

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



**СУЧАСНА ФАРМАЦІЯ:
ІСТОРІЯ, РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

**Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,
присвяченої 20-й річниці заснування
Дня фармацевтичного працівника України**

19-20 вересня 2019 р.
м. Харків

У 2 томах
Том 1

**MODERN PHARMACY:
HISTORY, REALITIES AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT**

**Proceedings of the scientific-practical conference
with international participation, dedicated to the 20th anniversary
of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine**

September 19-20, 2019
Kharkiv

In two volumes
Volume 1

Харків
НФаУ
2019

Редакційна колегія:

Головний редактор: проф. А. А. Котвіцька

Заступник редактора: проф. В. П. Черних

Відповідальні секретарі: проф. Н. М. Кононенко, доц. І. М. Владимірова

Члени редакційної ради: проф. А. Л. Загайко, Т. А. Романько, В. В. Журенко, Н. І. Голубєва, О. М. Білинська

Регістраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 54 від 31.01.2019 р.

С 89 **Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку** : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 1. – 378 с.

Збірник містить матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», в яких представлено сучасний стан та актуальні питання розвитку наукових напрямів фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я: конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій; сучасні аспекти розробки та промислового виробництва лікарських, косметичних засобів і добавок дієтичних, госпітальна фармація; біофармацевтичні аспекти створення екстемпоральних лікарських засобів, удосконалення складу і технології алопатичних і гомеопатичних лікарських засобів; сучасний стан та перспективи використання лікарських рослин і розробки фітотерапевтичних засобів; фармацевтичний аналіз, стандартизація та організація виробництва лікарських засобів; фармацевтична та медична біотехнологія, нанотехнології у фармації; організація та економіка у фармації, менеджмент та маркетинг у фармації, фармакоеконіміка на етапах створення, реалізації та застосування лікарських засобів; механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція; клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги; соціальна фармація; фармацевтична освіта в Україні.

Для широкого кола наукових та практичних працівників фармації та медицини.

Редакційна колегія не завжди поділяє погляди авторів статей.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Матеріали подаються мовою оригіналу.

Editorial board:

Editor in Chief: prof. A. A. Kotvitska

Deputy Editor: prof. V. P. Chernykh

Executive secretaries: prof. N. M. Kononenko, assoc. prof. I. M. Vladymyrova

Members of the Editorial Board: prof. A. L. Zagayko, T. A. Romanko, V. V. Zhurenko, N. I. Golubeva, O. M. Bilynska

Registration Certificate of UkrINTEI № 54 dated January 31, 2019

Modern pharmacy: history, realities and prospects of development: proceedings of the scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine, Kharkiv, September 19-20, 2019 : in 2 vol. / ed. board. : A. A. Kotvitska et al. – Kharkiv : NUPh, 2019. – Vol. 1. – 378 p.

The collection presents the proceedings of the of scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine “Modern Pharmacy: history, realities and prospects of development”.

The current state and topical issues of development of scientific directions of the pharmaceutical sector of healthcare are presented: design, synthesis and modification of biologically active compounds and the creation of medicinal substances based on them; modern aspects of development and industrial production of medicines, cosmetics and dietary supplements, hospital pharmacy; biopharmaceutical aspects of the creation of extemporaneous drugs, improving the composition and technology of allopathic and homeopathic medicines; current state and prospects of use of medicinal plants and development of herbal medicines; pharmaceutical analysis, standardization and organization of drug production; pharmaceutical and medical biotechnology, nanotechnology in pharmacy; organization and economy in pharmacy, management and marketing in pharmacy, pharmacoeconomics at the stages of creation, sales and administration of medicines; mechanisms of pathological processes and their pharmacological correction; clinical pharmacy: from experimental drug development to standardization of pharmaceutical care; social pharmacy; pharmaceutical education in Ukraine.

For a wide range of scientific and practical workers of pharmacy and medicine.

The editorial board does not always share the views of the articles authors.

The authors of the published materials are solely responsible for the selection, accuracy of the facts, quotations, economic statistics, proper names and other information. The materials are submitted in the original language.

Зубков В.О., Гриневиц Л.О., Кобзар Н.П., Сулейман М.М. Вивчення напрямку реакції бромовання хінолін-4-онових гетероциклів	47
Левашов Д.В., Лега Д.О., Ситнік К.М., Сюмка Є.І., Шемчук Л.А. Синтез нових карбанельованих похідних 4-арил-2-аміно-3-ціанопірану	50
Романенко М.І., Александрова К.В., Іванченко Д.Г., Долгіх О.П., Макоїд О.Б., Михальченко Є.К. Синтетичні дослідження з пошуку активних антиоксидантів та сполук з антигіпоксичною дією серед похідних ксантину	52
Ситнік К.М., Сюмка Є.І., Левашов Д.В., Лега Д.О., Колісник С.В., Цапко Є.О., Осолодченко Т.П. Синтез дослідження біологічної активності похідних на основі 2-оксо-3,3-дифеніл-2,3-дигідро-1H-тіено-[3,4-b]пірол-6-карбонової кислоти	54
Щука Н.М., Оковитий С.І., Ярмолюк С.М. Афініть зв'язування протеїн-кінази СК2 з похідними 4'-карбоксіфлавонолу. Розрахунок методом РМ7	56
Яременко В.Д., Друговіна В.В., Березнякова Н.Л., Рахімова М.В. Конструювання речовин з протизапальною, діуретичною і антимікробною дією серед похідних β-N-арилсульфогідразидів 2 метил-5- (6) – нітрооксанілових кислот	58
Гоцуля А.С., Носуленко І.С., Малецька О.Р., Заїка Є.О. 4-R-3-тіо-1,2,4-тріазоли з індольним фрагментом – перспективний клас сполук	60
Коломієць О.В., Миронова В.В., Морозова А.Д., Семененко О.М., Павловська Т.Л., Санін Е.В., Циганков О.В., Мурликіна М.В. Синтез сполук-гібридів бетулонової кислоти із спірооксіндольним/пептидним фрагментами у «клік»-взаємодіях для пошуку нових біологічно-активних речовин	63
Гоцуля А.С., Федотов С.О. Синтез та властивості солей 2-((5-((3'-метилксантин-7'-іл)метил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот	65
Фролова Ю.С., Каплаушенко А.Г. Дослідження жарознижуючої активності серед похідних 5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу	67
Ставицький В.В., Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Мартиненко Ю.В., Коваленко С.І. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азоло-(азино)-[c]хіназолінів та їх конденсованих аналогів	69
Берест Г.Г., Носуленко І.С., Сметана Є.В. Поєднання триазинохіназолінового фрагменту з залишком меркаптооцтової кислоти як перспективний напрямок конструювання біологічно активних молекул	71
Ігнатова Т.В., Каплаушенко А.Г., Фролова Ю.С. Синтез і будова 3-фенетил-4-R-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів	73
Новодворський Е.М., Тиченко О.О., Юдіна О.В. Синтез та транквілізуюча активність похідних 3-циклоалкіламіно-6-R-1,2,4-триазин-5-онів	75
Демченко С.А., Баглай О.Ю., Середенко О.В. Синтез та оцінка активності потенційних інгібіторів рецептора ангіотензину II першого типу	77
Яцюк Б.Г., Рокицька В.Й., Терехов Т.І. Синтез та біологічна активність похідних 7-гідрокси-4-стирилкумаринів	80
Zubkov V.O., Ruschak, N.I., Sych I.A., Yeryomina, Z.G. Chemoinformatics approach for molecular design of new inhibitors of Toll-like receptors and NLRP3 inflammasome	82
Novodvorskyi Y.M., Maziar A.S., Baglay O.Y. Synthesis and antioxidant properties of the derivatives of 8-(41-hydroxy-3R-benzylideneamino)-6-tert-butyl-8H-[1,2,4] triazolo [4,3-b] [1,2,4] triazin-7 ions	85

**ПОЄДНАННЯ ТРИАЗИНОХІНАЗОЛІНОВОГО ФРАГМЕНТУ З ЗАЛИШКОМ
МЕРКАПТООЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК
КОНСТРУЮВАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ МОЛЕКУЛ**

¹Берест Г.Г., ²Носуленко І.С., ³Сметана Є.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

¹*Кафедра фармакогнозії, фармхімії і технології ліків ФПО*

²*Кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки*

³*Кафедра органічної і біоорганічної хімії*

Nosulinna@gmail.com

Накопичення знань про взаємозв'язок «будова – біологічна активність» є критично важливим для розвитку медичної хімії та успішності розробок по створенню інноваційних лікарських препаратів. Серед іншого зазначена вище інформація дозволяє ідентифікувати комбінації структурних фрагментів, наявність яких в молекулі робить сполуки привілейованими об'єктами досліджень спрямованих на пошук нових фармакотерапевтичних агентів. Так, показано, що комбінація в молекулі гетероциклічного фрагменту та залишку меркаптооцтової кислоти дозволяє одержати речовини, які характеризуються високим рівнем біологічної активності, зокрема противірусної та протиракової дії [1]. Враховуючи зазначене нами було вирішено поєднати фрагмент меркаптооцтової кислоти та триазинохіназолінового фрагменту та встановити фармакологічну дію одержаних сполук.

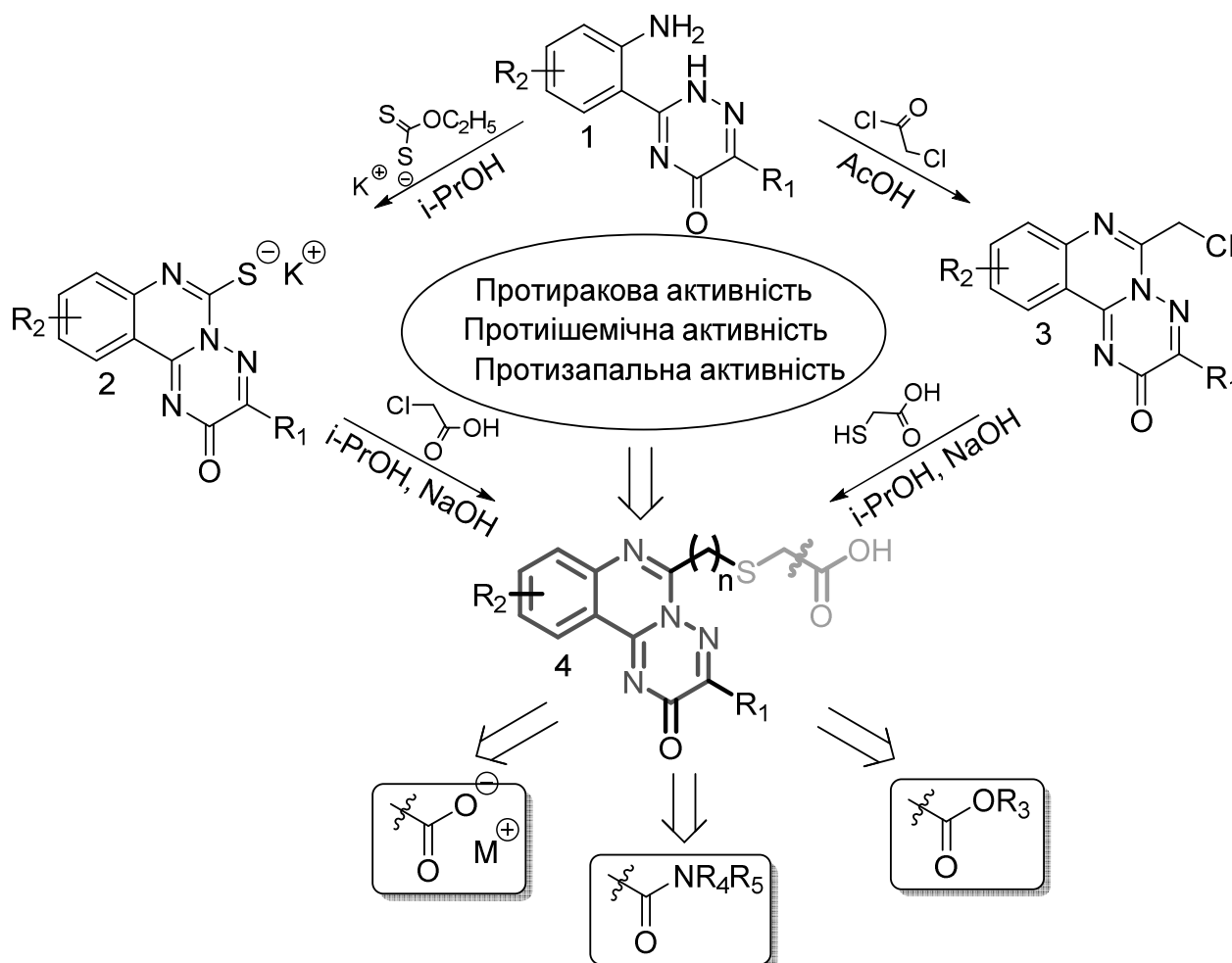


Рис. 1. Підходи до синтезу цільових сполук

Синтез цільових сполук передбачав використання в якості вихідних речовин заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів (**1**), модифікація яких проводилась за двома напрямками. Перший напрямок включав взаємодію вихідних сполук **1** з калію ксантогенатом у середовищі пропанолу-2 з подальшим алкілуванням утворившихся внаслідок зазначеної реакції калій тіолатів **2** хлороцтовою кислотою. В рамках другого напрямку проводилась взаємодія сполук **1** з хлорацетилхлоридом у середовищі оцтової кислоти, яка перебігала як [5+1]-циклоконденсація та вела до утворення хлорпохідних **3**. Зазначені вище сполуки в подальшому вводились у реакцію з меркаптооцтовою кислотою у середовищі пропанолу-2, що вело до утворення відповідних продуктів S-алкілування. Необхідно зазначити, що одержані за двома методами речовини різнилились тим, що в молекулах продуктів модифікації сполук **2** меркаптооцтовий залишок та триазинохіназолінова система зв'язані безпосередньо, а у випадку продуктів модифікації сполук **3** через метиленовий фрагмент.

Зазначений факт надає широкі можливості для подальшого встановлення взаємозв'язків «будова – біологічна дія». Структура синтезованих сполук була доведена за допомогою комплексу сучасних фізико-хімічних методів (^1H та ^{13}C ЯМР-спектromетрія, хромато-мас-спектromетрія, ІЧ-спектromетрія, тощо). В подальшому були проведені дослідження спрямовані на встановлення протиракової, протизапальної та протиішемічної дії синтезованих сполук. Стратегія біологічних досліджень враховувала наявну інформацію про біологічну дію подібних речовин (протиракова активність) та структурні особливості молекул, зокрема наявність карбоксильної групи та атому Сульфуру (протизапальна та протиішемічна дія). Проведені фармакологічні дослідження підтвердили вірність обраної стратегії адже дозволили ідентифікувати протизапальні, протиракові та протиішемічні агенти. Також, необхідно зазначити, що одержані сполуки **4** легко піддаються хімічній модифікації, що обумовлює можливість подальшого покращення їх фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей. Так, сполуки **4** легко можуть бути перетворені на відповідні солі, естери та амідни. Додатково, в подальшому планується дослідити реакційну здатність сполук **4** по відношенню до різноманітних окисників, що вірогідно дозволить одержати відповідні сульфоксиди та сульфони. Зазначені сполук можуть стати вкрай перспективними об'єктами досліджень спрямованих на розробку інноваційних протизапальних агентів.

1. Heterocycle-thioacetic Acid Motif: A Privileged Molecular Scaffold with Potent, Broad-Ranging Pharmacological Activities/ Yu'ning Song, Peng Zhan, Xinyong Liu // *Current Pharmaceutical Design* – 2013. – 19, 141-7154.