojami šeši parametrai, įskaitant lipofiliškumą (LIPO), dydį (SIZE), poliškumą (POLAR), netirpumą (INSOLU), sotumą (INSATU) ir lankstumą (FLEX), kaip aprašyta kituose tyrimuose [70,71]. Junginiai **5a**, **6a**, **8a**, **9a** ir **17a** daugeliu parametru atitiko rekomenduojamą diapazoną. Kelių junginių lipofiliškumo parametre pastebėti nedideli nukrypimai nuo ribos, greičiausiai dėl didesnio skaičiaus aromatinių sistemų, o visų junginių molekulinis dydis yra tinkamose ribose, kas rodo potencialiai gerą membranų pralaidumą ir absorbciją. Taip pat stebėtas tinkamas poliškumas, leidžiantis prognozuoti pakankamą biologinį prieinamumą. Pagrindinis nukrypimas pastebėtas INSATU (prisotinimo) parametre – dauguma junginių pasižymėjo dideliu aromatiškumu ir mažu sp^3 hibridizuotų anglies atomų kiekiu, todėl radarų diagramos šiame segmente viršijo optimalią sritį. Tai būdinga kondensuotoms aromatines sistemoms turintiems heterocikliniams junginiams [72]. Junginiai **6a**, **8a** ir **9a** demonstravo labiausiai subalansuotą bioprieinamumo profilį, nes dauguma jų parametru buvo artimi optimalioms riboms.



3.11 pav. „Swiss-ADME“ sudaryta aktyviausių darinių biologinio prieinamumo radaro diagrama

Apibendrinant galima teigti, kad junginiai pasižymėjo palankiomis absorbcijos savybėmis, tačiau daugumai jų buvo prognozuojamas mažas tirpumas vandenyje bei tam tikros toksiškumo rizikos, ypač susijusios su mutageniškumu ir hERG inhibicija. Iš tirtų junginių **17a** pasižymėjo palankiausiu prognozuojamu toksikologiniu profiliumi.

3.5.2. Junginių **5a**, **6a**, **8a**, **9a**, **17a** kompiuterinio modeliavimo tyrimai

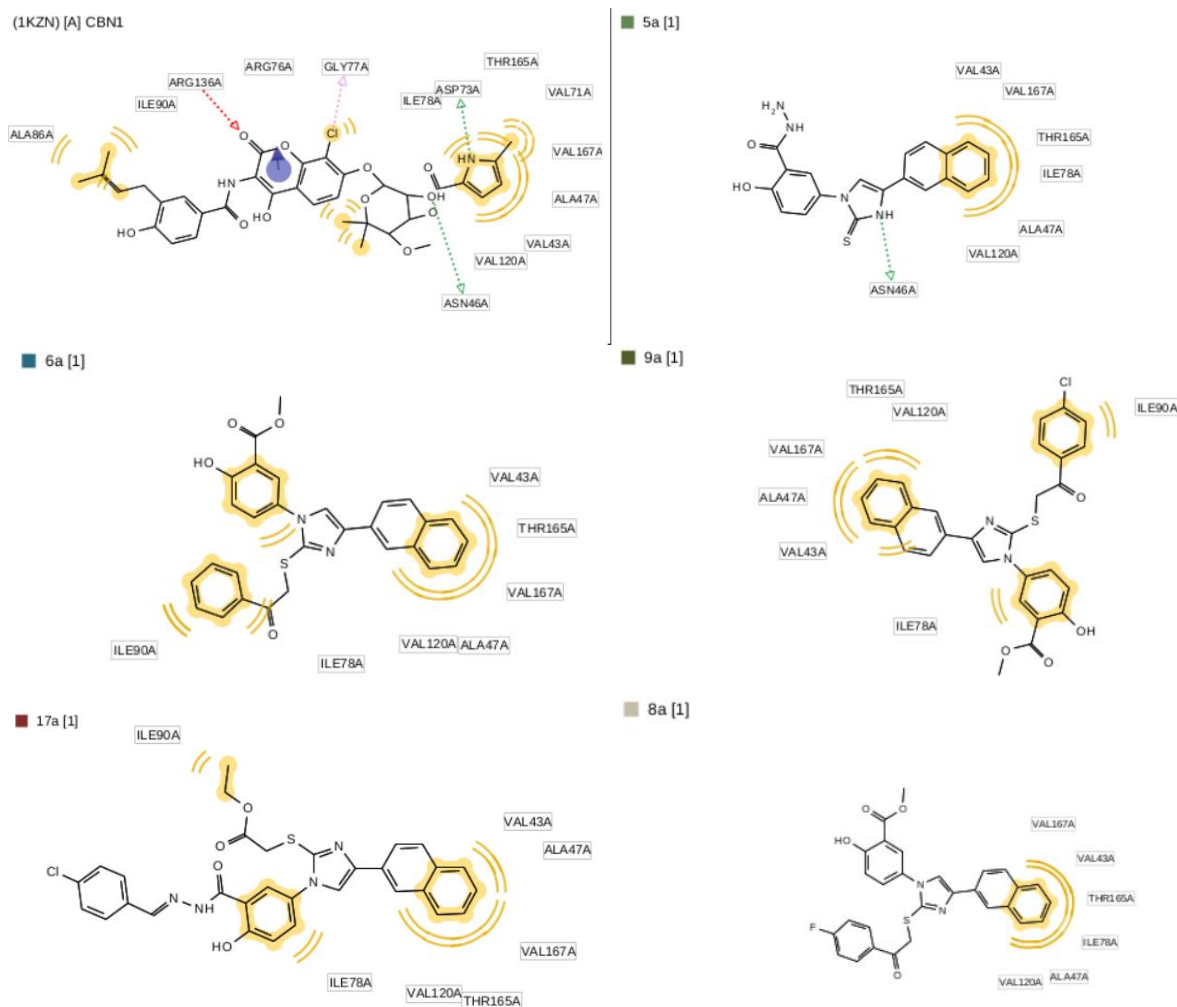
Siekiant teoriškai įvertinti susintetintų darinių afinitetą tiksliniam baltymui, buvo atliktas kompiuterinis modeliavimas naudojant „LigandScout 4.5 Advanced“ programą ir integruotą AutoDock Vina 1.1 algoritimą. Eksperimento patikimumui užtikrinti kaip atskaitos taškas buvo

naudojamas ko-kristalizuotas baltymo ligandas klorobiocinas (CBN1). Geriausių kiekvieno junginio konformacijų (RMSD = 0,00) surišimo laisvosios energijos ($-\Delta G$) vertės pateiktos lentelėje (žr. 3.4 lentelė).

3.4 lentelė. Junginių **5a**, **6a**, **8a**, **9a**, **17a** surišimo energijų palyginimas su klorobiocino surišimo energija

Junginys	Surišimo energija (Kcal/mol)
5a	-8,9
6a	-9,6
8a	-9,7
9a	-9,5
17a	-9,5
Klorobiocinas	-9,4

Susintetintų junginių struktūriniai ypatumai iš esmės pakeitė jų jungimosi pobūdį baltymo aktyviajame centre, lyginant su kontroliniu ligandu CBN1. Ligando CBN1 stabilumą užtikrina specifinių sąveikų tinklas, susidedantis iš vandenilinio ryšio su ASP73A, ASN46A, akceptoriaus sąveikos su ARG136A, halogeninio ryšio su GLY77A, aromatinio π - π stekingo su ARG76A bei hidrofobinių sąveikų. Priešingai nei CBN1, perspektyviausi tiriamieji dariniai aktyviajame centre stabilizuojasi per hidrofobines sąveikas, kurias visuose junginiuose užtikrina dešinėje pusėje esantis naftaleno žiedas, glaudžiai sąveikaujantis su nepolinėmis aminorūgštimis VAL43A, ALA47A, VAL167A, VAL120A ir THR165A. Patį stipriausią afinitetą turintis darinys **8a** stabilizuojasi išskirtinai per naftaleno hidrofobinę zoną, kur jo optimali trimatė geometrija užtikrina maksimalų erdvinį suderinamumą be papildomų specifinių ryšių. Darinių **6a** ir **9a** aukštą energiją palaiko papildomas jų aromatinių žiedų įsitvirtinimas kišenėse ties ILE90A ir ILE78A. Junginio **17a** pailginta struktūra taip pat efektyviai užpildo šias erdves, jo alifatinį esterio galą nukreipiant link ILE90A, o fenolinį žiedą – link ILE78A. Tuo tarpu junginys **5a** yra vienintelis, suformavęs kryptingą vandenilinį ryšį su ASN46A, tačiau dėl kairės molekulės pusės pasyvumo ir mažesnio bendro hidrofobinio kontakto jo energetinis įvertis išliko silpniausias serijoje (žr. 3.12 pav.).



3.12 pav. CBN1 ir junginių **5a**, **6a**, **8a**, **9a** ir **17a** sąveikos su baltymo kišenėje esančiomis aminorūgštimis

Kompiuterinio modeliavimo rezultatai atskleidė, kad keturi iš penkių tirtų junginių turėjo geresnę teorinę afinitetą nei baltymo ligandas CBN1, o jų efektyvumas išsidėstė eilute: **8a** (-9,7 Kcal/mol) > **6a** (-9,6 Kcal/mol) > **9a** = **17a** (-9,5 Kcal/mol) > CBN1(-9,4 Kcal/mol) > **5a** (-8,9 Kcal/mol). Priešingai nei kontrolinis darinys, kuris aktyviajame centre fiksuojasi specifiniais vandenilniais ir halogeniniais ryšiais, naujų junginių stabilumą daugiausia lemia hidrofobinės sąveikos – visų molekulių naftaleno žiedas idealiai užpildo nepolinę kišenę (VAL43A, ALA47A, VAL167A, VAL120A, THR165A). Dariniai **8a** ir **6a** dėl didžiausios neigiamos surišimo energijos ir optimalaus erdvinio suderinamumo yra išskiriami kaip perspektyviausi kandidatai tolimesniems biologiniams tyrimams, tuo tarpu junginio **5a** silpnesnį rezultatą lėmė papildomų aromatinių kontaktų trūkumas ir kairiosios molekulės dalies pasyvumas.

Rekomendacijos

- Tolimesnis junginių, turinčių 2-naftilo fragmentą vystymas gerinant jų tirpumą.
- Kadangi buvo atlikti pirminiai tyrimai, rekomenduojama atlikti išsamesnius tyrimus su mažesnėmis junginių koncentracijomis ir platesniu bakterijų kultūrų spektru.

Išvados

1. Ištyrus 5-aminosalicilo rūgšties darinių, turinčių imidazol-2-tiono fragmentą, alkilavimo reakcijas nepastebėta kitų funkcinių grupių reakcijos produktų, o gautuose junginiuose reakcija vyko tik prie sieros atomo.
2. Hidrazido **5a** kondensacijos reakcijose su aldehidais reikalingos papildomos *S*-alkilavimo reakcijos, todėl hidrazonams gauti reikalinga daugiakomponentė reakcija.
3. Hidrazido **5a** reakcija su heksan-2,6-dionu gali būti vykdoma be tirpiklio daugiakomponente reakcija, o katalizatorių ir tirpiklių naudojimas mažina reakcijos išeigą.
4. Aktyvumo priklausomybė nuo struktūros ir įvertinimas parodė, kad geriausiu antibakteriniu aktyvumu pasižymėjo naftilo fragmentą turintys junginiai: hidrazidas **5a**, 2-bromacetofenonais *S*-alkilinti junginiai **6a**, **8a**, **9a** ir hidrazonas **17a**.
5. Remiantis ADMET įvertinimu, 2-bromacetofenonais *S*-alkilinti junginiai **6a**, **8a** ir **9a** pademonstravo geriausią bioprieinamumo profilį ir panašumą į vaistinę medžiagą, o hidrazonas **17a** pasižymėjo palankiausiu prognozuojamu toksikologiniu profiliu, taip pat atliktas kompiuterinio modeliavimo tyrimas atskleidė, kad geriausią afinitetą *E. coli* DNR girazei turi *S*-alkilinti junginiai **6a** ir **8a**.

Literatūros sąrašas

1. NAGHAVI, M. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*. 2024. Vol. 404, no. 10459, p. 1199–1226.
2. DESHMUKH, R. et al. Controlled release of sulfasalazine loaded amidated pectin microparticles through Eudragit S 100 coated capsule for management of inflammatory bowel disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. Vol. 55, no. December 2019, p. 101495.
3. YOUSEFI, S. et al. Synthesis, bioactivity evaluation, and docking study of 5-aminosalicylic acid's fatty acid derivatives. *Monatshefte fur Chemie*. 2015. Vol. 146, no. 12, p. 2139–2149.
4. APARNA, S. et al. Exploration of the Hybrids of Imidazole-Thione and Benzotriazole Scaffolds : Chemistry , Bioactivity , and Drug Design Perspectives. 2025. Vol. 3, no. 9, p. 1445–1461.
5. FURUNO, J.P. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Vancomycin-resistant enterococci co-colonization. *Emerging Infectious Diseases*. 2005. Vol. 11, no. 10, p. 1539–1544.
6. ITO, T. et al. Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): Guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009. Vol. 53, no. 12, p. 4961–4967.
7. GU, X. et al. The development of New Delhi metallo- β -lactamase-1 inhibitors since 2018. *Microbiological Research*. 2022. Vol. 261, no. January, p. 127079.
8. RAMIREZ, M.S. - TOLMASKY, M.E. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates*. 2010. Vol. 13, no. 6, p. 151–171.
9. WANG, D. et al. Inhibitory effects of silybin on the efflux pump of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Molecular Medicine Reports* . 2018. Vol. 18, no. 1, p. 827–833.
10. AKKIRAJU, A.G. et al. Cloning, Purification, and Biophysical Characterization of FemB Protein from Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Inhibitors Screening. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2024. Vol. 196, no. 8, p. 4974–4992.
11. CLARK, N.C. et al. Comparison of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolates from Michigan and Pennsylvania. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005. Vol. 49, no. 1, p. 470–472.
12. HOSSEINI, M. et al. Correlation between Biofilm Formation and Antibiotic Resistance in MRSA and MSSA Isolated from Clinical Samples in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbial Drug Resistance*. 2020. Vol. 26, no. 9, p. 1071–1080.
13. WATKINS, R.R. et al. An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Place in therapy. *Core Evidence*. 2012. Vol. 7, p. 131–143.
14. HEIDARY, M. et al. Prevalence of tigecycline resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2024. Vol. 108, no. 1, p. 116088.
15. MODELS, D. crossm Activities of Combinations of Antistaphylococcal Antibiotics with Fusidic Acid against Staphylococcal Biofilms in In Vitro ABSTRACT. 2018. Vol. 62, no. 7, p. 1–12.
16. WANG, Y. et al. Baicalein Resensitizes Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens to Doxycycline. *Microbiology Spectrum*. 2023. Vol. 11, no. 3, p. 1–18.
17. FRIEND, D.R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005. Vol. 57, no. 2 SPEC. ISS., p. 247–265.

18. FREEMAN, H.J. Medical management of ulcerative colitis with a specific focus on 5-aminosalicylates. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* . 2012. Vol. 5, p. 77–83.
19. COUTO, D. et al. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species by the prodrug sulfasalazine and its metabolites 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine. *Redox Report*. 2010. Vol. 15, no. 6, p. 259–267.
20. YANG, Z. et al. A network meta-analysis on the efficacy of 5-aminosalicylates, immunomodulators and biologics for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *International Journal of Surgery*. 2014. Vol. 12, no. 5, p. 516–522.
21. ZHAO, L. et al. Probiotic-drug co-delivery system enhances sulfasalazine activation for inflammatory bowel disease therapy. *Materials Today Bio*. 2026. Vol. 36, no. December 2025, p. 102669.
22. ANUSEVIČIUS, K. et al. Synthesis and Antibacterial Evaluation of 5-Aminosalicylic Acid Derivatives. *Applied Sciences*. 2026. Vol. 16, no. 2, p. 703.
23. SOLIMAN, M.H. - MOHAMED, G.G. Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) new complexes of 5-aminosalicylic acid: Spectroscopic, thermal characterization and biological activity studies. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2013. Vol. 107, p. 8–15.
24. COLLIN, F. et al. Exploiting bacterial DNA gyrase as a drug target: Current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2011. Vol. 92, no. 3, p. 479–497.
25. BISACCHI, G.S. - MANCHESTER, J.I. A New-Class Antibacterial-Almost. Lessons in Drug Discovery and Development: A Critical Analysis of More than 50 Years of Effort toward ATPase Inhibitors of DNA Gyrase and Topoisomerase IV. *ACS Infectious Diseases*. 2015. Vol. 1, no. 1, p. 4–41.
26. COTMAN, A.E. et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Tyrosine-Based DNA Gyrase B Inhibitors. *Archiv der Pharmazie* . 2017. Vol. 350, no. 8, p. 1–16.
27. AL-WAHAIBI, L.H. et al. Discovery of new Schiff bases of the disalicylic acid scaffold as DNA gyrase and topoisomerase IV inhibitors endowed with antibacterial properties. *Frontiers in Chemistry*. 2024. Vol. 12, no. June, p. 1–21.
28. SHARMA, S. et al. A study of anti-inflammatory activity of some novel α -amino naphthalene and β -amino naphthalene derivatives. *Archiv der Pharmazie*. 2006. Vol. 339, no. 3, p. 145–152.
29. VOSKIENE, A. et al. Synthesis and microbiological evaluation of new 2- and 2,3-diphenoxysubstituted naphthalene-1,4-diones with 5-oxopyrrolidine moieties. *Molecules*. 2012. Vol. 17, no. 12, p. 14434–14448.
30. ATEŞ-ALAGÖZ, Z. et al. Synthesis and antioxidant properties of novel benzimidazoles containing substituted indole or 1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene fragments. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 20, no. 4, p. 325–331.
31. ALTINTOP, M.D. et al. Synthesis and biological evaluation of new naphthalene substituted thiosemicarbazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 108, p. 406–414.
32. ZHENG, S. et al. Synthesis of novel naphthalene-chimonanthine scaffolds hybrids with potent antibacterial or antifungal activity. *Natural Product Research*. 2023. Vol. 37, no. 19, p. 3261–3266.
33. LIMA-NORONHA, M.A. et al. Sending out an SOS-the bacterial DNA damage response. *Genetics and Molecular Biology*. 2022. Vol. 45, no. 3, p. 1–15.

34. ZHOU, Z.Y. et al. Computational elucidation of the binding mechanisms of curcumin analogues as bacterial RecA inhibitors. *RSC Advances*. 2019. Vol. 9, no. 34, p. 19869–19881.
35. FADDA, A.A. et al. Synthesis, Docking Study, and Antimicrobial Activity of Some New Heterocyclic Compounds Bearing Naphthalene Moiety. *ChemistrySelect*. 2024. Vol. 9, no. 37.
36. ABUO-MELHA, H. - FADDA, A.A. Synthesis, spectral characterization and in vitro antimicrobial activity of some new azopyridine derivatives. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2012. Vol. 89, p. 123–128.
37. ROMERO, D.H. et al. Synthesis of Imidazole Derivatives and Their Biological Activities. *Journal of Chemistry and Biochemistry*. 2014. Vol. 2, no. 2, p. 45–83.
38. GABA, M. - MOHAN, C. Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions. *Medicinal Chemistry Research*. 2016. Vol. 25, no. 2, p. 173–210.
39. BROWN, T. Design thinking. *Harvard business review*. 2008. Vol. 86, no. 6, p. 84–92, 141.
40. ALZHRANI, Z.M.M. et al. Recent Advancements on Benzimidazole: A Versatile Scaffold in Medicinal Chemistry. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 22, no. 2, p. 365–386.
41. IBRAHIM, Sahar abdallah et al. A review: Imidazole and its biological activities. *Records of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2024. Vol. 8, no. 1, p. 123–129.
42. SHARMA, S. et al. Convenient one-pot synthesis of novel 2-substituted benzimidazoles, tetrahydrobenzimidazoles and imidazoles and evaluation of their in vitro antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 44, no. 4, p. 1751–1757.
43. YURTTAŞ, L. et al. Synthesis and initial biological evaluation of substituted 1-phenylamino-2-thio-4,5-dimethyl-1H-imidazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2013. Vol. 23, no. 24, p. 6764–8.
44. ALZHRANI, A.Y.A. Development of novel imidazole-2-one/-2-thione heterocyclic derivatives as antimicrobial and antiproliferative agents and evaluation through biological studies and molecular modeling simulations. *Journal of Molecular Structure*. 2025. Vol. 1324, no. November 2024, p. 140959.
45. KALHOR, M. et al. Synthesis, characterization, and antibacterial activities of some novel N,N'-disubstituted thiourea, 2-amino thiazole, and imidazole-2-thione derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. 2014. Vol. 23, no. 6, p. 2947–2954.
46. AGHARBAOUI, F.E. et al. Computational and synthetic approaches for developing Lavendustin B derivatives as allosteric inhibitors of HIV-1 integrase. *European journal of medicinal chemistry*. 2016. Vol. 123, p. 673–683.
47. NI, B. et al. AutoDock-SS : AutoDock for Multiconformational Ligand-Based Virtual Screening. 2024.
48. PÉREZ-REGIDOR, L. et al. Virtual Screening Approaches towards the Discovery of Toll-Like Receptor Modulators. 2016.
49. ELANGO VAN, S. et al. Efficient and selective N-alkylation of amines with alcohols catalysed by manganese pincer complexes. *Nature Communications*. 2016. Vol. 7, p. 1–8.
50. SHIN, W. et al. PL-PatchSurfer2: Improved Local Surface Matching-Based Virtual Screening Method That Is Tolerant to Target and Ligand Structure Variation. 2016.

51. SONAWANE, R.B. et al. Room-Temperature, Base-Mediated Selective Synthesis of 2-(Arylamino)ethanols and 2-Aryloxyethanols. *SynOpen*. 2019. Vol. 3, no. 4, p. 124–137.
52. WU, J.C. et al. Copper-catalyzed C-H oxidation/cross-coupling of α -amino carbonyl compounds. *Angewandte Chemie - International Edition*. 2012. Vol. 51, no. 14, p. 3453–3457.
53. GOLCIENĖ, B. et al. Imidazole-2-thione derivatives as new selective anticancer agents with anti-metastatic properties: synthesis and pharmacological evaluation. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2026. Vol. 41, no. 1.
54. VAINAUSKAS, V. et al. Synthesis and Characterization of Sulfonamide-Imidazole Hybrids with In Vitro Antiproliferative Activity against Anthracycline-Sensitive and Resistant H69 Small Cell Lung Cancer Cells. *ChemMedChem*. 2025. Vol. 20, no. 16.
55. KAMEL, M.S. et al. Microwave-Assisted Synthesis, Biological Activity Evaluation, Molecular Docking, and ADMET Studies of Some Novel Pyrrolo [2,3-b] Pyrrole Derivatives. *Molecules*. 2022. Vol. 27, no. 7.
56. IVAN, B.C. et al. New Pyrrole Derivatives as Promising Biological Agents: Design, Synthesis, Characterization, In Silico, and Cytotoxicity Evaluation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, no. 16.
57. ABDELHAMID, A.A. et al. Synthesis and Toxicological Effect of Some New Pyrrole Derivatives as Prospective Insecticidal Agents against the Cotton Leafworm, *Spodoptera littoralis* (Boisduval). *ACS Omega*. 2022. Vol. 7, no. 5, p. 3990–4000.
58. FATAHALA, S.S. et al. Pyrrole and fused pyrrole compounds with bioactivity against inflammatory mediators. *Molecules*. 2017. Vol. 22, no. 3, p. 1–18.
59. SAPIJANSKAITĖ-BANEVIČ, B. et al. Synthesis, characterization and bioassay of novel substituted 1-(3-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl)-5-oxopyrrolidines. *Molecules*. 2020. Vol. 25, no. 10, p. 1–19.
60. BHANDARI, N. - GAONKAR, S.L. A facile synthesis of N-substituted 2,5-dimethylpyrroles with saccharin as a green catalyst. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015. Vol. 51, no. 4, p. 320–323.
61. NOSHIRANZADEH, N. et al. Chiral lactic hydrazone derivatives as potential bioactive antibacterial agents: Synthesis, spectroscopic, structural and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. 2017. Vol. 1128, p. 391–399.
62. POPIOŁEK, Ł. et al. New hydrazide-hydrazones and 1,3-thiazolidin-4-ones with 3-hydroxy-2-naphthoic moiety: Synthesis, in vitro and in vivo studies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 103, no. October 2017, p. 1337–1347.
63. ZLATANOVA-TENISHEVA, H. - VLADIMIROVA, S. Pharmacological Evaluation of Novel Hydrazide and Hydrazone Derivatives: Anti-Inflammatory and Analgesic Potential in Preclinical Models. *Molecules*. 2025. Vol. 30, no. 7.
64. KÜÇÜKGÜZEL, S.G. et al. Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2003. Vol. 38, no. 11–12, p. 1005–1013.
65. PATEL, M.C. - DHAMELIYA Synthesis and biological activity of (Z) -n-(5 Benzyldiene-4-oxo-2-substituted-phenylthiazolidin-3-yl)-5-((1, 3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-2-hydroxybenzamide. *E-Journal of Chemistry*. 2010. Vol. 7, no. 4, p. 1484–1490.
66. EL-FEKY, S.A.H. et al. Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory screening of novel quinoline incorporated pyrazole derivatives using the Pfitzinger reaction II. *Bioorganic Chemistry*. 2015. Vol. 58, p. 104–116.

67. EL-HELBY, A.G.A. et al. Design, synthesis, molecular modeling and biological evaluation of novel 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione derivatives as potential anticonvulsant agents. *Journal of Molecular Structure*. 2017. Vol. 1130, p. 333–351.
68. KALARIYA, R. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of novel amide-coupled naphthalene scaffolds as potent inhibitors of bacterial recombinase A. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2022. Vol. 6, no. August, p. 100078.
69. GUY, R.C. Ames test. In *Encyclopedia of Toxicology*. 4. Ed.[s.l.]: Elsevier, 2024. p. 377–379. ISBN 9780128243152.
70. ABDELGALIL, M.M. et al. A novel of quinoxaline derivatives tagged with pyrrolidinyl scaffold as a new class of antimicrobial agents: Design, synthesis, antimicrobial activity, and molecular docking simulation. *Journal of Molecular Structure*. 2023. Vol. 1274, p. 134443.
71. RASLAN, R.R. et al. Evaluation of the anti-proliferative activity of 2-oxo-pyridine and 1'H-spiro-pyridine derivatives as a new class of EGFRWt and VEGFR-2 inhibitors with apoptotic inducers. *RSC Advances*. 2023. Vol. 13, no. 15, p. 10440–10458.
72. TROMBETTI, G.A. et al. A Drug Discovery Approach for an Effective Pain Therapy through Selective Inhibition of Nav1.7. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, no. 12.

Priedai

1 priedas. Junginių 3–21 ADMET parametrai

Junginys	Molekulinė masė (g/mol)	LogP	HBA/HBD	Virškinamojo trakto absorbcija	Praėjimas pro BBB	CYP3A4 inhibicija	AMES toksiškumas
3a	335	3,6–3,75	5/2	Didelė	Taip	Ne	Taip
3b	345	2,5–2,6	7/2	Didelė	Ne	Ne	Ne
4a	376	4,85	5/2	Didelė	Ne	Ne	Taip
4b	386	3,7	7/2	Didelė	Ne	Ne	Taip
5a	376	3,7	5/4	Didelė	Ne	Ne	Taip
6a	494	6,2	6/1	Didelė	Ne	Taip	Taip
7a	510	5,9	7/2	Didelė	Ne	Taip	Ne
8a	512	6,3–6,7	6/1	Didelė	Ne	Taip	Taip
9a	529	6,8	6/1	Didelė	Ne	Taip	Taip
10a	573	6,9	6/1	Didelė	Ne	Taip	Taip
11a	539	6,1	9/1	Didelė	Ne	Taip	Taip
6b	504	5	8/1	Didelė	Ne	Taip	Taip
7b	520	4,7	9/2	Didelė	Ne	Taip	Ne
8b	522	5,2–5,6	8/1	Didelė	Ne	Taip	Ne
9b	539	5,7	8/1	Didelė	Ne	Taip	Ne
10b	583	5,8	8/1	Didelė	Ne	Taip	Ne
11b	549	4,9	11/1	Didelė	Ne	Taip	Taip
12a	462	4,8	7/1	Didelė	Ne	Ne	Taip
12b	472	3,7	9/1	Didelė	Ne	Ne	Ne
13a	540	5,7–5,9	8/2	Didelė	Ne	Ne	Taip
14a	462	3,7	8/3	Didelė	Ne	Ne	Taip
15a	568	6–6,4	8/2	Didelė	Ne	Ne	Taip
16a	585	6,5	8/2	Didelė	Ne	Ne	Taip
17a	585	6,5	8/2	Didelė	Ne	Ne	Taip
18a	619	7,1	8/2	Didelė	Ne	Ne	Ne
19a	629	6,6	8/2	Didelė	Ne	Ne	Ne
20a	664	7,2	8/2	Didelė	Ne	Ne	Taip
21a	581	5,8	9/2	Didelė	Ne	Ne	Taip