

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

**АБДУРАХМАНОВА
Есма Рустемівна**

УДК 547.1+547.435+547.787

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ 4-ФОСФОРІЛЬОВАНИХ
5-(ГІДРОКСИАЛКІЛ)АМІНО-1,3-ОКСАЗОЛІВ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
БРОВAREЦЬ Володимир Сергійович,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних
гетероциклічних основ, заступник директора з наукової роботи

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
ОНИСЬКО Петро Петрович,
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,
завідувач відділу хімії елементоорганічних сполук

доктор фармацевтичних наук, професор,
ДЕМЧЕНКО Анатолій Михайлович,
Інститут фармакології та токсикології НАМН України,
завідувач відділу синтезу фізіологічно активних речовин

Захист дисертації відбудеться «24» лютого 2017 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Автореферат розісланий «20» січня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. 5-Аміно-1,3-оксазоли мають широке застосування у багатьох областях медицини, а також є важливими інтермедіатами для синтезу потенційних біоактивних сполук. Вони являють значний інтерес як біологічно активні речовини: інгібітори ферментів, антибактеріальні, протівірусні препарати та інші.

Похідні 1,3-оксазолу систематично вивчаються у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ ІБОНХ НАН України, про що свідчить велика кількість робіт за останнє десятиліття. На їх основі синтезовано багато різноманітних гетероциклічних та ациклічних сполук, що виявляють біологічну активність. Але серед даного класу сполук ще не відомо 4-фосфорильованих 1,3-оксазолів, які містили б у положенні 5 фармакофорний аміноспиртовий замісник, який входить до складу багатьох природних молекул та синтетичних лікарських засобів.

З огляду на це актуальним є об'єднання в одній молекулі фосфорильованого оксазольного кільця та гідроксиалкіламінного залишку та розробка зручних препаративних методів синтезу таких сполук, а також здійснення пошуку нових біологічно активних речовин у даному ряді, чому і присвячена наша робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалася в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2013-2016 рр.: «Синтез та дослідження нових похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема 2.1.10.11-10, № держреєстрації 0110U000373), «Синтез нових біоактивних похідних азагетероциклів та дослідження їх властивостей» (тема 2.1.10.11-15, № держреєстрації 0115U002587), «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей та механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657).

Мета і завдання дослідження. Основна мета нашої роботи полягала у розробці препаративних методів синтезу нових 4-фосфорильованих похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, що містять біля атома азоту гідроксиалкільні групи, а також у дослідженні їх властивостей з метою отримання потенційно біоактивних сполук гетероциклічної та ациклічної природи. Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- ❖ знайти оптимальні умови для взаємодії діетилових естерів [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлороетил]фосфонових кислот та [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфоній хлоридів з різноманітними N-незаміщеними та N-заміщеними аміноспиртами, які містять у своєму складі одну або дві гідроксильні групи;
- ❖ дослідити взаємодію діетилових естерів [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлороетил]фосфонових кислот та [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфоній хлоридів з амінополіспиртом – N-метил-D-глюкаміном;
- ❖ вивчити поведінку 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів у водних оцтовій та трифторооцтовій кислотах;

- ❖ дослідити розкриття оксазольного циклу 4-фосфорильованих похідних 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолу під дією галогеноводнів у безводних умовах;
- ❖ довести будову отриманих сполук сучасними фізико-хімічними методами дослідження;
- ❖ проаналізувати зв'язок між структурою отриманих речовин та їх біологічною активністю в системах *in vitro* та *in vivo*.

Об'єкт дослідження – 4-фосфорильовані похідні 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолу.

Предмет дослідження – нові потенційні біорегулятори циклічної та ациклічної природи, одержані на основі 4-фосфорильованих похідних 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолу.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), хромато-мас-спектрометрія (визначення чистоти та маси молекулярних іонів отриманих речовин), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення будови сполук).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено взаємодію доступних діетилових естерів [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлоретил]фосфонових кислот з різноманітними аміноалканами – циклічними або ациклічними аміноспиртами, які містять одну або дві гідроксильні групи, а також з амінополіспиртом – N-метил-D-глюкаміном, що дало можливість отримати невідомі раніше діетилові естери 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот з високими виходами. Показано, що взаємодія [(1-ациламіно)-2,2-дихлоретеніл]трифенілфосфоній хлоридів з N-незаміщеними аміноспиртами приводить до 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів, а з N-заміщеними аміноспиртами – до заміщених 2-метиліден-1,3-оксазолідинів, в яких трифенілфосфонієва група знаходиться у бічному ланцюзі. Отримано нові фосфонопептидоміметики розщепленням 1,3-оксазольного циклу в кислотному середовищі та вперше досліджено його розкриття дією хлороводню у безводних умовах.

Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих речовин, в результаті чого виявлено сполуки з противірусною, судинорозширюючою активностями, а також такі, які впливають на скоротливу активність лівого шлуночка міокарда ізольованого серця щурів та на функціональний стан серця щурів *in vivo*.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці зручних препаративних методів синтезу ряду нових 4-фосфорильованих похідних 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолу, які є самі та являються базовими для отримання сполук з потенційною біологічною активністю.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Постановка задачі та обговорення результатів роботи проведені з науковим керівником. Рентгеноструктурні дослідження сполук виконані разом з к. х. н. Е. Б. Русановим. Квантовохімічні розрахунки зроблені д. х. н., професором О. Б. Роженком та д. х. н. О. Д. Качковським. Противірусна активність ви-

вчалася у Національному інституті алергічних та інфекційних хвороб США (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA). Дослідження судинорозширюючої активності здійснено разом з к.м.н. І.Н. Яковенком, а також в Інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України разом з к.м.н. Н.О. Дорофєєвою та к.б.н. Ю.В. Гошовською. Експериментальне дослідження речовин як інгібіторів 15-ліпоксигенази проведено разом з к. б. н. І.М. Міщенко у відділі механізмів біоорганічних реакцій ІБОНХ НАН України. Автор висловлює щире подяку співробітникам відділу, особливо к. х. н. Головченку О. В. та к. х. н. Зябреву В.С. за допомогу та творчу співпрацю у виконанні роботи.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на: V Міжнародній конференції „Химия, структура и функция биомолекул” (Мінськ, Білорусь, 2014), 17th International symposium „Advances in the chemistry of heterorganic compounds” (Lodz, Poland, 2014), П’ятій міжнародній конференції SHS 2015 „Chemistry of Heterocyclic Compounds - Modern aspects” (Санкт-Петербург, Росія, 2015), VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів „Хімічні Каразінські читання-2015” (Харків, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті”, присвяченій 75-річчю хіміко-біологічного факультету ТНПУ імені Володимира Гнатюка (Тернопіль, 2015), Drug Discovery Conference (Riga, Latvia, 2015), VI Національній конференції „Домбровські хімічні читання – 2015” (Чернівці, 2015), 18th International symposium „Advances in the chemistry of heterorganic compounds” (Lodz, Poland, 2015), Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів та молодих учених з міжнародною участю „Хімічні проблеми сьогодення”(Вінниця, 2016), Міжнародній конференції студентів та аспірантів „Сучасні проблеми хімії” (Київ, 2016), XXX Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, 2016), Balticum Organicum Syntheticum BOS-2016 (Riga, Latvia, 2016), XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016), 19th International symposium „Advances in the chemistry of heterorganic compounds” (Lodz, Poland, 2016).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 19 праць, з них 6 статей у провідних фахових журналах та 13 тез наукових доповідей.

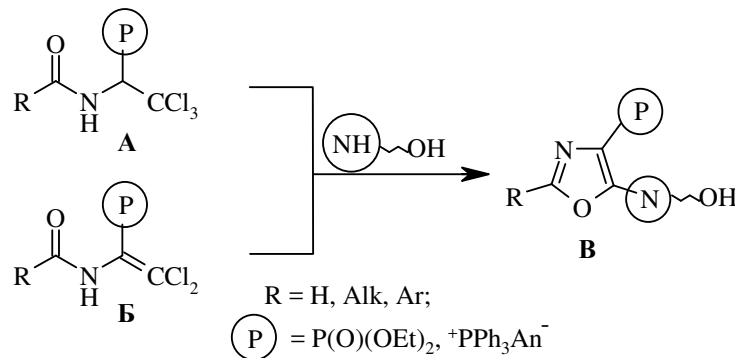
Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, який включає 170 найменувань.

У першому розділі зроблено огляд літератури щодо синтезу заміщених 5-аміно-1,3-оксазолів. У другому та третьому розділах наведені власні експериментальні дослідження. В четвертому розділі подані дані щодо біологічних досліджень синтезованих сполук.

Дисертаційна робота викладена на 193 сторінках машинопису і містить 49 таблиць, 25 схем та 25 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

Одним із основних методів отримання 4-фосфорильованих похідних 5-аміно-1,3-оксазолу є взаємодія реагентів (А) або (Б) з первинними та вторинними амінами, який був розроблений ще в 70-х роках минулого століття українськими вченими (Драч Б.С. та ін. – ЖОХ. – 1973. – 44, №8. – С. 1712). Нами вперше в дану циклізацію були введені аміноспирти різноманітної будови, що дало можливість синтезувати нові 1,3-оксазоли (В), які містять у положенні 4 циклу фосфоровмісний замісник, а у положенні 5 – гідроксиалкіламіний залишок, а також дослідити реакційну здатність отриманих сполук та провести пошук серед них біорегуляторів різної дії.



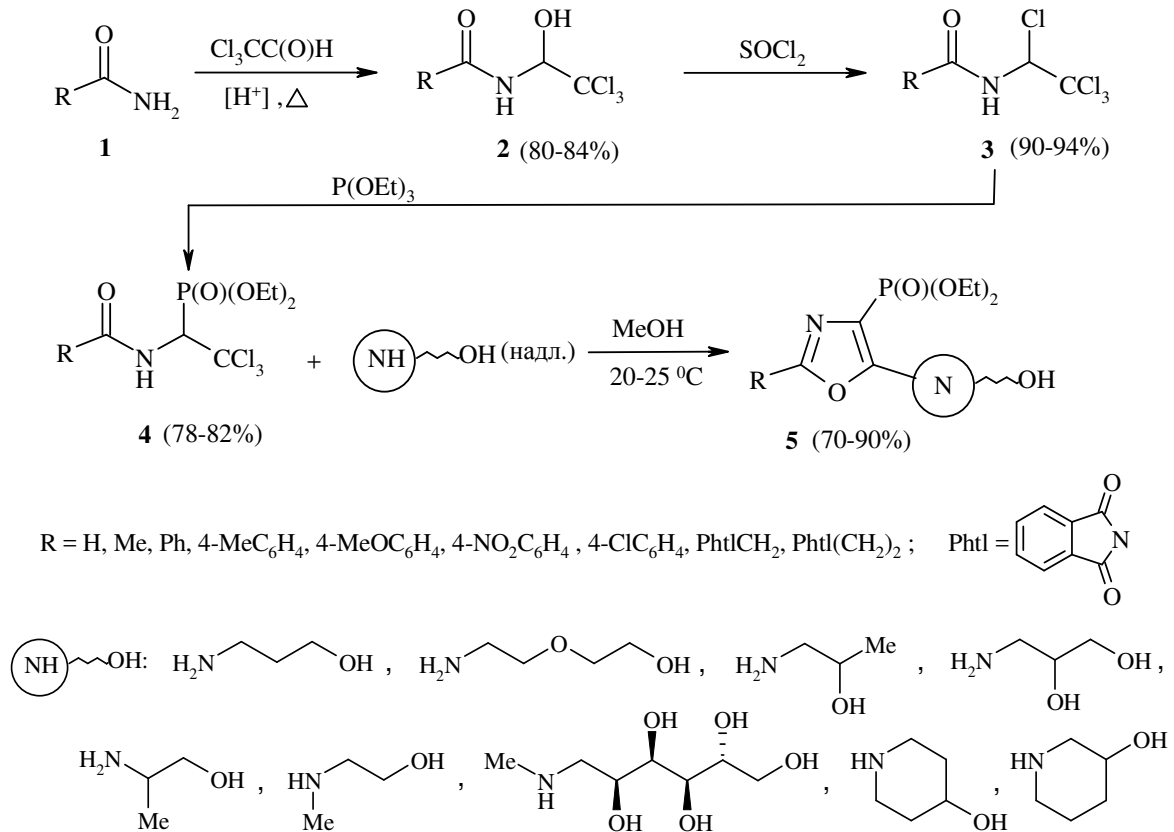
Синтез діетилових естерів 2-R-5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфоновоїх кислот

Метод синтезу діетилових естерів 2-R-5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфоновоїх кислот передбачає введення певних замісників на конкретних стадіях. Так, вихідними є амід карбонових кислот (1), які при конденсації із хлоралем дають аддукти (2). Останні після обробки тіонілхлоридом перетворюються у високореакційноздатні тетрахлороетиламід (3). На наступному етапі вводиться фосфоровмісний залишок. Так, реакцією з триетилфосфітом були отримані із високими виходами продукти перегрупування Арбузова (4), які вперше були введені нами у реакцію з різноманітними аміноалканами, в результаті чого і були отримані бажані 4-фосфорильовані 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазоли (5). При цьому 1,3-оксазоли у положенні 5 містять циклічні та ациклічні аміноспирти з однією або двома гідроксильними групами, а також амінополіспирт – N-метил-D-глюкамін, який входить до складу відомих фармацевтичних препаратів – циклоферону та реамберину.

Варто зауважити, що на відміну від взаємодії реагентів (4) із простими аліфатичними амінами, їх реакція з аміноспиртами, котрі містять декілька нуклеофільних центрів, не завжди відбувається однозначно, що пов'язано, очевидно, з утворенням внутрішньоводневого зв'язку в аміноспиртовому фрагменті у проміжних структурах циклізації. Нами було встановлено, що оптимальними умовами є взаємодія діетилових естерів фосфоновоїх кислот (4) з надлишком аміноспирту у метанолі при кімнатній температурі. Це приводить до одержання похідних 1,3-оксазолу (5) з виходами 70-90% (схема 1). Однак, з деякими аміноспиртами, зокрема, з 2-амінопропан-1-олом, 3-амінопропан-2-олом та

3-амінопропан-1,2-діолом реакцію необхідно проводити у метанолі при нагріванні, що дає можливість отримати бажані оксазоли з високими виходами.

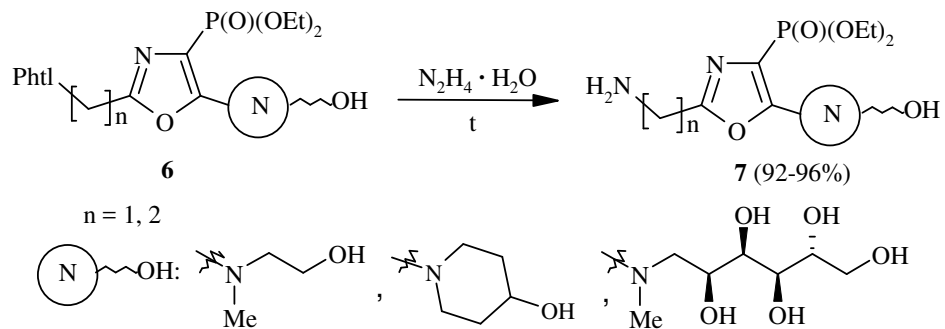
Схема 1



Діетилові естери 2-R-5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот (**5**) являють собою безбарвні густі оливи або кристалічні речовини без запаху, добре розчинні у багатьох органічних розчинниках.

Даний метод синтезу 4-фосфорильованих 1,3-оксазолів дозволив нам ввести у положення 2 гетероциклу метильний та арильні замісники, котрі містять донорні та акцепторні групи. Особливо цікавими з хімічної точки зору є оксазоли (**6**) з фталімідоалкільними залишками (схема 2). Зняття фталоїльного захисту шляхом гідразінолізу дає можливість отримати 2-аміноалкільні похідні (**7**) з первинною аміногрупою, яку в подальшому можна модифікувати.

Схема 2

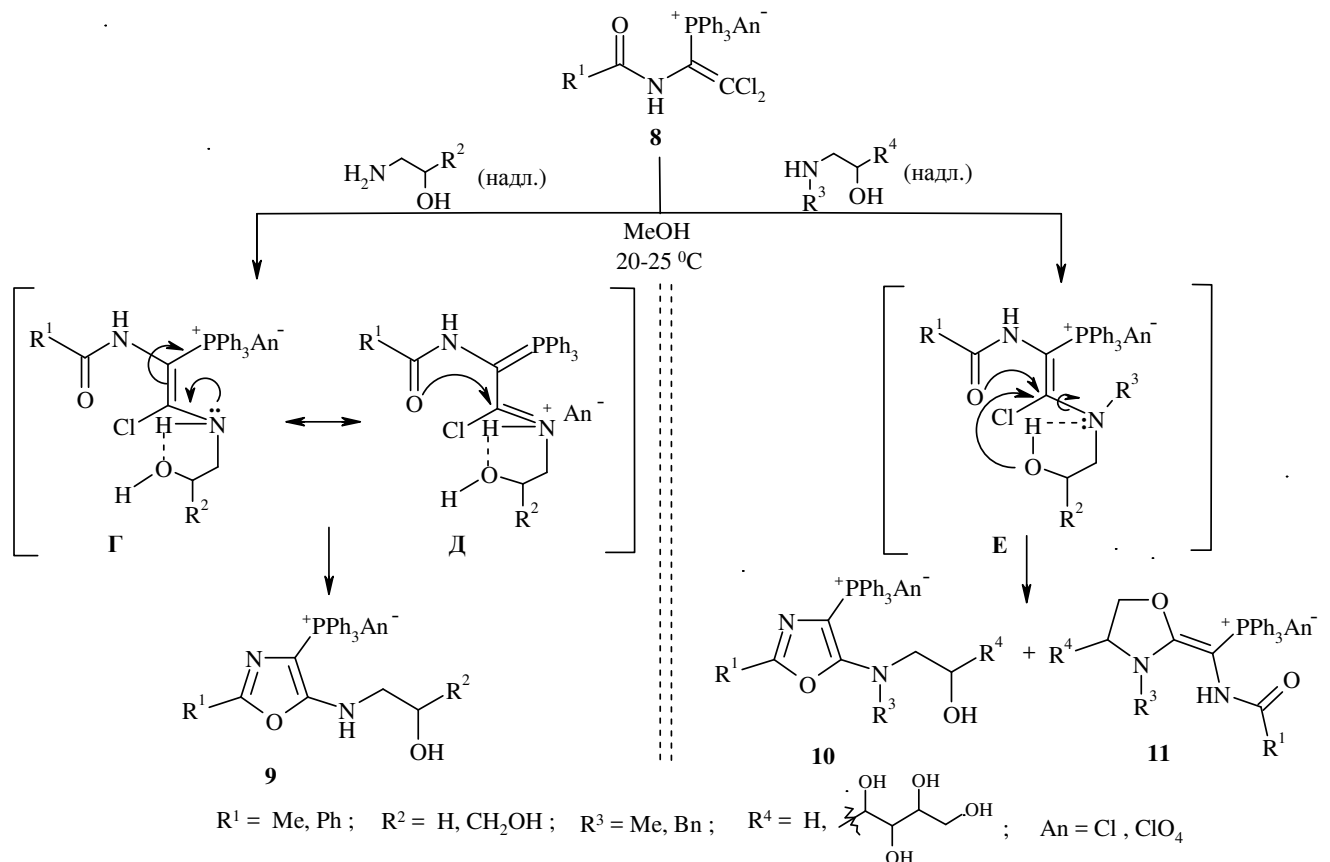


Будову продуктів, представлених на схемах 1 та 2, надійно доведено за допомогою елементного аналізу, спектрів ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, інфрачервоної спектроскопії та мас-спектрометрії.

Взаємодія [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфоній хлоридів з аміноспиртами

Цікаво було ввести у положення 4 оксазольного кільця не тільки діетоксифосфорильну групу, а й інші фосфоровмісні замісники, зокрема, високоліпофільну трифенілфосфонієву групу, яка є унікальним транспортним засобом, що сприяє швидкому проникненню субстратів через біологічні мембрани. Для цього ми використали взаємодію [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфонієвих солей (**8**) з аміноалканолами. Однак, виявилось, що реагенти (**8**) дають 4-фосфорильовані оксазоли (**9**) лише з такими аміноспиртами, які містять первинну аміногрупу (схема 3). Натомість, з N-заміщеними аміноспиртами поряд з оксазолами (**10**) утворювалися 2-метиліден-1,3-оксазолідини (**11**), як результат дії двох нуклеофільних центрів аміноспирту на дихлорометиленовий фрагмент реагентів (**8**). Це пов'язано, можливо, з тим, що у випадку N-заміщених аміноалканолів на відміну від N-незаміщених (де можливе спряження неподіленої електронної пари (НЕП) атома азоту структури (**Г**) з подвійним С=С зв'язком з утворенням фосфінометиленового проміжного продукту (**Д**), таке спряження у структурі (**Е**) відсутнє, так як НЕП атома азоту задіяна у водневому зв'язку. Це приводить до вільного обертання навколо одинарного С-Н зв'язку і можливості альтернативної циклізації в оксазолідини. При цьому трифенілфосфонієва група в продуктах (**11**) безпосередньо не зв'язана з гетероциклом, а знаходиться у бічному ланцюзі.

Схема 3



Будову таких продуктів однозначно доведено за допомогою рентгеноструктурного аналізу (див. *рис.1*).

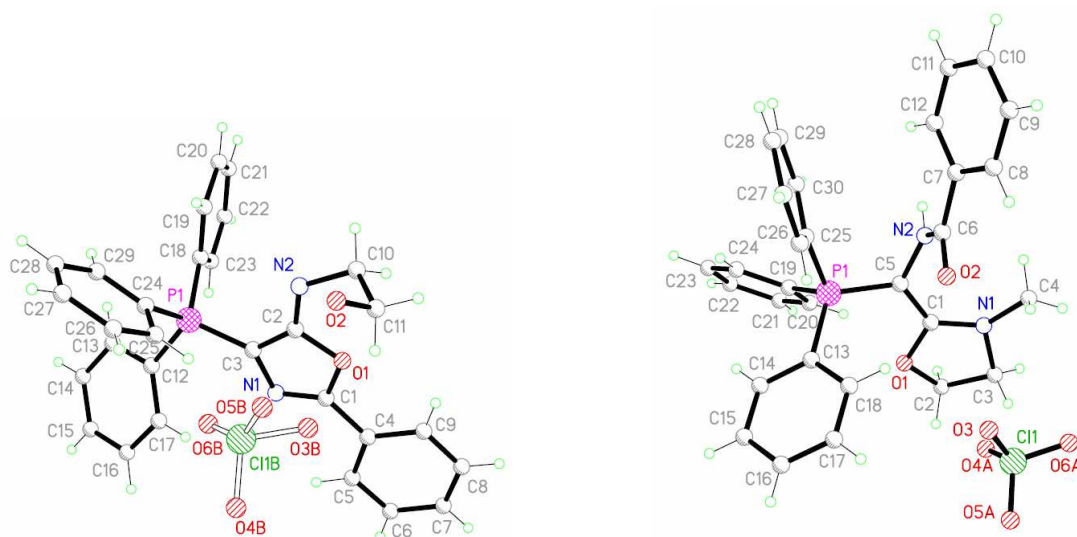
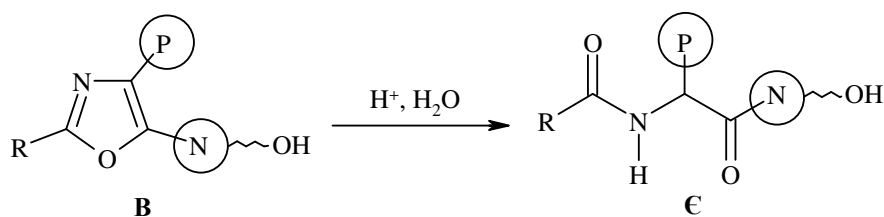


Рис. 1. Загальний вигляд молекул сполуки **9** ($R^1=Ph$, $R^2=H$, $An=ClO_4$) та **11** ($R^1=Ph$, $R^3=Me$, $R^4=H$, $An=ClO_4$) за даними РСД

Гідроліз 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів

Похідні 4-фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів можна розглядати як замасковані амінокислоти, було також показано [Кондратюк К.М. та ін. – ЖОХ. – 2012. – 82, №4. – С. 556], що вони здатні розщеплюватись у оцтовій кислоті із утворенням ациклічних продуктів, які містять фрагмент фосфоногліцину (схема 4). Саме ця властивість 1,3-оксазольного циклу була використана нами у розробці препаративних методів синтезу нових фосфорильованих пептидоміметиків різної будови, як важливого класу біологічно активних речовин.

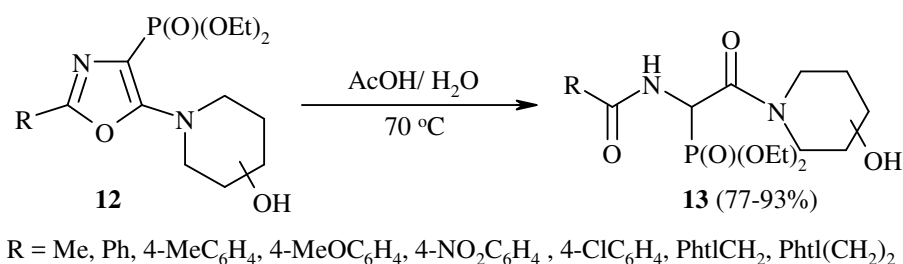
Схема 4



Варто зауважити, що перетворення **B**→**C**, на відміну від оксазолів, які містять у положенні 5 прості аміни, у випадку аміноспиртів, не завжди відбувалося однозначно. Виявилось, що розщеплення оксазольного кільця у водному розчині оцтової кислоти при 70 °С відбувається лише тих оксазолів (**12**), які містять у положенні 5 залишки циклічних аміноалканолів. При цьому з високими виходами утворюються продукти (**13**) (схема 5). Однак, слід зазначити, що дану реакцію треба проводити дуже обережно, так як відбувається часткове ацетилювання

гідроксильної групи, що призводить до утворення незначних кількостей О-ацетильних похідних сполук (**13**).

Схема 5



Крім того, на швидкість перетворення (**12**)→(**13**) впливає природа замісника, що знаходиться у положенні 2. Так, електродонорні групи у арильному залишку прискорюють цей процес, а електроноакцепторні – сповільнюють його (табл. 1).

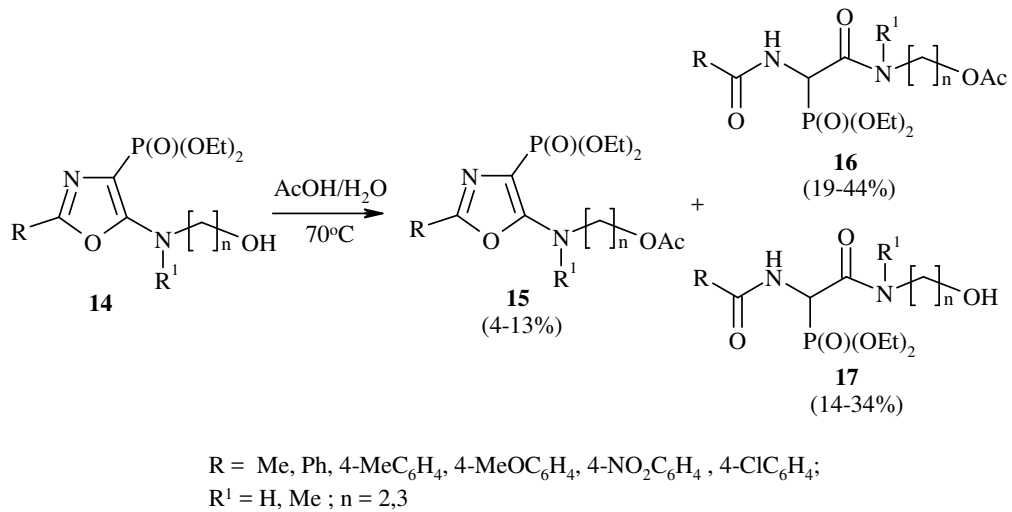
Табл. 1. Вплив природи замісника у положенні 2 на швидкість гідролізу діетилових естерів 2-арил-5-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти.

Сполука	Конверсія (%)				
	0.5 год	1 год	3 год	4 год	7 год
	3	66	90	92	98
	4	47	67	75	88
	21	88	90	94	99
	0	5	22	43	45

Натомість, 4-фосфорильовані 1,3-оксазоли, які містять у положенні 5 залишки ациклічних аміноалканолів, при дії водної оцтової кислоти при 70 °С дають суміш сполук: в основному вихідні оксазоли (**14**), в незначних кількостях їх О-аце-

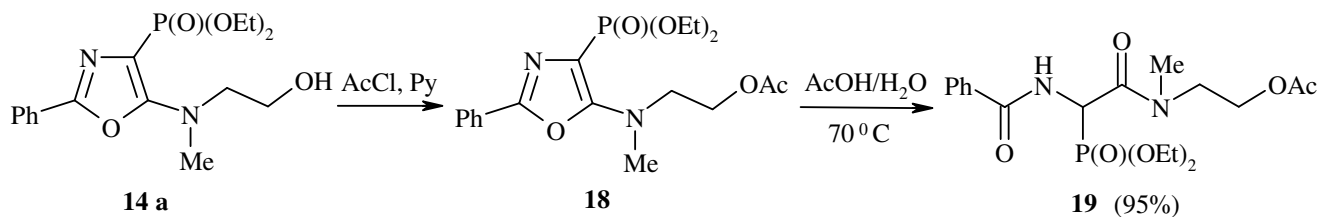
тильовані похідні (**15**), О-ацетильовані пептидоміметики (**16**), а також бажані пептидоміметики (**17**) з невисокими виходами (схема 6).

Схема 6

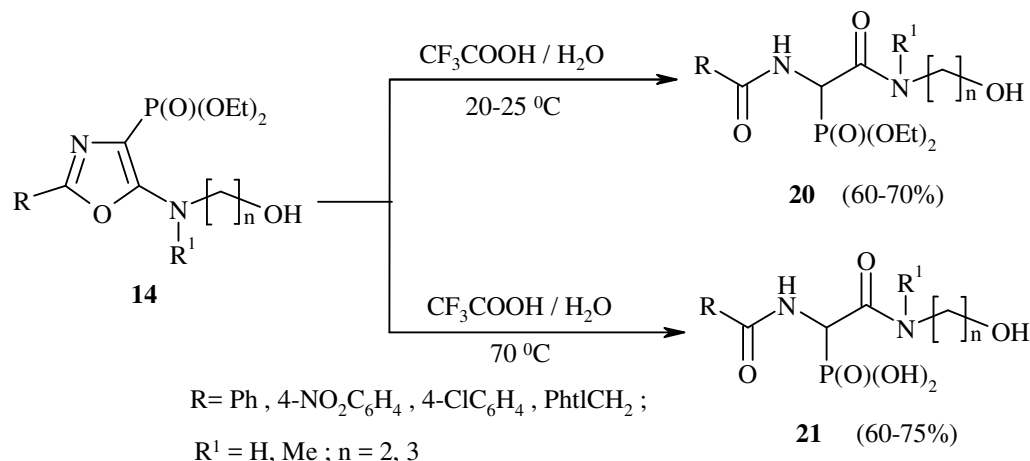


Цей факт навів нас на думку, що в оксазолах, які містять залишки ациклічних аміноспиртів, відбувається стабілізація оксазольного циклу за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Щоб перевірити це припущення, ми спочатку проацетилювали гідроксильну групу сполуки (**14a**), а потім проводили розкриття оксазольного циклу у водній оцтовій кислоті при 70 °С (схема 7). Виявилось, що перетворення (**18**)→(**19**) відбувалося гладко, в результаті чого О-ацетильований пептидоміметик (**19**) був виділений з високим виходом.

Схема 7



Труднощі на шляху до отримання бажаних фосфопептидоміметиків, що містять залишки ациклічних аміноспиртів, наштовхнули нас на пошук інших кислотних реагентів для розкриття оксазольного кільця. Так, виявилось, що найкращим середовищем для розщеплення таких оксазолів є 85% водний розчин трифторооцтової кислоти при 20-25°С. При цьому були отримані з виходами 60-70% фосфопептидоміметики (**20**) (схема 8). Цікаво, що при нагріванні реакційної суміші у трифторооцтовій кислоті до 70 °С відбувається поряд з розкриттям циклу ще і гідроліз діетоксифосфорильної групи, в результаті чого нами були отримані фосфонові кислоти (**21**).

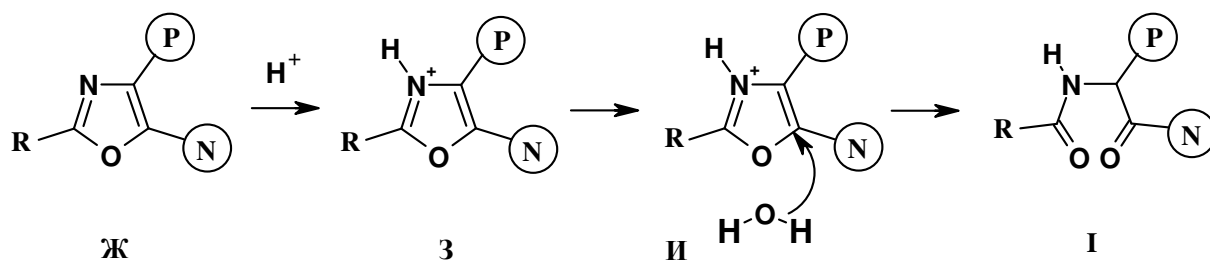


Факт розщеплення оксазольного кільця добре прослідковується за допомогою спектрів ЯМР ^{31}P , зокрема, при переході від оксазолів (**14**) до ациклічних продуктів спостерігається зсув у більш слабе поле сигналів атома фосфора на 5 мільйонних часток (з 13-14 до 17-18 м.ч.). У спектрах ЯМР ^1H фіксується поява сигналу метинового атома водню у вигляді дублету дублетів в області 5.52-5.03 м.ч. з КССВ $^3J_{\text{HH}} = 8.8\text{-}9.1$ Гц та $^2J_{\text{HP}} = 22.8\text{-}23.6$ Гц для естерів (**20**) та в області 4.70-4.85 м.ч. з КССВ $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц та $^2J_{\text{HP}} = 22.2$ Гц для фосфонових кислот (**21**).

Сполуки (**20**) та (**21**) являють собою безбарвні, густі оливи або кристалічні речовини, які розчинні у воді та більшості органічних розчинників.

Оскільки розкриття оксазольного циклу структури (**Ж**) відбувається у кислому середовищі, то першочерговим інтермедіатом, очевидно, буде продукт його протонування (схема 9). Проведені квантовохімічні розрахунки (програма *TURBOMOLE V.6.4*) показали, що протонування 4-фосфорильованих 5-амінооксазолів відбувається по циклічному атому азота з утворенням оксазолієвих солей (**З**). Подальша дія води, згідно розрахунків, спрямована по положенню 5 циклу структури (**И**), що приводить до його розкриття з утворенням ациклічних продуктів (**І**).

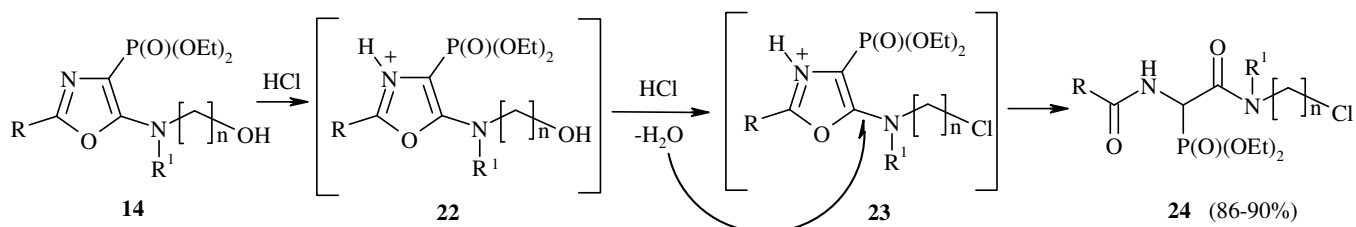
Схема 9



Розщеплення 4-фосфорильованих 5-(гідроксиполі)аміно-1,3-оксазолів у безводних умовах

Так як ключовою стадією процесу розкриття 4-фосфорильованого 5-амінооксазольного циклу є протонування по ендоециклічному атому азота, цікаво було б отримати в індивідуальному стані оксазолієві солі типу (3) – продукти (22).

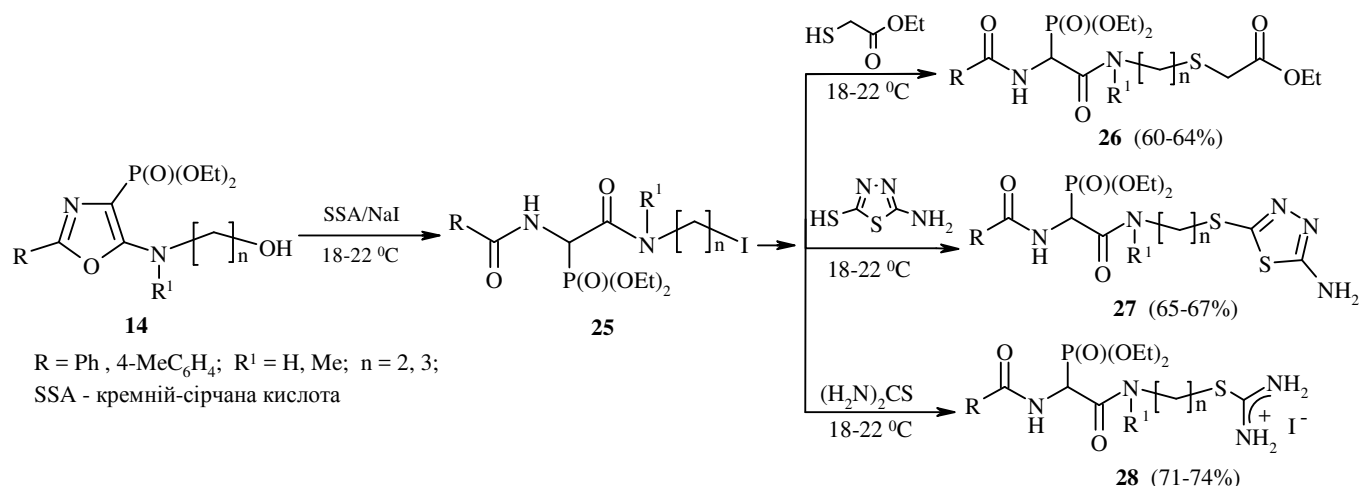
Схема 10



Виявилося, що дія безводного хлористого водню на сполуки (14), можливо й дає структуру (22), але вона є нестійкою, що в кінцевому результаті приводить до ациклічних продуктів (24). Спочатку, ймовірно, відбувається заміщення гідроксильної групи на атом хлору з утворенням інтермедіатів (23), які в подальшому розщеплюються молекулою води, яка виділяється в процесі перетворення (14)→(23). При цьому були одержані нові фосфонопептидоміметики (24) з високими виходами. Ці сполуки є цікавими з біологічної точки зору за рахунок хлоралкіламінного фрагменту, який входить до складу багатьох антиракових препаратів, наприклад, фотемустину, дія якого пов'язана з алкілюючою здатністю.

Нами був розроблений також метод синтезу аналогів сполук (24), які містять замість атома хлору атом йоду та володіють більш сильним алкілюючим ефектом.

Схема 11



Йодопохідні (25) отримані дією на оксазол (14) йодиду натрію в присутності кремній-сірчаної кислоти (SSA) в середовищі безводного ацетону при 18-22 °С. При цьому відбувається розкриття оксазольного циклу та заміщення гідроксильної групи на атом йоду. Сполуки (25) цікаві з хімічної точки зору, так як вони здатні вступати в реакції нуклеофільного заміщення. На схемі 11 продемонстрована їх взаємодія з

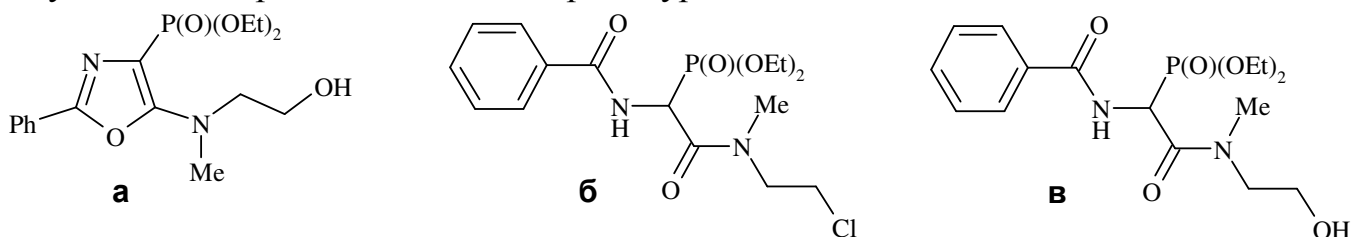
S-нуклеофілами – етиловим естером меркаптооцтової кислоти, 2-аміно-5-меркапто-тіадіазолом та тіосечовиною з утворенням продуктів (26-28).

Вивчення біологічної активності синтезованих речовин

Виходячи з літературних даних, у своїй роботі основна увага була зосереджена нами на дослідженні противірусної активності сполук, а також на пошук серед них речовин, що впливають на серцево-судинні захворювання.

Вплив синтезованих сполук на функціональний стан серця щурів.

Згідно даним ВООЗ (*Global status report on noncommunicable diseases 2014, Geneva, World Health Organization, 2014*) серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності в Україні та у всьому світі. Тому актуальною задачею є пошук нових біологічно активних сполук, які виявляють виражену дію на судини та серце, що приводить до пониження артеріального тиску, корекції порушень скоротливої активності міокарду, насосної та діастолічної функції серця. В Інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України були проведені дослідження впливу оксазолу (а) та продуктів його розщеплення (б) та (в) на скоротливу активність лівого шлуночка міокарда ізольованого серця щурів.



Результати тестування показали, що сполуки (а) та (б) є стимуляторами скоротливої активності за умов ішемії чи інфаркту міокарда, а фосфонат (в) знижує тиск, але при цьому не пригнічує коронарне кровонаповнення, що може бути важливим для корекції патологічних станів.

Надалі вивчався вплив сполук (а) та (б), як найбільш активних стимуляторів, на функціональний стан серця щурів *in vivo*. Було виявлено, що обидві речовини значно впливають на частоту серцевих скорочень та максимальну швидкість наростання тиску (рис. 2 та 3).

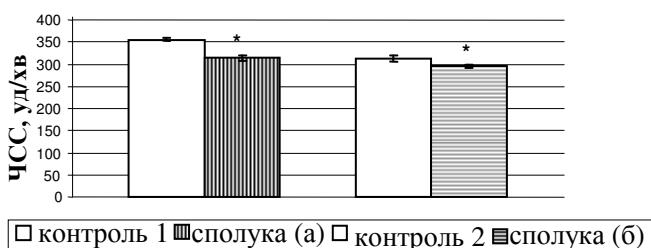


Рис.2. Частота серцевих скорочень (ЧСС) до та після введення діетилових естерів фосфонової кислоти (а) та (б).

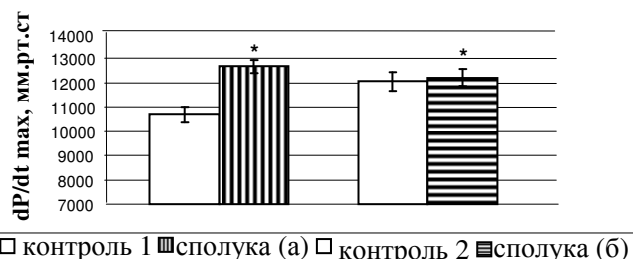


Рис.3. Максимальная швидкість наростання тиску (dP/dt) лівого шлуночка до та після введення сполук (а) та (б).

* $P < 0,05$ у порівнянні з контролем.

З метою з'ясування механізму дії синтезованих сполук на функціональний стан серця щурів нами проведено їх тестування на тонус ізольованих сегментів аорти щурів. Виявилось, що оксазоли загальної формули (**I**) проявляють вазодилатуючу активність на попередньо скорочені фенілефрином судини (табл. 2).

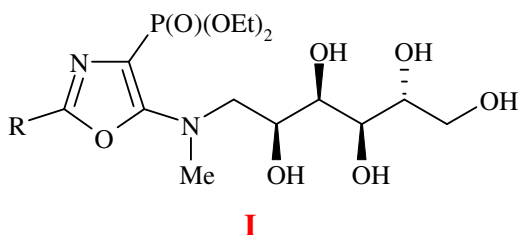


Табл. 2. Вплив сполук (2-є) на тонус попередньо скорочених фенілефрином (EC_{50}) ізольованих сегментів аорти щурів

Сполука (I)	% від скорочення, спричиненого фенілефрином	
	Конц. сполуки $1 \cdot 10^{-4}$ М	Конц. сполуки $5 \cdot 10^{-5}$ М
г. R = H	82.4±4.2	-
д. R = Me	52.1±2.8	78.2±4.8
е. R = Ph	32.8±2.7	52.4±4.3
є. R = Phtl(CH ₂) ₂	61.2±4.9	-
Аміодарон	48.5±5.5	70.6±4.6

Порівняння проводили із референс-препаратом аміодароном, який застосовується в сучасній медичній практиці як антиаритмічний препарат за рахунок його здатності блокувати калієві канали міокарду. Так як активності сполук (д), (е) та аміодарону подібні, то можна припустити, що вони також можуть бути інгібіторами калієвих каналів міокарду.

Інгібування 15-ліпоксигенази. Серцево-судинні захворювання можуть бути пов'язані з активністю 15-ліпоксигенази, що каталізує пероксидне окиснення поліненасичених жирних кислот. Тому нам цікаво було перевірити в модельних експериментальних системах властивості ряду нових 4-фосфорильованих похідних 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолу (**I**), як інгібіторів 15-ліпоксигенази (табл. 3). Отримані експериментальні дані свідчать про те, що наявність N-метилглюкоамінного замісника у положенні 5 є важливим для інгібування 15-ліпоксигенази, так як введення інших аміноспиртових замісників у положення 5 суттєво знижувало інгібуючу активність. Зокрема, заміна в структурі (**i**) N-метилглюкоамінного фрагменту на залишок морфоліну приводить до втрати діетиловим естером {2-[1-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)етил]-5-морфолін-4-ілоксазол-4-іл}фосфонової кислоти інгібуючого ефекту.

Табл. 3. Інгибування 15-ліпоксигенази сполуками (ж-і) (концентрація інгібітора $1 \cdot 10^{-5} M$)

Сполука (I)	% інгибування
ж. R = H	57
з. R = Me	43
и. R = PhtlCH ₂	57
і. R = PhtlCH(Me)	40

Отримані результати свідчать про можливість подальшого вивчення похідних 1,3-оксазолу як потенційних інгібіторів 15-ліпоксигенази.

Противірусна активність синтезованих сполук вивчалась у співпраці з Національним інститутом алергічних та інфекційних хвороб в рамках міжнародної програми AACF Південного наукового центру США. При дослідженні визначали індекси інгибування вірусної реплікації (EC_{50}) та цитотоксичну дозу для незараженої клітини (CC_{50}). Противірусна активність кожної протестованої сполуки виражалась хіміотерапевтичним індексом (SI_{50}) як відношення CC_{50} до EC_{50} . Активність перевірялась по відношенню до *Coxsackie virus B₃* (Cell Line: Vero 76), *Poliovirus 3* (Cell Line: Vero 76), *Human cytomegalovirus* (Cell Line: HFF). Проведений аналіз показав, що найбільш виражену дію по відношенню до *Coxsackie virus B₃* мав діетиловий естер 5-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-2-(4-нітрофеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти ($EC_{50} = 74.00$ мкг/мл, $CC_{50} > 100.00$ мкг/мл, $SI_{50} > 1.4$). Ця речовина також виявилась активною проти *Poliovirus 3* ($EC_{50} = 40.00$ мкг/мл, $CC_{50} > 100.00$ мкг/мл, $SI_{50} > 2.5$). Найбільш виражену дію по відношенню до *Human cytomegalovirus* продемонстрували дві сполуки: діетиловий естер 5-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-2-(4-нітрофеніл)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти ($EC_{50} = 30.00$ мкг/мл, $CC_{50} = 139.09$ мкг/мл, $SI_{50} < 5$) та діетиловий естер {2-[(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-ізоіндол-2-іл)метил]-5-[метил(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*-пентагідроксигексил)-аміно]}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти ($EC_{50} = 5.42$ мкг/мл, $CC_{50} > 150.00$ мкг/мл, $SI_{50} > 28$).

Отримані результати вказують на перспективність пошуку противірусних препаратів серед такого класу сполук.

ВИСНОВКИ

Результати дисертаційної роботи свідчать про можливість використання похідних [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлороетил]фосфонової кислоти та [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфонієвих солей для препаративного одержання нових біоактивних 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів.

1. Показано, що при взаємодії діетилових естерів [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлороетил]фосфонової кислот з різноманітними аміноспиртами утворюються з високими виходами діетилові естери 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислот.

2. Знайдено, що дія на [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфоній хлориди N-незаміщених аміноспиртів дає 4-фосфорильовані 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазоли, а з N-заміщеними аміноспиртами – 2-метиліден-1,3-оксазолідини, в яких трифенілфосфонієва група знаходиться у бічному ланцюзі.

3. На основі флалімідозахищених амідів аміноалкілкарбонових кислот розроблено зручні методи синтезу діетилових естерів 2-аміноалкіл-5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислот.

4. З'ясовано, що діетилові естери 5-(гідроксиалкіламіно)-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислот при кислотному гідролізі утворюють нові фосфонопептидоміметики, що містять у пептидному ланцюзі гідроксиалкільний чи галогеноалкільний залишки.

5. В результаті первинних біологічних досліджень ряду синтезованих речовин знайдено сполуки із противірусною активністю, інгібітори 15-ліпоксигенази, а також такі, що впливають на функціональний стан серця щурів. Зокрема, діетиловий естер 5-[(2-гідроксиетил)метиламіно]-2-феніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти та діетиловий естер {бензоїламіно[(2-хлороетил)метилкарбамоїл]метил}фосфонової кислоти можна запропонувати як стимулятори скоротливої активності за умов ішемії чи інфаркту міокарда, а діетиловий естер {бензоїламіно[(2-гідроксиетил)метилкарбамоїл]метил}фосфонової кислоти може мати застосування в ситуаціях, коли необхідно знизити тиск, але не пригнічувати коронарне кровонаповнення, що може бути застосоване, наприклад, за артеріальної гіпертензії та при старінні.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. E.R. Abdurahmanova. N-Methyl-D-glucamine-Derived 4-Substituted 1,3-Oxazoles / E.R. Abdurahmanova, E.I. Lukashuk, A.V.Golovchenko, S.G. Pil'о, V.S. Brovarets // Rus. J. Gen. Chem. – 2015. – Vol. 85, №4. –P. 851-857.
2. O.I. Lukashuk. Introduction of chiral 2-(aminoalkyl) substituents into 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in phosphonodipeptide synthesis / Lukashuk O.I., E.R. Abdurahmanova, Kondratyuk K.M., Golovchenko O.V., Khokhlov K.V., Brovarets V.S., Kukhar V.P. // RSC Advances – 2015. – Vol. 5. – P.11198-11206.
3. E.R. Abdurahmanova. Synthesis of Novel Phospono Peptidomimetics / E.R. Abdurahmanova, O.I. Lukashuk, A.V.Golovchenko, V.S. Brovarets // Rus. J. Gen. Chem. – 2016. – Vol. 86, №5. – С. 1206-1208.
4. Э.Р. Абдурахманова. Синтез новых фосфонопептидомиметиков и их влияние на функциональное состояние сердца / Э.Р. Абдурахманова, Н.А. Дорофеева, Е.И. Лукашук, А.В. Головченко, В.С. Броварец // Журн. орг.фарм. хим. – 2016. – Т. 14, №1. – С. 74-77.
5. E.R. Abdurahmanova. Synthesis and Properties of 4-Phosphorylated Derivatives of 5-Hydroxyalkylamino-1,3-Oxazoles / E.R. Abdurahmanova, E.I. Lukashuk, A.V.Golovchenko, V.S. Brovarets // Rus. J. Gen. Chem. – 2016. – Vol. 86, №7. – С. 1584-1596.
6. Е.Р. Абдурахманова, О.В. Головченко, В.С. Броварець. Взаємодія 1-ацил-аміно-2,2-дихлороетенілфосфоній хлоридів з моноетаноламіном та N-метил-моноетаноламіном // Журн. орг.фарм. хим. – 2016. – Т. 14, №4. – С. 12-15.
7. Э.Р. Абдурахманова. Синтез и свойства диэтиловых эфиров 1,3-оксазол-4-илфосфоновых кислот с остатком N-метилглюкамина / Э.Р. Абдурахманова, Е.И. Лукашук, А.В. Головченко, О.И. Головченко, В.С. Броварец // *V Международная конференция "Химия, структура и функция биомолекул"*. – Минск. – 2014. – С. 22-23.
8. E.R. Abdurakhmanova. Synthesis of diethyl ethers of 1,3-oxazole-4-ylphosphonic acids modified by aminoalkanole residues / E.R. Abdurakhmanova, O.I. Lukashuk, A.V. Holovchenko, O.V. Shablykin, V.S. Brovarets // *17th International symposium "Advances in the chemistry of heterorganic compounds"*. – Lodz, Poland. – 2014. - P-002.
9. Е.И. Лукашук. Введение хиральных 2-аминоалкильных остатков в производные 5-амино-1,3-оксазол-4-илфосфоновых кислот и применение их в синтезе / Е.И. Лукашук, Э.Р. Абдурахманова, К.М. Кондратюк, А.В. Головченко, В.С. Броварец // *Пятая международная конференция SHS 2015 "Chemistry of Heterocyclic Compounds - Modern aspects"*. - Санкт-Петербург. - 2015.- P. 213.
10. Э.Р. Абдурахманова. Синтез новых 4-фосфорилированных производных 1,3-оксазола, содержащих в положении 5 остатки аминокспиртов / Э.Р. Абдурахманова, Е.И. Лукашук, А.В. Головченко, В.С. Броварец //

VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські читання -2015». – Харків. – 2015. - С.196-197.

11. Е.Р. Абдурахманова. Застосування нових 4-фосфорильованих похідних 5-аміно-1,3-оксазола для синтезу фосфонопептидоміметиків / Е.Р. Абдурахманова, О.І. Лукашук, О.В. Головченко, В.С. Броварець // *Всеукраїнська науково-практична конференція „Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті”.* – Тернопіль. - 2015. – С. 101-102.
12. E.R. Abdurakhmanova. Synthesis and properties of derivatives of diethyl esters of 2-R-5-(hydroxyalkylamino)-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acids / E.R. Abdurakhmanova, O.I. Lukashuk, A.V. Holovchenko, V.S. Brovarets // *Drug Discovery Conference – Riga, Latvia.* - 2015. – P. 102.
13. Е.Р. Абдурахманова. Синтез нових фосфонодипептидоміметиків / Е.Р. Абдурахманова, О.І. Лукашук, О.В. Головченко, О.І. Головченко, В.С. Броварець // *VI Національна конференція "Домбровські хімічні читання - 2015".* - Чернівці. - 2015. – D-28.
14. E.R. Abdurakhmanova. A convenient approach to synthesis of new potential bioactive peptidomimetics / E.R. Abdurakhmanova, O.I. Holovchenko, O.I. Lukashuk, A.V. Golovchenko, V.S. Brovarets // *18th International symposium "Advances in the chemistry of heterorganic compounds".* - Lodz, Poland. – 2015. – P-004.
15. Э.Р. Абдурахманова. Стимуляция сократительной активности миокарда крыс новыми фосфонопептидомиметиками / Э.Р. Абдурахманова, Ю.В. Гошовская, А.В. Головченко, В.С. Броварець // *Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих учених з міжнародною участю „Хімічні проблеми сьогодення”.* – Вінниця. – 2016. – С.30.
16. Е.Р. Абдурахманова. 4-Фосфорильовані похідні 1,3-оксазолу в синтезі фосфонопептидоміметиків / Е.Р. Абдурахманова, О.В. Головченко, В.С. Броварець // *Міжнародна конференція „Сучасні проблеми хімії”.* – Київ. – 2016. – С.43.
17. E.R. Abdurakhmanova. Synthesis of phosphorylated dehydropeptidomimetics and their hydrogenated derivatives / E.R. Abdurakhmanova, O.I. Holovchenko, O.I. Lukashuk, O.V. Golovchenko, A. Lozoniuk, V.S. Brovarets // *Balticum Organicum Syntheticum BOS-2016.* – Riga, Latvia. - 2016. – P. 38.
18. Е.Р. Абдурахманова, О.В. Головченко, В.С. Броварець. Синтез та властивості нових 4-фосфорильованих 5-гідроксиалкіламіно-1,3-оксазолів // *XXIV Українська конференція з органічної хімії.* – Полтава. – 2016. – С.41.
19. E.R. Abdurakhmanova. Interaction of α -acylamino- β,β -dichlorethenyltriphenylphosphonium chlorides with aminoalkanols / E.R. Abdurakhmanova, N.A. Dorofeyeva, O.I. Holovchenko, A.V. Golovchenko, V.S. Brovarets // *XIX International symposium "Advances in the chemistry of heterorganic compounds".* – Lodz, Poland. – 2016. - P-089.

АНОТАЦІЯ

Абдурахманова Е. Р. Синтез та властивості нових 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія. – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної Академії Наук України, Київ, 2017.

Дисертація присвячена вивченню та розробці зручних препаративних методів синтезу нових 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу, які містять у положенні 5 різноманітні фармакофорні аміноалканольні замісники.

Вивчено властивості та реакційну здатність отриманих сполук, досліджено можливості їх подальшої модифікації. Вихідними речовинами для одержання сполук є доступні діетилові естери [(1-ациламіно)-2,2,2-трихлороетил]фосфонової кислоти або [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфоній хлориди, на основі яких отримано нові 4-фосфоровмісні похідні 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолу.

Показано, що взаємодія [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфоній хлоридів з N-незаміщеними аміноспиртами приводить до утворення лише 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу, які містять в положенні 5 залишок аміноалканолу. В аналогічних умовах, N-заміщені аміноалканоли з [(1-ациламіно)-2,2-дихлороетеніл]трифенілфосфоній хлоридами утворюють фосфорильовані похідні 2-метиліден-1,3-оксазолідину, в яких тріфенілфосфонієва група знаходиться в бічному ланцюзі.

Отримані похідні 1,3-оксазолу за рахунок кислотного гідролізу були використані для одержання нових фосфонопептидоміметиків, що містять гідроксиалкільний залишок у пептидному ланцюзі. Здійснено розщеплення циклу 4-фосфорильованих 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазолів дією галогеноводнів у безводних умовах, в результаті чого синтезовано фосфонопептидоміметики із галогеноалкільним фрагментом.

Первинні біологічні дослідження дали можливість знайти серед синтезованих сполук речовини з протівірусною, вазодилатуючою активностями, як інгібітори 15-ліпоксигенази, а також такі, що впливають на функціональний стан серця щурів.

Ключові слова: похідні 1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, фосфорильовані 1,3-оксазоли, 5-(гідроксиалкіл)аміно-1,3-оксазоли, пептидоміметики, протівірусна, вазодилатуюча активності.

АННОТАЦИЯ

Абдурахманова Э. Р. Синтез и свойства новых 4-фосфорилированных 5-(гидроксиалкил)амино-1,3-оксазолов. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия. Институт биорганической химии и нефтехимии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена изучению и разработке удобных препаративных методов синтеза новых 4-фосфорилированных производных 1,3-оксазола, которые содержат в положении 5 различные фармакофорные аминоалканольные заместители.

Изучены свойства и реакционная способность полученных соединений, исследованы возможности их дальнейшей модификации. Исходными веществами для получения соединений являются доступные диэтиловые эфиры [(1-ациламино)-2,2,2-трихлорэтил]фосфоновых кислот или [(1-ациламино)-2,2-дихлорэтиленил]-трифенилфосфоний хлориды, на основе которых были получены новые 4-фосфорсодержащие производные 5-(гидроксиалкил)амино-1,3-оксазола.

Показано, что взаимодействие [(1-ациламино)-2,2-дихлорэтиленил]трифенилфосфоний хлоридов с N-незамещенными аминспиртами приводит к образованию только 4-фосфорилированных производных 1,3-оксазола, которые содержат в положении 5 остаток аминоалканола. В аналогичных условиях, N-замещенные аминоалканолы с [(1-ациламино)-2,2-дихлорэтиленил]трифенилфосфоний хлоридами образуют фосфорилированные производные 2-метилен-1,3-оксазолидина, в которых трифенилфосфониевая группа находится в боковой цепи.

Полученные производные 1,3-оксазола в результате кислотного гидролиза были использованы для получения новых фосфонопептидомиметиков, содержащие гидроксиалкильный остаток в пептидной цепи. Также, осуществлено расщепление цикла 4-фосфорильованных 5-(гидроксиалкил)амино-1,3-оксазолов действием на них галогеноводородов в безводных условиях, в результате чего синтезированы фосфонопептидомиметики с галогеналкильным фрагментом.

Первичные биологические исследования позволили найти среди синтезированных соединений вещества с противовирусной, вазодилатирующей активностями, как ингибиторы 15-липоксигеназы, а также такие, которые влияют на функциональное состояние сердца крыс.

Ключевые слова: производные 1,3-оксазол-4-илфосфоновой кислоты, фосфорилированные 1,3-оксазолы, 5-(гидроксиалкил)амино-1,3-оксазолы, пептидомиметики, противовирусная, вазодилатирующая активности.

ANNOTATION

Abdurahmanova E. R. *Synthesis and properties of new 4-phosphorylated 5-(hydroxyalkyl)amino-1,3-oxazoles.* – A manuscript.

A dissertation for the Candidate of Chemical Science degree in speciality 02.00.10 – Bioorganic Chemistry. – Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 2017.

The dissertation is devoted to development of convenient and preparative methods for synthesis of new 4-phosphorylated derivatives of 1,3-oxazole containing at position 5 various pharmacophore aminoalkanol substituents. Properties and reactivity of these compounds as well as possibility of their further modification were also studied.

Available diethyl esters [(1-acylamino)-2,2,2-trichloroethyl]phosphonic acids and [(1-acylamino)-2,2-dichloroethenyl]triphenylphosphonium chlorides served as starting

reagent to obtain the majority of new 4-phosphorylated derivatives 5-(hydroxyalkyl)amino-1,3-oxazoles. It has been shown that interaction of [(1-acylamino)-2,2-dichloroethenyl]triphenylphosphonium chlorides with monoethanolamine leads to the formation of 4-phosphorylated 1,3-oxazole derivatives alone, which contain an aminoalkanol residue in position 5 of the oxazole ring. Under similar conditions, N-substituted aminoalkanols form with [(1-acylamino)-2,2-dichloroethenyl]triphenylphosphonium chlorides phosphorylated 2-methyliden-1,3-oxazolidine derivatives, which contain the triphenylphosphonium group in a side chain. The structures of new 2-R-5-(hydroxyalkyl)amino-1,3-oxazol-4-yltriphenylphosphonium perchlorates and [acylamino(1,3-oxazolidin-2-ylidene)methyl]triphenylphosphonium perchlorates were reliably proved by elemental analysis, IR, ^1H NMR, ^{13}C , ^{31}P spectroscopy, mass-spectrometry, and X-ray diffraction analysis. The synthesis is convenient and preparative, as the conversion takes place in mild conditions to provide the final products with medium to high yields and does not require time-consuming cleaning operations.

The dissertation presents the synthesis of new phosphorylated peptidomimetics and assessment of their biological activity on the male rats. Under acidic hydrolysis the obtained 1,3-oxazole derivatives give new phosphonopeptidomimetics containing a hydroxyalkyl residue in a peptide chain. The optimal conditions for cleavage of the 1,3-oxazoles in the acidic medium with formation of phosphorylated peptidomimetics have been found. Thus, when is treated with 85% aqueous trifluoroacetic acid, a diethyl ester of {benzoylamino[(2-hydroxyethyl)carbamoyl]methyl}phosphonic acid has been obtained, and the action of hydrogen chloride under anhydrous conditions gives a diethyl ester of {benzoylamino[(2-chloroethyl)carbamoyl]methyl}phosphonic acid. The developed methods are convenient and preparative because reactions proceed in mild conditions without formation of undesirable by-products. Peptidomimetics were isolated with high yields and their isolation did not require chromatography. Also, cycle cleavage of 4-phosphorylated 5-(hydroxyalkyl)amino-1,3-oxazoles were performed by the action of other hydrogen halides in anhydrous conditions to give phosphonopeptidomimetics with a haloalkyl moiety.

The study of effect of obtained compounds on the cardiac output of rats shown that their intraperitoneal introduction results in decrease of the heart rate and stimulation of the contractile activity of the myocardium.

The preliminary biological testing of synthesized compounds reveals also antiviral agents, species with vasodilating activity, and 15-lipoxygenase inhibitors.

Keywords: 1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid, phosphorylated 1,3-oxazoles, 5-(hydroxyalkyl)amino-1,3-oxazoles, peptidomimetics, antiviral, vasodilating activity.