

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**



CRISTINA MARIANA MOLDOVAN

**CONTRIBUȚII LA SINTEZA ȘI STUDIUL
ACTIVITĂȚII BIOLOGICE A UNOR NOI 2-
ARIL-TIAZOLI ȘI ARILIDEN-TIAZOLIDINE**

**Rezumatul tezei de doctorat
în vederea obținerii titlului științific de
Doctor în Științe Medicale, domeniul Farmacie**

**Conducător științific
Prof. Dr. MARIUS TRAIAN BOJIȚĂ**

2010

CUPRINS

INTRODUCERE	1
I. PARTEA GENERALĂ. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5
1. CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA OBȚINERII ȘI ACTIVITĂȚII BIOLOGICE A DERIVAȚILOR 2-ARIL-TIAZOLICI	6
Introducere.....	7
1.1. Posibilități de obținere a derivaților 2-aril-tiazolici	9
1.1.1. Reacția Hantzsch în sinteza 2-aril-tiazolilor	9
1.1.1.1. Mecanismul reacției Hantzsch	9
1.1.1.2. Aplicații ale reacției Hantzsch în sinteza 2-aril-tiazolilor	16
1.1.2. Alte metode de sinteză a 2-aril-tiazolilor	21
1.2. Aplicații ale tiazolilor în terapia medicamentoasă	27
1.3. Concluzii.....	33
2. CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA OBȚINERII ȘI ACTIVITĂȚII BIOLOGICE A 5-ARILIDEN-TIAZOLIDINONELOR	34
2.1. Posibilități de obținere a compușilor tiazolidinonici.....	35
2.1.1. Metode de obținere a tiazolidin-5-onelor.....	35
2.1.2. Metode de obținere a tiazolidin-4-onelor.....	36
2.1.3. Metode de obținere a 2-tioxo-tiazolidinonelor.....	40
2.1.4. Metode de obținere a tiazolidin-2,4-dionelor.....	41
2.2. Aplicații ale tiazolidinonelor și derivaților acestora (tiazolidindione, 2-tioxo-tiazolidinone) în terapia medicamentoasă.....	43
2.3. Concluzii.....	46
II. PARTEA EXPERIMENTALĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE	47
IPOTEZA CERCETĂRII	48
1. CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA UNOR NOI SERII DE 2-ARIL-TIAZOLI	50
1.1. Dezvoltarea unor noi serii de 2-aril-tiazoli	51
1.1.1. Obținerea și caracterizarea fizico-chimică și spectrală a N ⁷ -4-(2-(2-fenil-4-metil-tiazol-5-il)-2-oxoetoxi)-benziliden-hidrazonelor 5a-c	52
1.1.1.1. Sinteza chimică	52
1.1.1.2. Caracterizarea fizico-chimică a acil-hidrazonelor 5a-c	56
1.1.1.3. Analiza spectrală a compușilor 3 și 5a-c	57
1.1.1.4. Tehnici de lucru	64
1.1.2. Obținerea și caracterizarea fizico-chimică și spectrală a N ⁷ -(2, 3 sau 4)-((2-fenil-tiazol-4-il)-metoxi)-benziliden-hidrazonelor 7a-r	65
1.1.2.1. Sinteza chimică	65
1.1.2.2. Caracterizarea fizico-chimică a compușilor 6a-e și 7a-r	67
1.1.2.3. Analiza structurală spectrală a aldehidelor 6a-e și a acil-hidrazonelor 7a-r	71
1.1.2.4. Structura compușilor. Dovezi ale existenței izomeriei Z/E.....	77
1.1.2.5. Tehnici de lucru	81
1.2. Prospectarea activității antimicrobiene	83
1.2.1. Rezultate și discuții	83
1.2.2. Material și metodă	85
1.3. Prospectarea activității antiinflamatoare a noilor acil-hidrazone	85
1.3.1. Ipoteza cercetării.....	85
1.3.2. Procesul inflamator	89
1.3.2.1. Mediatorii inflamației	90
1.3.2.2. Stresul oxidativ și speciile reactive ale oxigenului (SRO).....	91
1.3.2.2.1. Tipuri de SRO	91
1.3.2.2.2. Mecanismul de acțiune al SRO	92
1.3.2.2.3. Antioxidanții	92

1.3.2.3. Calea L-arginină-oxid nitric.....	92
1.3.3. Materiale și metodă.....	93
1.3.4. Rezultate și discuții.....	98
1.3.4.1. Efectul compușilor asupra răspunsului medular de fază acută.....	99
1.3.4.2. Efectul compușilor asupra căii L-arginină-NO.....	111
1.3.4.3. Determinarea activității antioxidante.....	113
1.3.5. Tehnicile pentru determinarea răspunsului medular de fază acută și pentru testul de fagocitoză..	119
1.3.5.1. Determinarea numărului total de leucocite.....	119
1.3.5.2. Determinarea formulei leucocitare.....	120
1.3.5.3. Testul de fagocitoză <i>in vitro</i>	121
1.3.5.4. Tehnicile pentru evaluarea stresului oxidativ prin teste specifice.....	122
1.3.5.4.1. Determinarea colorimetrică a oxidului nitric (nitriților și nitraților).....	122
1.3.5.5. Tehnicile pentru evaluarea stresului oxidativ prin teste globale.....	124
1.3.5.5.1. Determinarea capacității antioxidante totale (Total antioxidant capacity, TAC).....	124
1.3.5.5.2. Măsurarea colorimetrică a statusului oxidant total (Total oxidative status, TOS).....	126
1.3.5.5.3. Determinarea indicelui de stres oxidativ (OSI).....	127
1.4. Concluzii.....	128
2. CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA UNOR NOI SERII DE ARILIDEN-TIAZOLIDINONE	131
2.1. Ipoteza cercetării.....	132
2.2. Dezvoltarea unor noi 5-ariliden-2-tioxo-4-tiazolidinone.....	133
2.2.1. Introducere.....	133
2.2.2. Obținerea și caracterizarea fizico-chimică și spectrală a 5-ariliden-2-tioxo-4-tiazolidinonelor.....	134
2.2.2.1. Sinteza chimică.....	134
2.2.2.2. Caracterizarea fizico-chimică a derivaților de 5-ariliden-2-tioxo-4-tiazolidinonă.....	136
2.2.2.3. Analiza structurală a derivaților de 5-ariliden-2-tioxo-4-tiazolidinonă.....	140
2.3. Prospectarea activității antimicrobiene.....	156
2.4. Tehnici de lucru.....	160
2.5. Concluzii.....	163
3. CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA UNOR NOI SERII DE N-TIAZOLIL-METIL (CARBONIL-METIL)-5-ARILIDEN-1,3-TIAZOLIDIN-2,4-DIONE	164
3.1. Ipoteza cercetării.....	165
3.2. Obținerea și caracterizarea fizico-chimică și spectrală a unor 5-ariliden-3-((2-feniltiazol-4-il)metil)tiazolidin-2,4-dione (seria I) și a unor 5-ariliden-3-(2-(2-fenil-4-metiltiazol-5-il)-2-oxoetil)tiazolidin-2,4-dione (seria II).....	168
3.2.1. Sinteza chimică.....	168
3.2.2. Caracterizarea fizico-chimică a compușilor 13a-p , respectiv 15a-e	170
3.2.3. Analiza structurală a compușilor 13a-p , respectiv 15a-e	173
3.3. Prospectarea activității antimicrobiene.....	181
3.4. Tehnici de lucru.....	183
3.5. Prospectarea activității antiinflamatoare a seriei de 2,4-tiazolidindione.....	185
3.5.1. Rezultate și discuții.....	186
3.5.1.1. Efectul compușilor tiazolidindionici asupra răspunsului medular de fază acută.....	186
3.5.1.2. Efectul compușilor tiazolidindionici asupra sintezei de NO.....	197
3.5.1.3. Determinarea activității antioxidante.....	199
3.6. Concluzii.....	204
CONCLUZII GENERALE	206
BIBLIOGRAFIE	210

CUVINTE CHEIE: 2-aril-tiazoli, ariliden-tiazolidine, 2,4-tiazolidin-dione, activitate antibacteriană, activitate antifungică, activitate antiinflamatoare, efect antioxidant

I STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În prima parte a tezei am urmărit sistematizarea datelor din literatura de specialitate referitoare la posibilitățile de obținere a unor tiazoli și tiazolidinone, respectiv tiazolidin-dione, precum și la potențialul biologic al unor astfel de compuși.

Din studiul bibliografic întreprins reiese faptul că sistemele heterociclice pentaatomice ce conțin azot și sulf reprezintă o clasă importantă de compuși în chimia medicamentului. Astfel, compușii în structura cărora se regăsește *tiazolul* și *derivații săi* (tiazolinele, tiazolidinele, tiazolidinonele, tiazolidindionele) au atras, de-a lungul anilor, un interes continuu datorită gamei largi de activități biologice pe care le exercită [1, 5, 26, 27].

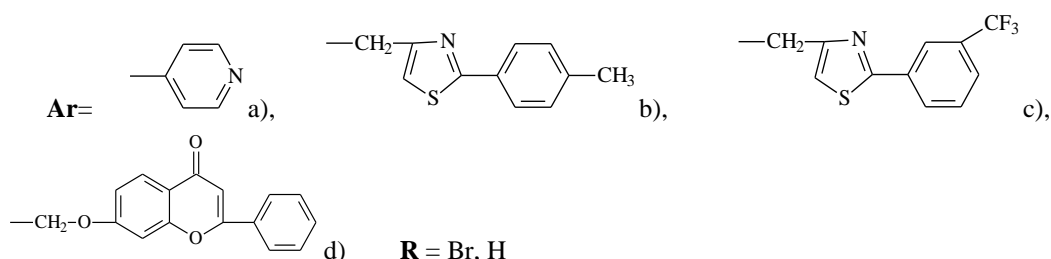
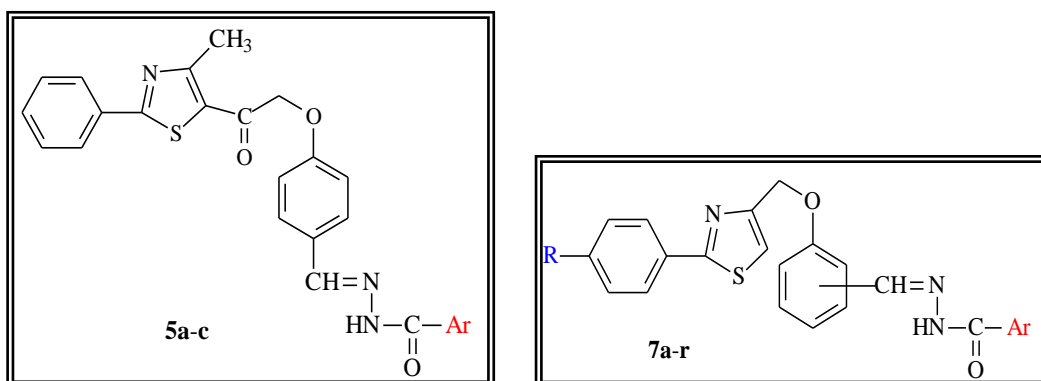
Reacția Hantzsch constituie o metodă de obținere a compușilor heterociclici, cu o aplicabilitate foarte mare în chimia 2-aril-tiazolilor datorită accesibilității la materiile prime de tipul aril-tioamidelor și a halocarbonililor și a marii diversități de compuși ce pot fi obținuți. Se bazează pe condensarea unor componente binucleofile cu compuși $\alpha(\gamma)$ -halocarbonilici sau cu $\alpha(\gamma)$ -haloesteri [56].

În vederea obținerii unor serii de 5-ariliden-tiazolidinone, respectiv 5-ariliden-tiazolidin-2,4-dione, se aplică o condensare Knoevenagel cu aldehide aromatice, în mediu de acid acetic glacial, etanol sau DMF/acid acetic glacial și în prezența unor baze organice [54].

II CONTRIBUȚII PERSONALE

1. CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA UNOR NOI SERII DE 2-ARIL-TIAZOLI

Noi serii de 2-aril-tiazoli (Figura 1) au fost sintetizați, caracterizați structural și investigați pentru potențialul lor antimicrobian și antiinflamator.



1.1.1. Obținerea și caracterizarea fizico-chimică și spectrală a N'-4-(2-(2-fenil-4-metil-tiazol-5-il)-2-oxoetoxi)-benziliden-hidrazonelor 5a-c

Etapele urmate în cursul sintezei compușilor au fost următoarele:

1. Obținerea 5-acetil-2-fenil-4-metil-tiazolului, aplicând metoda Hantzsch, prin condensarea tiobenzamidei cu α -cloro-acetilacetonă, în etanol absolut, timp de 3 ore;

2. Obținerea 5-bromoacetil-2-fenil-4-metil-tiazolului [117], prin bromurarea la reflux a 5-acetil-2-fenil-4-metil-tiazolului cu brom în tetraclorură de carbon, timp de 2 ore;
3. Obținerea 4-(2-(2-fenil-4-metil-tiazol-5-il)-2-oxoetoxi)-benzalhidei [119], prin condensarea 5-bromoacetil-2-fenil-4-metil-tiazolului cu p-hidroxi-benzaldehydă, în acetonă anhidră și în prezență de carbonat de potasiu anhidru;
4. Obținerea N'-4-(2-(2-fenil-4-metil-tiazol-5-il)-2-oxoetoxi)-benziliden-hidrazonelor **5a-c** prin condensarea 4-(2-(2-fenil-4-metil-tiazol-5-il)-2-oxoetoxi)-benzalhidei cu diverse hidrazide tiazolice [120]

1.1.2. Obținerea și caracterizarea fizico-chimică și spectrală a N'-(2, 3 sau 4)-((2-fenil-tiazol-4-il)-metoxi)-benziliden-hidrazonelor **7a-r**

Etapele urmate în cursul sintezei compușilor au fost următoarele:

1. Obținerea 2-aril-4-iodmetil-tiazolului, conform datelor din literatură [34], prin tratarea 2-aril-4-clormetil-tiazolului dizolvat în etanol cu o soluție apoasă de iodură de potasiu, la reflux;
2. Condensarea 2-aril-4-iodmetil-tiazolului cu m sau p-hidroxi-benzaldehydă, în mediu de acetonă anhidră și în prezență de carbonat de potasiu anhidru [119];
3. Obținerea N'-(2, 3 sau 4)-((2-fenil-tiazol-4-il)-metoxi)-benziliden-hidrazonelor **7a-r** prin condensarea aldehydelor tiazolice obținute cu diverse hidrazide tiazolice [120]

Puritatea noilor compuși a fost verificată prin cromatografie pe strat subțire, având ca fază staționară silicagel G și ca sistem de dezvoltare n-heptan:acetat de etil în raport 7:3, iar pentru revelare lumină UV. Structurile au fost confirmate prin analiză elementală cantitativă CHNS, spectrometrie de masă, IR, ¹H RMN, ¹³C RMN. Spectrele RMN bidimensionale, susținute de calculele HyperChem și cele *ab initio* realizate cu programul Gaussian, au confirmat faptul că izomerii posibili E/Z pot coexista în stare lichidă, dar izomerul E este cel care se formează predominant, fapt în total acord cu stabilitatea sa superioară și cu datele din literatură.

1.2. Prospectarea activității antimicrobiene

A fost realizat un screening al potențialului antimicrobian al unora dintre compușii sintetizați. S-a utilizat metoda difuziei în agar, tehnica discurilor din hârtie de filtru. Tulpinile microbiene utilizate în studiu au fost: 3 bacterii Gram-pozitive (*Bacillus cereus* (ATCC 13061), *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144) și *Enterococcus faecalis* (CIP 103907)), 8 tulpini de bacterii Gram-negative (*Escherichia coli* (izolată clinic), *Salmonella typhimurium* (izolată clinic), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Salmonella enterica* (CIP 105150), *Shigella dysenteriae* (CIP 5154), *Shigella flexneri* (izolată clinic), *Proteus mirabilis* (ATCC 35659), *Enterobacter aerogenes* (CIP 104725)). Evaluarea rezultatelor s-a făcut prin măsurarea diametrelor de inhibiție, folosind ca și substanțe de referință Ampicilină, Ciprofloxacina, Gentamicină și Cotrimoxazol. Compușii testați au prezentat activitate inhibitorie foarte slabă pe bacteriile Gram-pozitive luate în studiu și modestă pe cele Gram-negative. Excepție au făcut compușii **7d**, **7i** și **7l**, care au demonstrat o activitate mai intensă decât a Ampicilinei pe *Salmonella typhimurium* ATCC 13311, iar **5a**, **7d**, **7g** și **7m** un efect mai puternic de inhibiție asupra *Enterobacter aerogenes* CIP 104725, comparativ cu Ampicilina și Ciprofloxacina. Toți noii derivați acil-hidrazonici au fost supuși și unui alt screening antimicrobian, pe tulpinile bacteriene: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922 și pe o tulpină fungică de *Candida albicans* ATCC 10231. S-a observat absența activității antimicrobiene pe aceste tulpini.

1.3. Prospectarea activității antiinflamatoare a noilor acil-hidrazone

A fost studiată acțiunea antiinflamatoare a noilor acil-hidrazone, utilizând un model experimental de inflamație acută provocată prin injecție intramusculară de ulei de terebentină la șobolani, în care s-a evaluat răspunsul medular de fază acută, efectul asupra căii L-arginină-oxid nitric și asupra stresului oxidativ [199, 200]. Răspunsul măduvei hematogene față de procesul inflamator este diminuat semnificativ în cazul derivaților hidrazonici **5b**, **7c**, **7f**, **7h**, **7i** și **7o** [120]. Acești compuși manifestă activitate antiinflamatoare, prin reducerea numărului total de leucocite pe seama reducerii procentului de neutrofile. În cazul compusului **7o**, efectul antiinflamator exercitat a fost mai puternic

decât al Meloxicamului, utilizat ca substanță de referință. Acțiunea antiinflamatoare a compușilor testați a fost confirmată de testul de fagocitoză prin reducerea semnificativă a procentului de fagocite circulante (IF) și prin scăderea semnificativă a activității fagocitare (AF). Efectul antiinflamator al unora (**5b**, **7f**, **7p**, **7r**) dintre compușii testați este superior Meloxicamului.

5 dintre compuși (**5b**, **5c**, **7e**, **7f**, **7m**) au redus semnificativ concentrația de nitrați/nitriți. Cu excepția compusului **7m**, celelalte acil-hidrazone s-au demonstrat a fi inhibitori mai puternici ai NO-sintetazei proinflamatorii decât Meloxicamul. Studiul efectului compușilor testați asupra stresului oxidativ a indicat proprietăți antioxidante pentru compușii **7b**, **7i**, **7o-r** prin scăderea semnificativă a statusului oxidativ total (TOS) și o creștere a capacității antioxidante totale (TAC) [206]. Pentru **7l** și **7m**, diminuarea indicelui OSI a fost pusă pe seama scăderii mai pronunțate a TOS, iar pentru compusul **7k** pe seama creșterii mai pronunțate a parametrului TAC. **5b** și **5c** au evidențiat o acțiune prooxidantă.

2. CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA UNOR NOI SERII DE ARILIDEN-TIAZOLIDINONE

2.2. Dezvoltarea unor noi 5-ariliden-2-tioxo-4-tiazolidinone

În contextul dezvoltării continue a fenomenului de rezistență bacteriană la antibioticele utilizate curent în terapia antimicrobiană, ne-am propus sinteza și testarea acțiunii antimicrobiene a unor noi derivați heterociclici (Figura 2) care să conțină în moleculele lor o serie de elemente structurale comune cu Linezolidă [214], antibiotic de sinteză aparținând clasei oxazolidinonelor (substituent fenil în moleculă, divers substituit; heterociclicul tiazolidinic, izoster cu cel oxazolidinic; grupa C=O în α față de atomul de azot).

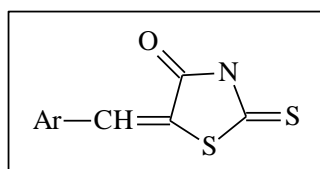
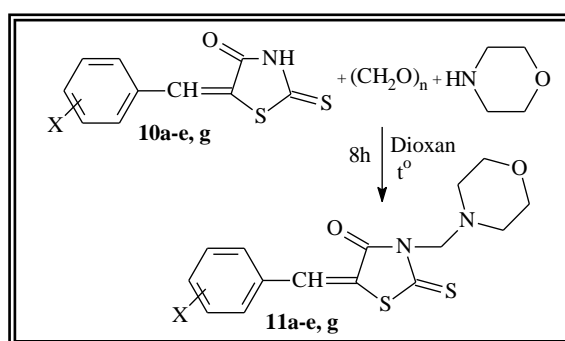


Figura 2. Structura generală a seriei de 5-ariliden-2-tioxo-4-tiazolidinone

Compușii au fost obținuți în urma reacției alchidelor tiazolice sintetizate anterior, a unor aldehide aromatice cu structură mai simplă **8a-l** sau a 4-formil-2-aril-tiazolilor **8m-n** cu 2-tioxo-4-tiazolidinona, la reflux în acid acetic glacial [218]. În continuare, pentru modelare la nivelul atomului de azot tiazolidinic, compușii **10a-e, g** au fost supuși unor condensări cu paraformaldehidă și morfolină, în dioxan absolut, când s-au obținut bazele Mannich **11a-e, g** (Schema 2.3).



Schema 2.3. Sinteza bazelor Mannich **11a-e, g**

Analiza elementală cantitativă CHNS și studiile spectrale efectuate (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN, MS, difracție de raze X) au confirmat structurile compușilor obținuți.

2.3. Prospectarea activității antimicrobiene

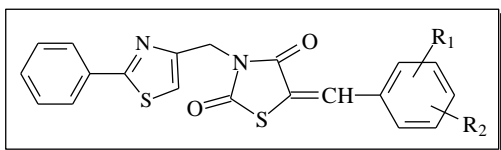
A fost testată activitatea antibacteriană a unora dintre derivații sintetizați pe o tulpină izolată de *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolitic) rezistentă la Ampicilină, folosind metoda diluțiilor [218]. Compușii **10g** și **10j** au prezentat o capacitate inhibitorie bună la concentrația de 50 $\mu\text{g/ml}$, superioară Ampicilinei, utilizată ca referință.

A fost investigat și procentul de inhibiție enzimatică asupra adenilat kinazei din *Escherichia coli*, ca o potențială țintă în terapia antibacteriană [219]. Compusul cel mai activ s-a dovedit a fi **10f** (5-(2-bromo-benziliden)-2-tioxo-tiazolidin-4-ona).

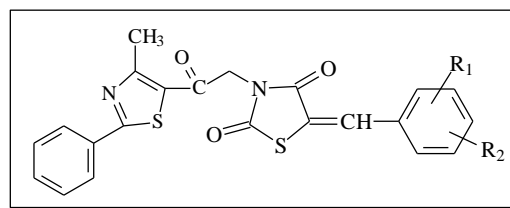
Unii compuși au fost testați și pe *Enterococcus faecalis* (tulpină bacteriană) și pe *Candida albicans* ATCC 10231 (tulpină fungică). Activitatea antimicrobiană manifestată a fost modestă.

3. CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA UNOR NOI SERII DE N-TIAZOLIL-METIL (CARBONIL-METIL)-5-ARILIDEN-1,3-TIAZOLIDIN-2,4-DIONE

Tiazolidindionele reprezintă o clasă de compuși importanți terapeutic, având ca indicație principală momentan tratamentul diabetului de tip 2. Datorită spectrului larg de proprietăți terapeutice [224, 225] constituie un domeniu de cercetare de interes continuu, numeroasele studii efectuate sugerând potențialul lor de a trata un număr mare de boli inflamatorii.



Seria I



Seria II

Obținerea seriilor de tiazolidin-2,4-dione a decurs în mai multe etape succesive:

1. Atacul nucleofil a 2 derivați halogenați (2-fenil-4-iodmetil-tiazol, respectiv 5-bromoacetil-2-fenil-4-metil-tiazol) asupra 1,3-tiazolidin-2,4-dionei, în mediu de alcool etilic și în prezența hidroxidului de sodiu;
2. Condensări Knoevenagel la nivelul poziției 5 a tiazolidindionei cu o serie de benzaldehide divers substituie

Analiza elementală cantitativă CHNS și studiile spectrale efectuate (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN, MS) au confirmat structurile compușilor obținuți.

3.3. Prospectarea activității antimicrobiene

A fost realizat un screening al potențialului antimicrobian pentru unii dintre compușii sintetizați prin metoda difuziei în agar, pe bacterii Gram-pozitive, Gram-negative și pe o tulpină fungică, de *Candida albicans* ATCC 10231. Compușii testați au manifestat activitate inhibitorie modestă.

3.5. Prospectarea activității antiinflamatoare a seriei de 2,4-tiazolidindione

A fost studiată acțiunea antiinflamatoare a 10 compuși 5-aryliden-3-((2-feniltiazol-4-il)metil)tiazolidin-2,4-dionici, utilizând un model experimental de inflamație acută, în care s-a evaluat răspunsul medular de fază acută, efectul asupra căii L-arginină-oxid nitric și asupra stresului oxidativ. Toți derivații 5-aryliden-tiazolidindionici testați, exceptând compusul **13g**, au manifestat activitate antiinflamatoare, prin reducerea numărului total de leucocite pe seama reducerii procentului de neutrofile, activitate mai pronunțată decât a Meloxicamului, substanța de referință.

Acțiunea antiinflamatoare a compușilor testați a fost confirmată de testul de fagocitoză prin reducerea semnificativă a procentului de fagocite circulante (IF) și prin scăderea semnificativă a activității fagocitare (AF). Efectul antiinflamator al unora dintre compușii testați este superior Meloxicamului.

Toți compușii luați în studiu au demonstrat un efect de inhibare a sintezei de oxid nitric, cu excepția compusului **13p**. Compusul **13k** (5-(2-bromobenziliden)-3-((2-feniltiazol-4-il)metil)tiazolidindionă) a determinat o reducere mai puternică a concentrației de nitrați/nitriți, comparativ cu Meloxicamul.

Studiul efectului asupra stresului oxidativ a indicat proprietăți antioxidante pentru compușii testați, prin reducerea importantă a indicelui de stres oxidativ, precum și prin creșterea capacității antioxidante totale. Unii dintre derivați (**13c**, **13h**, **13j**, **13l**) au demonstrat o activitate superioară Meloxicamului.

CONCLUZII GENERALE

- Au fost sintetizați 75 de compuși, dintre care 72 noi, ceilalți 3 fiind preparați conform metodelor din literatură. În funcție de sistemul heterociclic de bază, compușii sintetizați au fost clasificați în: 2-aril-tiazoli; 5-ariliden-2-tioxo-tiazolidinone; 5-ariliden-tiazolidindione.
- Aplicând reacția Hantzsch, au fost obținute două serii de noi acil-hidrazone cu model structural **2-aril-tiazolic**, în care heterociclul tiazolic este substituit în poziția 5 cu resturi voluminoase de tip aril-carbohidrazon-feniliden-oxi-metil-carbonil (seria 1), sau în poziția 4 cu fragmente de tip aril-carbohidrazon-feniliden-oxi-metil (seria 2).
- Obținerea **5-ariliden-2-tioxo-tiazolidinonelor** s-a realizat prin condensarea unor aldehide aromatice cu 2-tioxo-tiazolidinona, la reflux în acid acetic glacial. În continuare, pentru modelarea poziției 3 a heterociclului tiazolidinic, unii compuși au fost transformați în baze Mannich prin condensare cu paraformaldehidă și morfolină, în dioxan absolut.
- Sinteza celor două serii de noi **5-ariliden-tiazolidin-2,4-dione** a debutat prin substituția nucleofilă a 1,3-tiazolidin-2,4-dionei, la nivelul atomului de azot, cu 2 derivați halogenați (2-fenil-4-iodmetil-tiazol, respectiv 5-bromoacetil-2-fenil-4-metil-tiazol). Metilenul activ din poziția 5 a tiazolidindionei a oferit posibilitatea aplicării unor condensări Knoevenagel la acest nivel cu o serie de benzaldehide divers substituie.
- Analiza elementală cantitativă CHNS și studiile spectrale efectuate (IR, ¹H RMN, ¹³C RMN, MS) au confirmat structurile compușilor obținuți.
- Testarea **acțiunii antibacteriene și antifungice** a acil-hidrazonelor cu structură 2-aril-tiazolică, a 5-ariliden-2-tioxo-tiazolidinonelor și a 5-ariliden-tiazolidindionelor s-a realizat prin metoda difuzimetrică pe tulpini de bacterii Gram-pozitive, Gram-negative și respectiv pe tulpina fungică de *Candida albicans*. Compușii **7d**, **7i**, **7l**, **13o** și **13p** au demonstrat o activitate mai intensă decât a Ampicilinei pe *Salmonella typhimurium* ATCC 13311, iar **5a**, **7d**, **7g** și **7m** un efect mai puternic de inhibiție asupra *Enterobacter aerogenes* CIP 104725, comparativ cu Ampicilina și Ciprofloxacina. Pe *Staphylococcus aureus* ATCC 9144 au fost activi doar compușii **13h** și **13m**, iar singurul compus ce a prezentat acțiune de inhibare a creșterii pe tulpina de *Salmonella enterica* CIP 105150 a fost **13f**. Asupra unei tulpini izolate de *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolitic), rezistentă la Ampicilină, folosind metoda diluțiilor, compușii **10g** și **10j** au prezentat capacitate inhibitorie bună la concentrația de 50 μg/ml, superioară Ampicilinei, folosită ca referință.
- A fost investigat procentul de inhibiție enzimatică asupra adenilat kinazei din *Escherichia coli*, ca o potențială țintă în terapia antibacteriană. Compusul cel mai activ s-a dovedit a fi **10f**.
- A fost studiat și potențialul antiinflamator al unora dintre compușii sintetizați, prin urmărirea principalilor parametri ai răspunsului medular de fază acută, efectul asupra căii L-arginină-oxid nitric și asupra stresului oxidativ. Rezultatele experimentului indică faptul că derivații hidrazonici **5b**, **7c**, **7f**, **7h**, **7i** și **7o**, respectiv toate 5-ariliden-tiazolidindionele prezintă efect antiinflamator, unii dintre compuși chiar mai puternic decât al Meloxicamului, utilizat ca referință, reducând răspunsul măduvei hematogene față de răspunsul inflamator.
- 5 dintre compușii acil-hidrazonici (**5b**, **5c**, **7e**, **7f**, **7m**) și toți compușii 5-ariliden-tiazolidindionici luați în studiu au redus semnificativ concentrația de nitrați/nitriți, unii dintre derivați demonstrându-se a fi inhibitori mai puternici ai NO-sintetazei proinflamatorii decât Meloxicamul.
- Studiul efectului compușilor acil-hidrazonici asupra stresului oxidativ a indicat proprietăți antioxidante pentru **7b**, **7i**, **7k-m**, **7o-r** și prooxidante pentru **5b** și **5c**. În seria derivaților 5-ariliden-tiazolidindionici, toți compușii testați au demonstrat proprietăți antioxidante, prin reducerea importantă a indicelui de stres oxidativ, precum și prin creșterea capacității antioxidante totale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Sader HS, Johnson DM, Jones RN. Antimicrob Agents and Chemother 2004;48(1):53-62.
5. De Logu A, Saddi M, Cardia MC, Borgna R, Sanna C, et al. J of Antimicrob Chemother 2005;55:692-8.

26. Sim MM, Ng SB, Buss AD, Crasta SC, Goh KL, Lee SK. Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine ligase. *Bioorg Med Chem Lett* 2002;12:697–9.
27. Sortino M, Delgado P, Juarez S, Quiroga J, Abonia R, Insuasty B, Noqueras M, Rodero L, Garibatto FM, Enriz RD, Zacchino SA. Synthesis and antifungal activity of (Z)-5-arylidenerhodanines. *Bioorg Med Chem* 2007;15: 484–94.
54. Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Zani F, Dearden J and Hewitt M. 2-Heteroarylmino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure–activity relationship. *Bioorg Med Chem* 2008;16: 3714–24.
56. Simiti I. Compuși heterociclici. *Litografia IMF* 1984;(32):41-44.
117. Costea L, Oniga O, Ionescu M, Tiperciuc B, Ghiran D. *Farmacia* 2005;LIII(2):67.
119. Moldovan C, Oniga O, Tiperciuc B, Verite P, Pîrnău A, Bojiță M. Synthesis of a new series of thiazolyl-methyl(carbonyl-methyl)-oxi-benzaldehyde derivatives. *Farmacia* 2009;57(4):452-462.
120. Moldovan CM, Oniga O, Pârnu A, Tiperciuc B, Verite P, Pîrnău A, Crișan O, Bojiță M, Pop R. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole. *Eur J Med Chem* 2010; doi:10.1016/j.ejmech.2010.11.032
199. Stoika R, Kashchak N, Lutsik-Kordovsky M, Boyko M, Barska M, Tsyruynyk A. *Med Sci Monit* 2001;7(4):652-8.
200. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. Nitric Oxide: *Biol And Chem* 2001;5(1):62-71.
206. Moldovan CM, Pârnu A, Tiperciuc B, Oniga O. *Studia Univ. Babeș-Bolyai, Chemia* 2010;54(special issue 1)
211. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004;37:112-9.
218. Oniga O, Moldovan C, Muntean A, Verite Ph, Ionescu M, Tiperciuc B. Synthesis and antibacterial activity of some 5-arylidene-2-thioxo-thiazolidin-4-ones. *Revista de Medicină și Farmacie UMF Târgu-Mureș* 2004;50(Supl. II):183-6.
219. Ionescu M, Rădulescu AZ, Moldovan C, Banciu HL, Ghiran D. Efectul inhibitor al unor 5-ariliden-tiazolidin-4-ceto-2-tione asupra adenilat kinazei din *Escherichia Coli*. *Clujul Medical* 2005;LXXVIII:638-41.
224. Zafiriou S, Stanners SR, Polhill TS, Poronnik P, Pollock CA. Pioglitazone increases renal tubular cell albumin uptake but limits proinflammatory and fibrotic responses. *Kidney Int* 2004;65:1647–53.
225. Buckingham RE. Thiazolidinediones: Pleiotropic drugs with potent anti-inflammatory properties for tissue protection. *Hepato Res* 2005;33(2):167-70.

CRISTINA MARIANA MOLDOVAN

29 ani – Necăsătorită – Permis B

Adresa: Str. Calea Florești nr 2B, Bl. A1B, Ap. 25, Cluj-Napoca, Cluj, România

Telefon: 0040745264393

cmoldovan@umfcluj.ro, cris.moldovan@yahoo.com

Educație

- **2008-2011 Cadru didactic universitar- asistent universitar la disciplina Chimie farmaceutică** Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România
- **2008 Farmacist specialist, specialitatea Farmacie clinică**
- **2006-2010 Doctorand cu frecvență la Disciplina de Analiza și controlul medicamentului** Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România
- **2006-2008 Cadru didactic universitar- preparator la disciplina Chimie farmaceutică** Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România
- **2000-2005 Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România**
- **1996-2000 Colegiul Național “Petru Rareș” Piatra Neamț, secția matematică-fizică**

Burse

- **2011 Agenția Universitară a Francofoniei: “Bursă de perfecționare în cercetare”** la Université René Descartes Paris, Franța
- **2007 Bursă de cercetare științifică pentru tinerii doctoranzi** acordată de Consiliul Național Român pentru Cercetarea Științifică din Învățământul Superior pentru o perioadă de trei ani (selecție prin concurs la nivel național)
- **2004 Bursă de tip Erasmus-Socrates a Uniunii Europene** pentru o perioadă de patru luni la Université de Medecine et Pharmacie Rouen, Franța

Contribuții științifice

a. Granturi:

1. CNCSIS tip A, 539/2007. Titlul proiectului: Obținerea, caracterizarea fizico-chimică și biologică a unor noi flavone de sinteză. Studiul relațiilor QSAR, QSRR și QRAR. Membru
2. CNCSIS PN II - Idei 1271/2008. Titlul proiectului: Sinteza unor noi tiazoli, tiazoline, tiazolidine și tiadiazoline ca potențiali agenți antimicrobieni și antifungici. Membru
3. CNCSIS PN II – Idei 1229/2008. Titlul proiectului: Sinteza, caracterizarea fizico-chimică și evaluarea potențialului biologic al unor heteril-azoli. Membru

b. Articole publicate in extenso în reviste:

- internaționale

- prim autor: **Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole**, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010 (*In Press, Corrected Proof*), **Cristina Mariana Moldovan**, Ovidiu Oniga, Alina Pârvu, Brîndușa Tipericiuc, Philippe Verite, Adrian Pîrnău, Ovidiu Crișan, Marius Bojiță, Raluca Pop

- naționale

- prim autor: **Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-arylidene-hydrazone-thiazoles**, *Farmacia* (*Acceptat spre publicare în nr.4/2011*), **Cristina Moldovan**, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiuc, Smaranda Oniga, Adrian Pîrnău, Mihaela Ionescu, Dora Tărlungeanu, Mariana Palage, Philippe Verité
- prim autor: **Synthesis and antimicrobial screening of novel 2, 3 or 4-[2-aryl-thiazol-yl-methoxy (oxo-ethoxy)] benzaldehyde isonicotinoyl hydrazone analogs**, *Farmacia* (*Acceptat spre publicare în nr.3/2011*), **Cristina Moldovan**, Ovidiu Oniga, Roland Meda, Brîndușa Tipericiuc, Philippe Verité, Adrian Pîrnău, Ovidiu Crișan, Marius Bojiță
- prim autor: **Evaluation of the antioxidant capacity of a series of acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole**, *Studia Univ. Babeș-Bolyai, Chemia*, 2010, 54, special issue 1, **Cristina Mariana Moldovan**, Alina Pârvu, Brîndușa Tipericiuc, Ovidiu Oniga
- prim autor: **Synthesis of a New Series of Thiazolyl-Methyl(Carbonyl-Methyl)-Oxi-Benzaldehyde Derivatives**, *Farmacia* 2009, Vol.57(4), 452-62 (ISSN 0014-8237), **Cristina Moldovan**, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiuc, Philippe Verite, Adrian Pîrnău, Marius Bojiță

- co autor: **Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-hydrazone-thiazoline-4-ones**, *Farmacia (Acceptat spre publicare)*, Ovidiu Oniga, Joseph Thierry Ndongo, **Cristina Moldovan**, Brîndușa Tipericiuc, Smaranda Oniga, Adrian Pîrnău, Laurian Vlase, Philippe Verité
- co autor: **Modeling the Biological Activity of 2-Aryl-Thiazole Derivatives**, *Studia Univ. Babeş-Bolyai, Chimia*, 2010, 54, special issue 1, Erika Tasnadi, **Cristina Moldovan**
- co autor: **Synthesis of New 2-(Acetophenon-Hydrazino)-Thiazoles and 2-(4-Thiazolyl-Methynehydrazino)-Thiazoles as Potential Antibacterial and Antifungal Agents**, *Farmacia 2010*; vol 58, 6: 825-833, Ovidiu Oniga, **Cristina Moldovan**, Smaranda Oniga, Brîndușa Tipericiuc, Adrian Pîrnău, Philippe Verite, Ovidiu Crișan, Ioana Ionuț
- co autor: **Efectul inhibitor al unor 5-aryliden-tiazolidin-4-ceto-2-tione asupra adenilat kinazei din Escherichia Coli**, *Clujul Medical 2005*; vol LXXVIII, nr.3: 638-641, Mihaela Ionescu, Adriana Zoe Rădulescu, **Cristina Moldovan**, H.L.Banciu, Doina Ghiran
- co autor: **Synthesis and antibacterial activity of some 5-aryliden-2-thioxo-thiazolidin-4-one**, *Acta Medica Marisensis 2004*; 50, Supl.II: 183-186, O. Oniga, **Cristina Moldovan**, Alina Muntean, Ph. Verite, Mihaela Ionescu, Brîndușa Tipericiuc
- co autor: **Progrese în cercetarea antiinfecțioaselor. Nota 1. Conjugați ai sideroforilor cu agenți antiinfecțioși**, *Farmacia. 2004*; vol LII, 5: 41-53, O. Oniga, **Cristina Moldovan**

c. Articole publicate în reviste de rezumat ale congreselor:

• internaționale

- poster: XXIVth European Colloquim on Heterocyclic Chemistry, 23-27 August, 2010, Viena, Austria; 7th International Conference on Applied Mathematics: Mathematical Chemistry in Nano-Era Symposium, 1-4 Septembrie, 2010, Cluj-Napoca; *New acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole as potential anti-inflammatory agents*; Cristina Moldovan, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiuc, Ovidiu Crișan, Laurian Vlase, Adrian Pîrnău
- poster: XXIVth European Colloquim on Heterocyclic Chemistry, 23-27 August, 2010, Viena, Austria; *The synthesis of some new hetaryl-azoles with antimicrobial potential*; Brîndușa Tipericiuc, Valentin Zaharia, Ioana Coloși, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan, Ovidiu Crișan
- poster: 36th International Congress of Physiological Sciences, 27 iulie-1august 2009, Kyoto, Japonia; *The Comparative Study of Some New Acyl-Hydrazones and 1,3,4-Oxadiazolines on Inflammation-Induced Oxidative Stress*; Brîndușa Tipericiuc, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan
- poster: 36th International Congress of Physiological Sciences, 27 iulie-1august 2009, Kyoto, Japonia; *The Comparative Study of Some New Acyl-Hydrazones and 1,3,4-Oxadiazolines on Inflammation-Induced Nitric Oxide Synthesis*; Cristina Moldovan, Brîndușa Tipericiuc, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga
- poster: XIX National Meeting on Medicinal Chemistry, 14-18 septembrie, 2008, Verona, Italia; *New thiazolic compounds obtained by the condensation of thiazolyl-benzaldehydes with N-nucleophils*; Cristina Moldovan, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiuc, Marius Bojiță, Philippe Verite
- poster: XIX National Meeting on Medicinal Chemistry, 14-18 septembrie, 2008, Verona, Italia; *New synthetic chromone derivatives with an antioxidant activity*; Brîndușa Tipericiuc, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan
- poster: XIX National Meeting on Medicinal Chemistry, 14-18 septembrie, 2008, Verona, Italia; *Screening of some new thiazole and thiadiazoline compounds for antimicrobial activity*; Ovidiu Oniga, Ioana Ionuț, Andreea Iliaoaia, Veronica Sladariu, Anca Silaghi, Ioana Iacob, Irina Cârjan, Cristina Moldovan, Brîndușa Tipericiuc
- poster: 1st International Conference on Drug Design & Discovery, 4-7 februarie, 2008, Dubai, UAE; *The effect of some new chromanon-1,3,4-oxadiazolines on inflammation-induced nitric oxide synthesis*; Alina Pârnu, Brîndușa Tipericiuc, Oniga O., Cristina Moldovan, Ana Uifălean, Pârnu M
- poster: 1st International Conference on Drug Design & Discovery, 4-7 februarie, 2008, Dubai, UAE; *The effect of some new synthesised flavonoids on inflammation-induced oxidative stress*; Brîndușa Tipericiuc, Alina Pârnu, O.Oniga, Cristina Moldovan
- poster: 30th European Congress on Molecular Spectroscopy, 29 august – 3 septembrie 2010, Florența, Italia; *NMR, IR and Raman investigation of 3-[2-(4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-yl)-2-oxo-ethyl]-thiazolidine-2,4-dione compound with antimicrobial potential*; N. Vedeanu, A. Pîrnău, B. I. Cozar, O. Oniga, C. Moldovan, C. M. Lucaciu

- naționale

- poster: Congresul Național de Farmacie ediția XIII, 2006, Cluj-Napoca; *Synthesis and antibacterial activity of some thiazolil-carbonyl-methylen-oxi-benzaldehyde and thiazolil-methylen-oxi-benzaldehyde derivatives*; Moldovan Cristina Mariana, Oniga Ovidiu, Tipericiu Brîndușa, Vlase Laurian, Ionescu Mihaela
- poster: Zilele Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2007; *Synthesis of some new thiazolic compounds by the reaction between a serie of thiazolil-methyl-oxi(carbonyl-methyl-oxi)-benzaldehydes and N-nucleophils*; Cristina Mariana Moldovan, O.Oniga, Brîndușa Tipericiu, P.Verite, O.Crișan, M.Bojiță
- poster: Cinquieme colloque franco-roumain de chimie appliquee-COFRoCA, 25-29 Iunie, 2008, Bacău; *L'effet de quelques nouvelles flavonoides de synthese sur le stress oxydatif induit par l'inflammation*; Brîndușa Tipericiu, Alina Pârvu, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan
- poster: Zilele Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2007; *Sinteza unor noi hidrazino-tiazoli și aril-tiadiazoline ca potențiali agenți antimicrobieni*; Ioana Ionuț, Andreea Ilioia, Veronica sladariu, Anca silaghi, Ioana Iacob, Irina Cârjan, Cristina Moldovan, Brîndușa Tipericiu, Ovidiu Oniga
- poster: Zilele Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2009; *Investigații structurale asupra compusului 3-[2-(4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5yl)-2-oxo-ethyl]-thiazolidine-2,4-dione*; N. Vedeanu, A. Pîrnău, I.B. Cozar, O. Oniga, C. Moldovan, C.M. Lucaciu
- poster: Xth National Conference on Biophysics, 1-3 Octombrie 2009, Cluj-Napoca; *Structural Investigation of a New Synthesized Thiazolidine Compound With Antimicrobial Potential*; N. Vedeanu, A. Pîrnău, I.B. Cozar, O. Oniga, C. Moldovan, C.M. Lucaciu
- poster: Congresul Național de Farmacie ediția XIV, 2010, Târgu Mureș; *Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazoles*; Cristina Moldovan, Alina Pârvu, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiu, Ovidiu Crișan, Laurian Vlase, Adrian Pîrnău
- poster: Congresul Național de Farmacie ediția XIV, 2010, Târgu Mureș; *Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl and pyridil-azoles*; Brîndușa Tipericiu, Valentin Zaharia, Ioana Coloși, Philippe Verite, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan
- poster: Congresul Național de Farmacie ediția XIV, 2010, Târgu Mureș; *Synthesis and antibacterial and antifungal activity of some new 2-(arylidene-hydrazinyl)thiazol-(5H)-4-ones*; Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan, Smaranda Oniga, Brîndușa Tipericiu, Adrian Pîrnău, Philippe Verite, Ovidiu Crișan, Mihaela Ionescu, Ioana Ionuț

Elaborare cărți de specialitate și material didactic

- Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiu, Cristina Moldovan, Doina Ghiran, Laura Costea. Chimie farmaceutică: lucrări practice. Identificarea substanțelor medicamentoase prin metode chimice. Partea I. Editura medicală universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. 2005
- Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiu, Cristina Moldovan. Chimie pharmacéutique: travaux pratiques. Editura Toderesco, Cluj-Napoca. 2009
- Smaranda Oniga, Cristina Moldovan, Mariana Palage, Ana Mureșan. Chimie thérapeutique: travaux pratiques. Editura Toderesco, Cluj-Napoca. 2009
- Brîndușa Tipericiu, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan. Chimie pharmaceutique. Antiseptiques-Desinfectants, Chimiotherapiques generales, Antiparasitaires. Editura Toderesco, Cluj-Napoca. 2009
- Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiu, Cristina Moldovan, Ioana Ionuț. Chimie farmaceutică. Caiet de lucrări practice. Editura Toderesco, Cluj-Napoca. 2010

Membru al asociațiilor profesionale

- Societatea de Științe Farmaceutice din România
- Societatea de Chimie din România
- Colegiul Farmaciștilor din România

Limbi străine cunoscute și certificate de competență lingvistică

- Română - limbă maternă
- Engleză - Certificate Council of Europe Level C1, 2010
- Franceză - Diplôme Approfondi de Langue Française DALF C1, 2008

Informatică

- Adobe Photoshop, Excel, Word, Access, Power Point
- Program ChemWin, ChemBioOffice, PASS

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**



CRISTINA MARIANA MOLDOVAN

**CONTRIBUTIONS AT THE SYNTHESIS AND
AT THE STUDY OF THE BIOLOGICAL
ACTIVITY OF SOME NEW 2-ARYL-
THIAZOLES AND ARYLIDEN-
THIAZOLIDINES**

**Abstract of the PhD thesis
in order to obtain the PhD in Medical Sciences,
Pharmacy domain**

**Coordinator
Prof. PhD. MARIUS TRAIAN BOJIȚĂ**

2010

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	1
I. GENERAL PART. BACKGROUND AND LITERATURE REVIEW	5
1. GENERAL CONSIDERATIONS ON THE OBTENTION AND THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE 2-ARYL-THIAZOLE DERIVATIVES	6
Introduction	7
1.1. Obtaining methods of the 2-aryl-thiazole derivatives	9
1.1.1. Hantzsch reaction in the synthesis of the 2-aryl-thiazoles	9
1.1.1.1. The mechanism of the	9
1.1.1.2. Applications of Hantzsch reaction in the synthesis of the 2-aryl-thiazoles	16
1.1.2. Other obtaining methods of the 2-aryl-thiazoles	21
1.2. Applications of thiazoles in the drug therapy	27
1.3. Conclusions	33
2. GENERAL CONSIDERATIONS ON THE OBTENTION AND THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE 5-ARYLIDEN-THIAZOLIDINONES	34
2.1. Obtaining methods of the thiazolidinone compounds	35
2.1.1. Obtaining methods of the thiazolidin-5-ones	35
2.1.2. Obtaining methods of the thiazolidin-4-ones	36
2.1.3. Obtaining methods of the 2-thioxo-thiazolidinones	40
2.1.4. Obtaining methods of the thiazolidin-2,4-diones	41
2.2. Applications of the thiazolidinones and of their derivatives (thiazolidindiones, 2-thioxo-thiazolidinones) in the drug therapy	43
2.3. Conclusions	46
II. EXPERIMENTAL PART. ORIGINAL RESEARCH AND PERSONAL CONTRIBUTIONS	47
RESEARCH HYPOTHESIS	48
1. CONTRIBUTIONS AT THE DEVELOPMENT OF SOME NEW SERIES OF 2-ARYL-THIAZOLES	50
1.1. Development of some new series of 2-aryl-thiazoles	51
1.1.1. Synthesis and physico-chemical and spectral characterization of N ⁷ -4-(2-(2-phenyl-4-methylthiazol-5-yl)-2-oxoethoxy)-benzyliden-hydrazones 5a-c	52
1.1.1.1. Chemical synthesis	52
1.1.1.2. Physico-chemical characterization of acyl-hydrazones 5a-c	56
1.1.1.3. Spectral analysis of the compounds 3 and 5a-c	57
1.1.1.4. Materials and methods	64
1.1.2. Synthesis and physico-chemical and spectral characterization of N ⁷ -(2, 3 or 4)-(2-phenyl-thiazol-4-yl)-methoxy)-benzyliden-hydrazones 7a-r	65
1.1.2.1. Chemical synthesis	65
1.1.2.2. Physico-chemical characterization of the compounds 6a-e and 7a-r	67
1.1.2.3. Structural spectral analysis of the aldehydes 6a-e and of 7a-r	71
1.1.2.4. The structure of the compounds. Demonstration of the existence of Z/E isomery	77
1.1.2.5. Materials and methods	81
1.2. Investigation of the antimicrobial activity	83
1.2.1. Results and discussion	83
1.2.2. Materials and methods	85
1.3. Investigation of the anti-inflammatory activity of the new acyl-hydrazones	85
1.3.1. Research hypothesis	85
1.3.2. The inflammatory process	89
1.3.2.1. The mediators of inflammation	90
1.3.2.2. The oxidative stress and the oxygen reactive species (ORS)	91
1.3.2.2.1. ORS types	91
1.3.2.2.2. The action mechanism of ORS	92

1.3.2.2.3. The antioxidants.....	92
1.3.2.3. L-arginine-nitric oxide way	92
1.3.3. Materials and methods	93
1.3.4. Results and discussions.....	98
1.3.4.1. The effect of the compounds on the acute phase medullar response	99
1.3.4.2. The effect of the compounds on the L-arginine-NO way	111
1.3.4.3. Determination of the antioxidant activity.....	113
1.3.5. The methods used for the determination of the acute phase medullar response and for the phagocytosis test.....	119
1.3.5.1. Determination of the total number of leukocytes	119
1.3.5.2. Determination of the leukocyte formula	120
1.3.5.3. The <i>in vitro</i> phagocytosis test	121
1.3.5.4. The methods used for the evaluation of the oxidative stress by specific tests	122
1.3.5.4.1. Colorimetric determination of the nitric oxide (determination of nitrites and nitrates)	122
1.3.5.5. The methods used for the evaluation of the oxidative stress by global tests.....	124
1.3.5.5.1. Determination of the total antioxidant capacity (Total antioxidant capacity,TAC)	124
1.3.5.5.2. Colorimetric measurement of the total oxidant status (Total oxidative status,TOS).....	126
1.3.5.5.3. Determination of the oxidative stress index (OSI).....	127
1.4. Conclusions.....	128
2. CONTRIBUTIONS AT THE DEVELOPMENT OF SOME NEW SERIES OF ARYLIDEN-THIAZOLIDINONES	131
2.1. Research hypothesis.....	132
2.2. Development of some new 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones.....	133
2.2.1. Introduction.....	133
2.2.2. Synthesis and physico-chemical and spectral characterization of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones	134
2.2.2.1. Chemical synthesis.....	134
2.2.2.2. Physico-chemical characterization of the 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinone derivatives... ..	136
2.2.2.3. Structural analysis of the 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinone derivatives	140
2.3. Investigation of the antimicrobial activity	156
2.4. Materials and methods	160
2.5. Conclusions.....	163
3. CONTRIBUTIONS AT THE DEVELOPMENT OF SOME NEW SERIES OF N-THIAZOLYL-METHYL (CARBONYL-METHYL)-5-ARYLIDEN-1,3-THIAZOLIDIN-2,4-DIONES.....	164
3.1. Research hypothesis.....	165
3.2. Synthesis and physico-chemical and spectral characterization of some 5-arylidene-3-((2-phenylthiazol-4-yl)methyl)thiazolidin-2,4-diones (series I) and of some 5-arylidene-3-(2-(2-phenyl-4-methylthiazol-5-yl)-2-oxoethyl)thiazolidin-2,4-diones (series II)	168
3.2.1. Chemical synthesis	168
3.2.2. Physico-chemical characterization of the compounds 13a-p and of 15a-e	170
3.2.3. Structural analysis of the compounds 13a-p and of 15a-e	173
3.3. Investigation of the antimicrobial activity	181
3.4. Materials and methods	183
3.5. Investigation of the anti-inflammatory activity of the 2,4-thiazolidindiones	185
3.5.1. Results and discussions.....	186
3.5.1.1. The effect of the thiazolidindiones on the acute phase medullar response	186
3.5.1.2. The effect of the thiazolidindiones on the NO synthesis.....	197
3.5.1.3. Determination of the antioxidant activity	199
3.6. Conclusions.....	204
GENERAL CONCLUSIONS	206
REFERENCES	210

KEYWORDS: 2-aryl-thiazoles, aryliden-thiazolidines, 2,4-thiazolidin-diones, antibacterial activity, antifungal activity, anti-inflammatory activity, antioxidant effect

BACKGROUND AND LITERATURE REVIEW

The first part of this thesis consists in a summary of the most important literature data concerning the obtaining possibilities for thiazoles, thiazolidinones and thiazolidindiones, respectively and also the biological potential of this type of compounds.

The literature puts in evidence that pentaatomic heterocyclic systems with nitrogen and sulphur represent an important class of compounds in drug chemistry. *Thiazole* and *its derivatives* (thiazolines, thiazolidines, thiazolidinones, thiazolidindiones) have attracted continuous interest during the years, due to their large area of biological activities [1, 5, 26, 27].

Hantzsch reaction represents a synthetic method for the heterocyclic compounds, very used in the chemistry of 2-aryl-thiazoles, because of the accessibility of the required materials, such as aryl-thioamides and halocarbonyls and of the diversity of the compounds that can be synthesized. It is based on the condensation of some binucleophil components with $\alpha(\gamma)$ -halocarbonyl compounds or with $\alpha(\gamma)$ -haloesters [56].

Knoevenagel condensation with aromatic aldehydes, in glacial acetic acid, ethanol or DMF/glacial acetic acid and in the presence of organic bases was applied, to obtain some series of 5-arylidene-thiazolidinones and 5-arylidene-thiazolidin-2,4-diones, respectively [54].

II ORIGINAL RESEARCH AND PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. CONTRIBUTIONS AT THE DEVELOPMENT OF SOME NEW SERIES OF 2-ARYL-THIAZOLES

New series of 2-aryl-thiazoles (Figure 1) have been synthesized, structural characterized and investigated for their antimicrobial and anti-inflammatory potential.

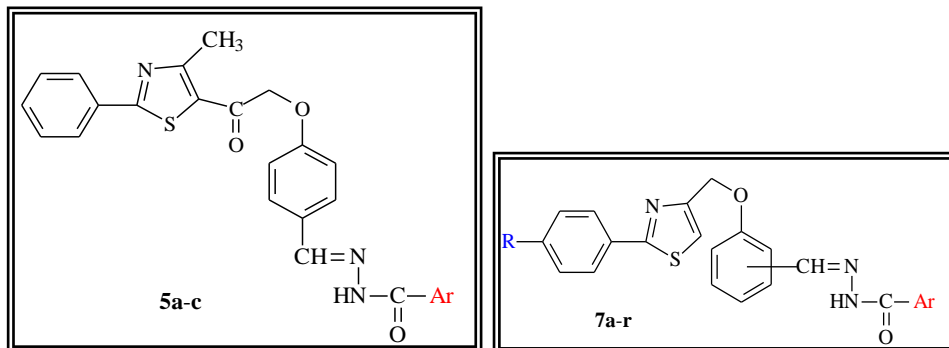
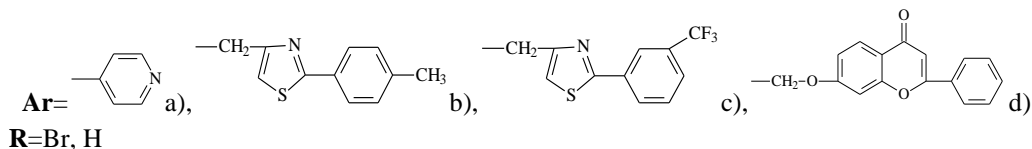


Figure 1. General structure of the compounds **5a-c** and of the **7a-r**



1.1.3. Synthesis and physico-chemical and spectral characterization of *N'*-4-(2-(2-phenyl-4-methyl-thiazol-5-yl)-2-oxoethoxy)-benzyliden-hydrazones **5a-c**

The synthesis of these compounds followed the steps:

- Synthesis of 5-acetyl-2-phenyl-4-methyl-thiazole, by Hantzsch condensation between thiobenzamide and α -chlor-acetylacetone, in absolute ethanol, for 3 hours;
- Synthesis of 5-bromacetyl-2-phenyl-4-methyl-thiazole [117], by refluxing 5-acetyl-2-phenyl-4-methyl-thiazole with bromine in carbon tetrachlorine, for 2 hours;

7. Synthesis of 4-(2-(2-phenyl-4-methyl-thiazole)-2-oxoethoxy)-benzaldehyde [119], by the condensation between 5-bromacetyl-2-phenyl-4-methyl-thiazole and p-hydroxi-benzaldehyde, in anhydrous acetone, in the presence of anhydrous potassium carbonate;
8. Synthesis of N'-4-(2-(2-phenyl-4-methyl-thiazole-5-yl)-2-oxoethoxy)-benzyliden-hydrazones **5a-c** by the condensation of 4-(2-(2-phenyl-4-methyl-thiazole-5-yl)-2-oxoethoxy)-benzaldehyde with different thiazolic hydrazides [120]

1.1.4. Synthesis and physico-chemical and spectral characterization of N'-(2, 3 or 4)-((2-phenyl-thiazole-4-yl)-methoxy)-benzyliden-hydrazones **7a-r**

The synthesis of these compounds followed the steps:

4. Synthesis of 2-aryl-4-iodmethyl-thiazole, according to the literature data [34], refluxing 2-aryl-4-chlormethyl-thiazole in ethanol with a solution of potassium iodine;
5. Condensation of 2-aryl-4-iodmethyl-thiazole with m or p-hydroxi-benzaldehyde, in dry acetone, in the presence of anhydrous potassium carbonate [119];
6. Synthesis of N'-(2, 3 or 4)-((2-phenyl-thiazole-4-yl)-methoxy)-benzyliden-hydrazones **7a-r** by the condensation between the synthesized thiazolic aldehydes and different thiazolic hydrazides [120]

The purity of the new compounds was verified by TLC. It was carried out on precoated Silica Gel 60F254 sheets and a n-heptan:ethyle acetate (7:3) system was used. UV absorption was used for visualization. The structures were confirmed by CHNS quantitative elemental analysis, mass spectrometry, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR. The bidimensional NMR spectra, sustained by the HyperChem calculations and the *ab initio* calculated with Gaussian, confirmed the fact that the isomers *E/Z* may coexist in liquid state, but the *E* isomer is the one that is predominantly obtained, in total agreement with its higher stability and with the literature data.

1.2. Investigation of the antimicrobial activity

A screening of the antimicrobial potential of some of the synthesized compounds was done. The agar diffusion method, the filter paper disks technique was used. The microbial strains used in the study were: 3 Gram-positive bacteria (*Bacillus cereus* (ATCC 13061), *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144) and *Enterococcus faecalis* (CIP 103907)), 8 Gram-negative (*Escherichia coli* (clinically isolated), *Salmonella typhimurium* (clinically isolated), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Salmonella enterica* (CIP 105150), *Shigella dysenteriae* (CIP 5154), *Shigella flexneri* (clinically isolated), *Proteus mirabilis* (ATCC 35659), *Enterobacter aerogenes* (CIP 104725)). The evaluation of the results was done by the measurement of the inhibition zone diameters, using Ampiciline, Ciprofloxacin, Gentamicine and Cotrimoxazole as reference substances. The tested compounds presented a very poor inhibitory activity against the Gram-positive bacteria and modest against the Gram-negative. An exception was made by compounds **7d**, **7i** and **7l**, which demonstrated a more intense activity than Ampiciline against *Salmonella typhimurium* ATCC 13311, while the compounds **5a**, **7d**, **7g** and **7m** demonstrated a more powerful inhibition against *Enterobacter aerogenes* CIP 104725, related to Ampiciline and Ciprofloxacin. All the new acyl-hydrazone derivatives were tested against the bacterial strains: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922 and one fungal strain, *Candida albicans* ATCC 10231. The compounds were inactive.

1.3. Investigation of the anti-inflammatory activity of the new acyl-hydrazones

The anti-inflammatory activity of the new acyl-hydrazones was studied, using an experimental model of acute inflammation induced by the intramuscular injection of turpentine oil on rats. There were evaluated: the acute phase medullar response, the effect on the L-arginine-nitric oxide way and on the oxidative stress [199, 200]. The response of the bone marrow to the inflammatory process is significantly diminished for the hydrazone derivatives **5b**, **7c**, **7f**, **7h**, **7i** and **7o** [120]. These compounds present anti-inflammatory activity, due to the reduction of the total number of leukocytes, because of the reduction of neutrophils. For the compound **7o**, the anti-inflammatory effect was more powerful than for Meloxicam, used as reference. The anti-inflammatory activity of the tested compounds was confirmed by the phagocytosis test, by the significant reduction of the percentage of the circulant phagocytes (PI) and of

the phagocitary activity (PA). The anti-inflammatory effect of some of the tested compounds (**5b**, **7f**, **7p**, **7r**) is better than for Meloxicam.

5 of the compounds (**5b**, **5c**, **7e**, **7f**, **7m**) significantly reduced the concentration of nitrates/nitrites. With the exception of compound **7m**, the other acyl-hydrazones demonstrated to be more powerful inhibitors of the pro-inflammatory NO-synthase than Meloxicam. The study of the effect of the tested compounds on the oxidative stress indicated antioxidant properties for the compounds **7b**, **7i**, **7o-r**, due to the significant reduction of the total oxidative status (TOS) and to the increase of the total antioxidant capacity (TAC) [206]. For **7l** and **7m**, the reduction of OSI index was due to the more pronounced reduction of TOS, while for **7k** the reduction was due to the more pronounced increase of TAC. **5b** and **5c** presented a prooxidant activity.

2. CONTRIBUTIONS AT THE DEVELOPMENT OF SOME NEW SERIES OF ARYLIDEN-THIAZOLIDINONES

2.2. Development of some new 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones

While the bacterial resistance to the antibiotics used in the antimicrobial therapy is in continuous growth, we present here the synthesis and the investigation of the antimicrobial activity of some new heterocyclic derivatives (Figure 2) which contain a series of structural elements common with Linezolid [214], a synthetic antibiotic from the class of oxazolidinones (differently substituted phenyl; thiazolidine, isoster with oxazolidine; C=O group in α position with the nitrogen atom).

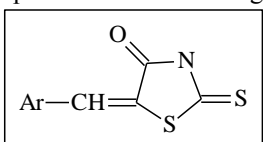
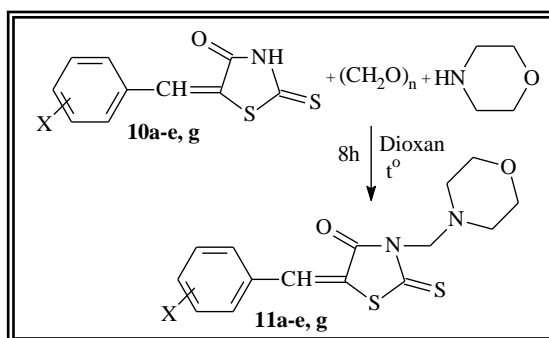


Figure 2. General structure of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones

The compounds were obtained by refluxing the thiazolic aldehydes previously synthesized, or some aromatic aldehydes with a more simple structure **8a-l** or the 4-formyl-2-aryl-thiazoles **8m-n** with 2-thioxo-4-thiazolidinone, in glacial acetic acid [218]. Next, compounds **10a-e,g** were treated with paraformaldehyde and morpholine, in absolute dioxan, therefore modelling the thiazolidine nitrogen and obtaining Mannich bases **11a-e, g** (Scheme 2.3).



Scheme 2.3. Synthesis of Mannich bases **11a-e, g**

The CHNS quantitative elemental analysis and the spectra (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, X ray diffraction) confirmed the structures of the obtained compounds.

2.3. Investigation of the antimicrobial activity

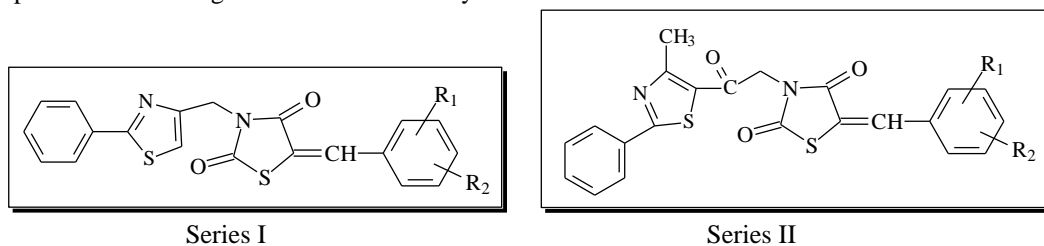
The antibacterial activity of some of the synthesized derivatives was tested on an isolated strain of *Streptococcus pyogenes* (beta-haemolytic) resistant to Ampiciline, using the dilution method [218]. Compounds **10g** and **10j** presented a good inhibitory capacity at the concentration of 50 $\mu\text{g/ml}$, superior to Ampiciline, used as reference.

It was also investigated the percentage of enzymatic inhibition of the adenilate-kinase from *Escherichia coli*, as a potential target in the antibacterial therapy [219]. The most active compound proved to be **10f** (5-(2-brom-benzyliden)-2-thioxo-thiazolidin-4-one).

Some compounds were also tested against *Enterococcus faecalis* (bacterial strain) and against *Candida albicans* ATCC 10231 (fungal strain). The antimicrobial activity was modest.

3. CONTRIBUTIONS AT THE DEVELOPMENT OF SOME NEW SERIES OF N-THIAZOLYL-METHYL (CARBONYL-METHYL)-5-ARYLIDEN-1,3-THIAZOLIDIN-2,4-DIONES

Thiazolidindiones represent a class of compounds therapeutically important, being principally used in the treatment of type 2 diabetes. Due to their large spectra of therapeutic properties [224, 225], this class represent a research domain of continuous interest, the big number of the studies suggesting their potential of treating different inflammatory diseases.



Synthesis of the thiazolidin-2,4-diones followed the steps:

3. The nucleophil attack of 2 halogenated derivatives (2-phenyl-4-iodmethyl-thiazole, 5-bromoacetyl-2-phenyl-4-methyl-thiazole, respectively) against 1,3-thiazolidin-2,4-dione, in ethanol and in the presence of sodium hydroxide;
4. Knoevenagel condensation with a series of different substituted benzaldehydes, in position 5 of thiazolidindione

The CHNS quantitative elemental analysis and the spectra (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS) confirmed the structures of the obtained compounds.

3.3. Investigation of the antimicrobial activity

A screening of the antimicrobial potential was done for some of the synthesized compounds, using the agar diffusion method, against Gram-positive, Gram-negative bacterial and a fungal strain, *Candida albicans* ATCC 10231. The tested compounds showed a modest inhibitory activity.

3.6. Investigation of the anti-inflammatory activity of 2,4-thiazolidindiones

The anti-inflammatory activity of ten 5-aryliden-3-((2-phenyl-thiazole-4-yl)methyl)thiazolidin-2,4-diones was investigated, using an experimental model of acute inflammation, evaluating the acute phase medullar response, the effect on L-arginine-nitric oxide way and on the oxidative stress. All the tested 5-aryliden-thiazolidindione derivatives, with the exception of compound **13g**, manifested anti-inflammatory activity, by reducing the total number of leukocytes, due to the reduction of the percentage of neutrophils, more pronounced than for Meloxicam, used as reference.

The anti-inflammatory activity of the tested compounds was confirmed by the phagocytosis test, by the significant reduction of the percentage of circulant phagocytes (PI) and by the significant reduction of the phagocitary activity (PA). The anti-inflammatory effect manifested by some of the compounds was superior to Meloxicam.

All the tested compounds demonstrated an inhibitory effect of the nitric oxide, with the exception of compound **13p**. Compound **13k** (5-(2-brom-benzyliden)-3-((2-phenyl-thiazol-4-yl)methyl)thiazolidindione) determined a more pronounced reduction of nitrates/nitrites than Meloxicam.

The study of the effect on the oxidative stress indicated antioxidant properties for the tested compounds, by the important reduction of the oxidative stress index and also by the increase of the total antioxidant capacity. Some of the derivatives (**13c**, **13h**, **13j**, **13l**) demonstrated an activity superior to Meloxicam.

GENERAL CONCLUSIONS

- 75 compounds were synthesized, of which 72 are new and 3 were prepared according to the literature methods. Considering the heterocyclic system present in the molecule, the synthesized compounds were classified in: 2-aryl-thiazoles; 5-arylidene-2-thioxo-thiazolidinones; 5-arylidene-thiazolidindiones.
- Applying Hantzsch reaction, two series of new acyl-hydrazones with **2-aryl-thiazole** structural model were obtained, the thiazolic heterocycle being substituted with big aryl-carbohydrazon-phenylidene-oxi-methyl-carbonyl (series 1) fragments in position 5 or with aryl-carbohydrazon-phenylidene-oxi-methyl (series 2) in position 4.
- Synthesis of **5-arylidene-2-thioxo-thiazolidinones** was done by the refluxing condensation of some aromatic aldehydes with 2-thioxo-thiazolidinone, in glacial acetic acid. Next, modelling the position 3 of the thiazolidine, some of the compounds were transformed in Mannich bases by the condensation with paraformaldehyde and morpholine, in absolute dioxan.
- Synthesis of the two series of new **5-arylidene-thiazolidin-2,4-diones** began with the nucleophilic substitution of 1,3-thiazolidin-2,4-dione with 2 halogenated derivatives (2-phenyl-4-iodomethyl-thiazole and 5-bromoacetyl-2-phenyl-4-methyl-thiazole, respectively) at nitrogen. The active methylene in position 5 of thiazolidindione offered the possibility of Knoevenagel condensation with series of differently substituted benzaldehydes.
- CHNS quantitative elemental analysis and the spectra (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS) confirmed the structures of the obtained compounds.
- Investigation of the **antibacterial and antifungal activities** of the acyl-hydrazones with 2-aryl-thiazole structure, of the 5-arylidene-2-thioxo-thiazolidinones and of the 5-arylidene-thiazolidindiones was done by the diffusion method, against Gram-positive, Gram-negative bacterial strains and a fungal strain of *Candida albicans*. Compounds **7d**, **7i**, **7l**, **13o** and **13p** demonstrated a more intense activity against *Salmonella typhimurium* ATCC 13311 than Ampiciline, and **5a**, **7d**, **7g** and **7m** against *Enterobacter aerogenes* CIP 104725, than Ampiciline and Ciprofloxacin. Only compounds **13h** and **13m** were active against *Staphylococcus aureus* ATCC 9144, and the only active compound against *Salmonella enterica* CIP 105150 was **13f**. Compounds **10g** and **10j** showed good inhibitory capacity at the concentration of 50 µg/ml, using the dilution method, against an isolated strain of *Streptococcus pyogenes* (beta-haemolytic), resistant to Ampiciline, superior to Ampiciline, used as reference.
- The percentage of enzymatic inhibition against adenilat-kinase from *Escherichia coli* was investigated, as a potential target in the antibacterial therapy. The most active compound was **10f**.
- The anti-inflammatory potential of some of the synthesized compounds was tested, investigating the principal parameters of the acute phase medullar response, the effect on the L-arginine-nitric oxide way and on the oxidative stress. The results of the experiment indicated that the hydrazone derivatives **5b**, **7c**, **7f**, **7h**, **7i** and **7o** and all the 5-arylidene-thiazolidindiones present anti-inflammatory effect, more intense than of Meloxicam, used as reference, by reducing the response of the bone marrow to the inflammatory response.
- 5 of the acyl-hydrazones (**5b**, **5c**, **7e**, **7f**, **7m**) and all the tested 5-arylidene-thiazolidindiones reduced significantly the nitrates/nitrites concentration, some of the derivatives being more powerful inhibitors of pro-inflammatory NO-synthase than Meloxicam.
- The study of the effect of the acyl-hydrazones on the oxidative stress indicated antioxidant properties for **7b**, **7i**, **7k-m**, **7o-r** and prooxidant for **5b** and **5c**. All the tested 5-arylidene-thiazolidindione derivatives demonstrated antioxidant properties, by the very important reduction of the oxidative stress index and by the increase of the total antioxidant capacity.

REFERENCES

1. Sader HS, Johnson DM, Jones RN. Antimicrob Agents and Chemother 2004;48(1):53-62.
5. De Logu A, Saddi M, Cardia MC, Borgna R, Sanna C, et al. J of Antimicrob Chemother 2005;55:692-8.
26. Sim MM, Ng SB, Buss AD, Crasta SC, Goh KL, Lee SK. Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine ligase. Bioorg Med Chem Lett 2002;12:697-9.

27. Sortino M, Delgado P, Juarez S, Quiroga J, Abonia R, Insuasty B, Noqueras M, Rodero L, Garibatto FM, Enriz RD, Zacchino SA. Synthesis and antifungal activity of (Z)-5-arylidenerhodanines. *Bioorg Med Chem* 2007;15: 484–94.
54. Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Zani F, Dearden J and Hewitt M. 2-Heteroaryl-imino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure–activity relationship. *Bioorg Med Chem* 2008;16: 3714–24.
56. Simiti I. Compuși heterociclici. *Litografia IMF* 1984;(32):41-44.
117. Costea L, Oniga O, Ionescu M, Tipericiu B, Ghiran D. *Farmacia* 2005;LIII(2):67.
119. Moldovan C, Oniga O, Tipericiu B, Verite P, Pîrnău A, Bojiță M. Synthesis of a new series of thiazolyl-methyl(carbonyl-methyl)-oxi-benzaldehyde derivatives. *Farmacia* 2009;57(4):452-462.
120. Moldovan CM, Oniga O, Pârva A, Tipericiu B, Verite P, Pîrnău A, Crișan O, Bojiță M, Pop R. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole. *Eur J Med Chem* 2010; doi:10.1016/j.ejmech.2010.11.032
199. Stoika R, Kashchak N, Lutsik-Kordovsky M, Boyko M, Barska M, Tsyruynyk A. *Med Sci Monit* 2001;7(4):652-8.
200. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. Nitric Oxide: *Biol And Chem* 2001;5(1):62-71.
206. Moldovan CM, Pârva A, Tipericiu B, Oniga O. *Studia Univ. Babeș-Bolyai, Chemia* 2010;54(special issue 1)
211. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004;37:112-9.
218. Oniga O, Moldovan C, Muntean A, Verite Ph, Ionescu M, Tipericiu B. Synthesis and antibacterial activity of some 5-arylidene-2-thioxo-thiazolidin-4-ones. *Revista de Medicină și Farmacie UMF Târgu-Mureș* 2004;50(Supl. II):183-6.
219. Ionescu M, Rădulescu AZ, Moldovan C, Banciu HL, Ghiran D. Efectul inhibitor al unor 5-aryliden-thiazolidin-4-ceto-2-tione asupra adenilat kinazei din *Escherichia Coli*. *Clujul Medical* 2005;LXXVIII:638-41.
224. Zafiriou S, Stanners SR, Polhill TS, Poronnik P, Pollock CA. Pioglitazone increases renal tubular cell albumin uptake but limits proinflammatory and fibrotic responses. *Kidney Int* 2004;65:1647–53.
225. Buckingham RE. Thiazolidinediones: Pleiotropic drugs with potent anti-inflammatory properties for tissue protection. *Hepato Res* 2005;33(2):167-70.

CRISTINA MARIANA MOLDOVAN

29 years old – Unmarried – Driving license B

Postal adress: 2B Calea Florești Street, A1B Building, Ap. 25, Cluj Napoca, Cluj, Romania

Phone: 0040745264393;

cmoldovan@umfcluj.ro, cris.moldovan@yahoo.com

Education

- **2006-2011 Academic staff - Department of Pharmaceutical Chemistry**, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- **2008 Pharmacist specialist, Clinical Pharmacy specialty**
- **2006-2010 PhD student Department of Drug analysis and control**, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- **2000-2005 Faculty of Pharmacy**, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- **1996-2000 National College “Petru Rareș” Piatra Neamț**, Mathematics-Physics

Fellowships

- **2011 “Agence Universitaire de la francophonie” scholarship**: “Bourse de perfectionnement en recherche” for research fellowship at Université René Descartes Paris, France
- **2007 CNCSIS BD scholarship for young PhD students** for a 4 years period (national contest selection)
- **2004 Erasmus-Socrates program of the European Union scholarship** at “Université de Medecine et Pharmacie Rouen” France for a 4 months period

Scientific contributions

d. Research projects:

4. Research project CNCSIS type A, 539/2007. Title: Synthesis, physico-chemical and biological characterization of some new synthetic flavones. QSAR, QSRR and QRAR studies. Member
5. Research project CNCSIS PN II - Ideas 1271/2008. Title: Synthesis of some new thiazoles, thiazolines, thiazolidines and thiadiazolines as potential antimicrobial and antifungal agents. Member
6. Research project CNCSIS PN II – Ideas 1229/2008. Title: Synthesis, physico-chemical characterization and the evaluation of the biological potential of some hetaryl-azoles. Member

e. Articles published in extenso:

- international
 - first author: **Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole**, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010 (*In Press, Corrected Proof*), **Cristina Mariana Moldovan**, Ovidiu Oniga, Alina Pârnu, Brîndușa Tipericiuc, Philippe Verite, Adrian Pîrnău, Ovidiu Crișan, Marius Bojiță, Raluca Pop
- national
 - first author: **Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-arylidene-hydrazone-thiazoles**, *Farmacia* (*Accepted for publication in issue 4/2011*), **Cristina Moldovan**, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiuc, Smaranda Oniga, Adrian Pîrnău, Mihaela Ionescu, Dora Tărlungeanu, Mariana Palage, Philippe Verité
 - first author: **Synthesis and antimicrobial screening of novel 2, 3 or 4-[2-aryl-thiazol-yl-methoxy (oxo-ethoxy)] benzaldehyde isonicotinoyl hydrazone analogs**, *Farmacia* (*Accepted for publication in issue 3/2011*), **Cristina Moldovan**, Ovidiu Oniga, Roland Meda, Brîndușa Tipericiuc, Philippe Verité, Adrian Pîrnău, Ovidiu Crișan, Marius Bojiță
 - first author: **Evaluation of the antioxidant capacity of a series of acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole**, *Studia Univ. Babeș-Bolyai, Chemia*, 2010, 54, special issue 1, **Cristina Mariana Moldovan**, Alina Pârnu, Brîndușa Tipericiuc, Ovidiu Oniga
 - first author: **Synthesis of a New Series of Thiazolyl-Methyl(Carbonyl-Methyl)-Oxi-Benzaldehyde Derivatives**, *Farmacia* 2009, Vol.57(4), 452-62 (ISSN 0014-8237), **Cristina Moldovan**, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tipericiuc, Phillippe Verite, Adrian Pîrnău, Marius Bojiță

- coauthor: **Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-hydrazone-thiazoline-4-ones**, *Farmacia (Accepted for publication)*, Ovidiu Oniga, Joseph Thierry Ndongo, **Cristina Moldovan**, Brîndușa Tiperciuc, Smaranda Oniga, Adrian Pîrnău, Laurian Vlase, Philippe Verité
- coauthor: **Modeling the biological activity of 2-aryl-thiazole derivatives**, *Studia Univ. Babeş-Bolyai, Chemia, 2010, 54, special issue 1*, Erika Tasnádi, **Cristina Moldovan**
- coauthor: **Synthesis of New 2-(Acetophenon-Hydrazino)-Thiazoles and 2-(4-Thiazolyl-Methynehydrazino)-Thiazoles as Potential Antibacterial and Antifungal Agents**, *Farmacia 2010; vol 58, 6: 825-833*, Ovidiu Oniga, **Cristina Moldovan**, Smaranda Oniga, Brîndușa Tiperciuc, Adrian Pîrnău, Philippe Verite, Ovidiu Crişan, Ioana Ionuț
- coauthor: **The inhibitory effect of some 5-arylidene-thiazolidin-4-keto-2-thiones on Escherichia Coli adenilat kinase**, *Clujul Medical 2005; vol LXXVIII, nr.3: 638-641*, Mihaela Ionescu, Adriana Zoe Rădulescu, **Cristina Moldovan**, H.L.Banciu, Doina Ghiran
- coauthor: **Synthesis and antibacterial activity of some 5-arylidene-2-thioxo-thiazolidin-4-one**, *Acta Medica Marisensis 2004; 50, Supl.II: 183-186*, O. Oniga, **Cristina Moldovan**, Alina Muntean, Ph. Verite, Mihaela Ionescu, Brîndușa Tiperciuc
- coauthor: **Progress in the research of antiinfectious drugs. Note 1. Conjugates of siderophores with antiinfectious agents**, *Farmacia 2004; vol LII, 5: 41-53*, O. Oniga, **Cristina Moldovan**

f. Articles published in abstract reviews of congresses:

- international
- poster: XXIVth European Colloquim on Heterocyclic Chemistry, 23-27 August, 2010, Viena, Austria; 7th International Conference on Applied Mathematics: Mathematical Chemistry in Nano-Era Symposium, 1-4 September, 2010, Cluj-Napoca; *New acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole as potential anti-inflammatory agents*; Cristina Moldovan, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tiperciuc, Ovidiu Crişan, Laurian Vlase, Adrian Pîrnău
- poster: XXIVth European Colloquim on Heterocyclic Chemistry, 23-27 August, 2010, Viena, Austria; *The synthesis of some new hetaryl-azoles with antimicrobial potential*; Brîndușa Tiperciuc, Valentin Zaharia, Ioana Coloși, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan, Ovidiu Crişan
- poster: 36th International Congress of Physiological Sciences, 27 July-1 August 2009, Kyoto, Japan; *The Comparative Study of Some New Acyl-Hydrazones and 1,3,4-Oxadiazolines on Inflammation-Induced Oxidative Stress*; Brîndușa Tiperciuc, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan
- poster: 36th International Congress of Physiological Sciences, 27 July-1 August 2009, Kyoto, Japan; *The Comparative Study of Some New Acyl-Hydrazones and 1,3,4-Oxadiazolines on Inflammation-Induced Nitric Oxide Synthesis*; Cristina Moldovan, Brîndușa Tiperciuc, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga
- poster: XIX National Meeting on Medicinal Chemistry, 14-18 September, 2008, Verone, Italy; *New thiazolic compounds obtained by the condensation of thiazolyl-benzaldehydes with N-nucleophils*; Cristina Moldovan, Ovidiu Oniga, Brîndușa Tiperciuc, Marius Bojiță, Philippe Verite
- poster: XIX National Meeting on Medicinal Chemistry, 14-18 September, 2008, Verone, Italy; *New synthetic chromone derivatives with an antioxidant activity*; Brîndușa Tiperciuc, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan
- poster: XIX National Meeting on Medicinal Chemistry, 14-18 September, 2008, Verone, Italy; *Screening of some new thiazoles and thiadiazolines compounds for antimicrobial activity*; Ovidiu Oniga, Ioana Ionuț, Andreea Iliaoaia, Veronica Sladariu, Anca Silaghi, Ioana Iacob, Irina Cârjan, Cristina Moldovan, Brîndușa Tiperciuc
- poster: 1st International Conference on Drug Design & Discovery, 4-7 February, 2008, Dubai, UAE; *The effect of some new chromanon-1,3,4-oxadiazolines on inflammation-induced nitric oxide synthesis*; Alina Pârnu, Brîndușa Tiperciuc, Oniga O., Cristina Moldovan, Ana Uifălean, Pârnu M
- poster: 1st International Conference on Drug Design & Discovery, 4-7 February, 2008, Dubai, UAE; *The effect of some new synthesised flavonoids on inflammation-induced oxidative stress*; Brîndușa Tiperciuc, Alina Pârnu, O.Oniga, Cristina Moldovan
- poster: 30th European Congress on Molecular Spectroscopy, 29 August–3 September, 2010, Florence, Italy; *NMR, IR and Raman investigation of 3-[2-(4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5-yl)-2-oxo-ethyl]-thiazolidine-2,4-dione compound with antimicrobial potential*; N. Vedeanu, A. Pîrnău, B. I. Cozar, O. Oniga, C. Moldovan, C. M. Lucaciu
- national
- poster: National Pharmaceutical Congress, XIIIth edition, 2006, Cluj-Napoca; *Synthesis and antibacterial activity of some thiazolil-carbonyl-methylen-oxi-benzaldehyde and thiazolil-methylen-oxi-*

benzaldehyde derivatives; Moldovan Cristina Mariana, Oniga Ovidiu, Tipericiu Brîndușă, Vlase Laurian, Ionescu Mihaela

- poster: Days of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2007; *Synthesis of some new thiazolic compounds by the reaction between a serie of thiazolil-methyl-oxi(carbonyl-methyl-oxi)-benzaldehydes and N-nucleophils*; Cristina Mariana Moldovan, O.Oniga, Brîndușă Tipericiu, P.Verite, O.Crișan, M.Bojiță
- poster: 5th French/Romanian Colloquim of Applied Chemistry-COFRoCA, 25-29 June, 2008, Bacău; *L'effet de quelques nouvelles flavonoides de synthese sur le stress oxydatif induit par l'inflammation*; Brîndușă Tipericiu, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan
- poster: Days of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2007; *Synthesis of some new hydrazone-thiazoles and aryl-thiadiazolines as potential antimicrobial agents*; Ioana Ionuț, Andreea Ilioiaia, Veronica Sladariu, Anca Silaghi, Ioana Iacob, Irina Cârjan, Cristina Moldovan, Brîndușă Tipericiu, Ovidiu Oniga
- poster: Days of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2009; *Structural Investigations on the compound 3-[2-(4-Methyl-2-phenyl-thiazol-5yl)-2-oxo-ethyl]-thiazolidine-2,4-dione*; N. Vedeanu, A. Pîrnău, I.B. Cozar, O. Oniga, C. Moldovan, C.M. Lucaciu
- poster: Xth National Conference on Biophysics, 1-3 October 2009, Cluj-Napoca; *Structural Investigation of a New Synthesized Thiazolidine Compound With Antimicrobial Potential*; N. Vedeanu, A. Pîrnău, I.B. Cozar, O. Oniga, C. Moldovan, C.M. Lucaciu
- poster: Congresul Național de Farmacie ediția XIV, 2010, Târgu Mureș; *Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazoles*; Cristina Moldovan, Alina Pârnu, Ovidiu Oniga, Brîndușă Tipericiu, Ovidiu Crișan, Laurian Vlase, Adrian Pîrnău
- poster: National Pharmaceutical Congress, XIVth edition, 2010, Târgu Mureș; *Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl and pyridil-azoles*; Brîndușă Tipericiu, Valentin Zaharia, Ioana Coloși, Philippe Verite, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan
- poster: National Pharmaceutical Congress, XIVth edition, 2010, Târgu Mureș; *Synthesis and antibacterial and antifungal activity of some new 2-(arylidene-hydrazinyl)thiazol-(5H)-4-ones*; Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan, Smaranda Oniga, Brîndușă Tipericiu, Adrian Pîrnău, Philippe Verite, Ovidiu Crișan, Mihaela Ionescu, Ioana Ionuț

Elaboration of scientific books/volumes and teaching material

- Ovidiu Oniga, Brîndușă Tipericiu, Cristina Moldovan, Doina Ghiran, Laura Costea. *Chimie farmaceutică: lucrări practice. Identificarea substanțelor medicamentoase prin metode chimice. Partea I.* Editura medicală universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. 2005
- Ovidiu Oniga, Brîndușă Tipericiu, Cristina Moldovan. *Chimie pharmaceutique: travaux pratiques.* Editura Toderesco, Cluj-Napoca. 2009
- Smaranda Oniga, Cristina Moldovan, Mariana Palage, Ana Mureșan. *Chimie thérapeutique: travaux pratiques.* Editura Toderesco, Cluj-Napoca. 2009
- Brîndușă Tipericiu, Ovidiu Oniga, Cristina Moldovan. *Chimie pharmaceutique. Antiseptiques-Desinfectants, Chimiotherapiques generales, Antiparasitaires.* Editura Toderesco, Cluj-Napoca. 2009
- Ovidiu Oniga, Brîndușă Tipericiu, Cristina Moldovan, Ioana Ionuț. *Chimie farmaceutică. Caiet de lucrări practice.* Editura Toderesco, Cluj-Napoca. 2010

Professional affiliation-member of

- The Romanian Society of Pharmaceutical Sciences
- The Romanian Society of Chemistry
- National Pharmacists Organization

Languages

- Romanian- maternal
- English - Council of Europe Level C1 Certificate, 2010
- French - Diplôme Approfondi de Langue Française DALF C1, 2008

Computer skills

- Adobe Photoshop, Excel, Word, Access, Power Point;
- ChemWin, ChemBioOffice, PASS