

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, фармакоекономіка 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. Афінність 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-тріазин-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

4-R-3-ТІО-1,2,4-ТРИАЗОЛИ З ІНДОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС СПОЛУК

¹Гоцуля А. С., ²Носуленко І. С., ³Малецька О. Р., Заїка Є. О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

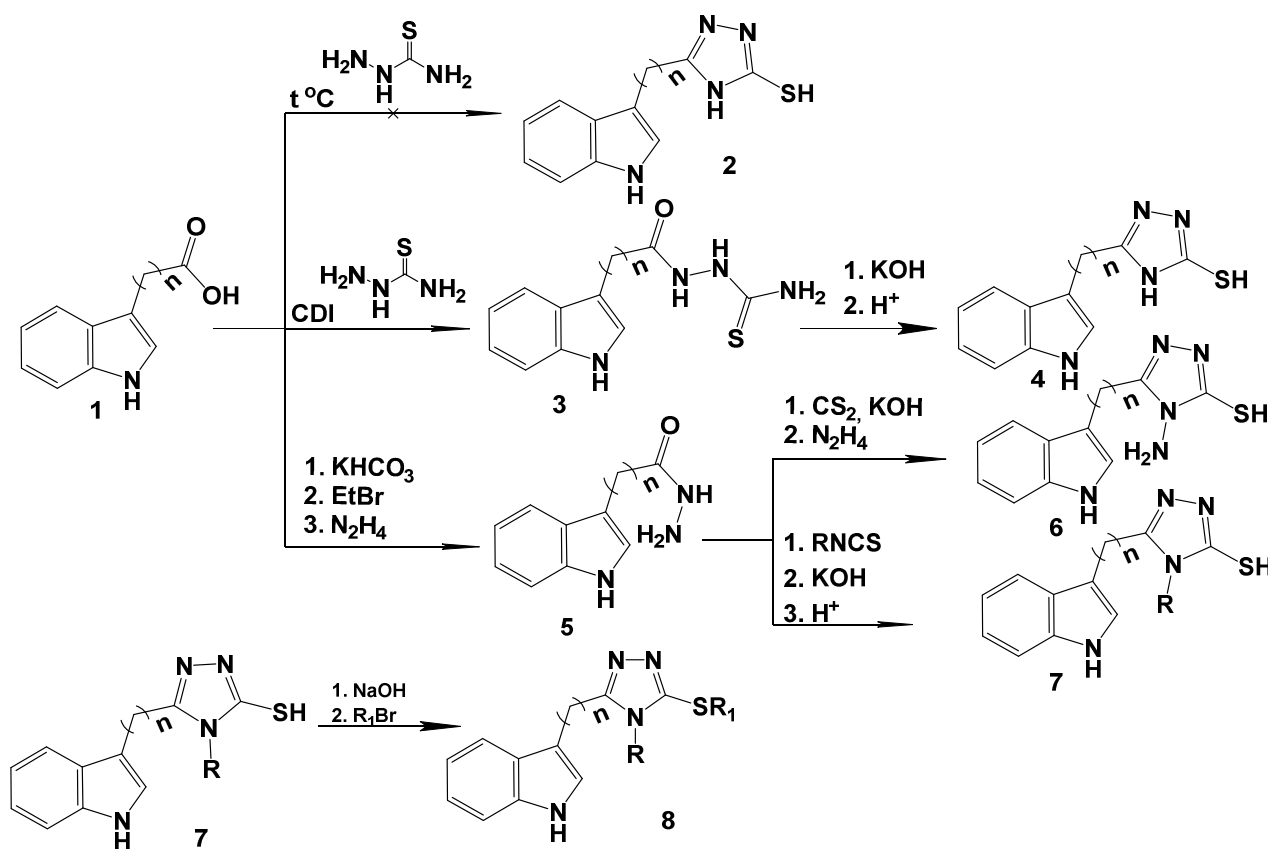
¹Кафедра природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

²Кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки

³Кафедра аналітичної хімії

andrey.goculya@gmail.com

Пошук нових біологічно активних речовин та створення на їх основі ефективних та безпечних лікарських засобів є важливою задачею сучасної фармацевтичної галузі. Як відомо, сполуки, які містять у своїй структурі гетероциклічний фрагмент, є досить поширеними в живій природі та проявляють різнобічну біологічну активність. Крім того, вони є цікавими з точки зору можливостей структурної модифікації та реакційної здатності. Аналіз літературних джерел останніх років сміливо демонструє перспективність досліджень, які пов'язані з синтезом та дослідженням властивостей органічних сполук, структура яких створена на основі індолу або 1,2,4-триазолу. Привертає увагу і той факт, що методи які описують формування гетероциклічної системи з зазначеними гетероциклічними синтонами, представлені фрагментарно та не дають цілісного уявлення про цей процес. Враховуючи вище згадане, розробка методів синтезу та дослідження особливостей хімічної модифікації молекул, які поєднують індольний та триазольний гетероцикли, є актуальними.



$n = 1, 3$; $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$; $R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_9\text{H}_{19}, \text{C}_{10}\text{H}_{21}$

Як вихідні сполуки нами були обрані індолкарбонові кислоти (1). На першому етапі роботи було досліджено одностадійний метод формування проміжних інтермедіатів з 1,2,4-тріазоловим та індольним фрагментами (2) сплавленням відповідної кислоти та тіосемікарбазиду при температурі 180 °С. Реалізація даного методу не принесла успіху. Другий етап роботи був пов'язаний з реакцією естерифікації індолкарбонової кислоти в присутності каталітичної кількості кислоти сульфатної. Даний метод також не привів до бажаного результату, тому що індол являє собою ацидофобну речовину. Надалі було вирішено оптимізувати метод синтезу, й скоротити його до мінімальної кількості стадій. Було проведено реакцію між відповідною кислотою, карбонілдімідазолом (CDI) та тіосемікарбазидом в результаті якої був отриманий інтермедіат 3, з яким було проведено реакцію гетероциклізації в лужному середовищі з отриманням 1,2,4-тріазол-3-тіолу з індольним фрагментом в п'ятому положенні (4).

Показано, що реакція між калієвою сіллю відповідної індолкарбонової кислоти та брометаном, веде до формування етилового естеру індолкарбонової кислоти (5). На наступній стадії було отримано гідразид відповідної кислоти (5). Паралельно було проведено реакції гідразиду індолкарбонової кислоти з карбондисульфідом та заміщеним ізотіоціанатом з подальшою циклізацією одержаних продуктів реакції в потрібні нам молекули 5 та 6. Проведено реакції алкілування галогеналканами, галогенарилами і α -галогенкетонами. Проведені перетворення та спектральні характеристики однозначно підтверджують будову одержаних речовин. Так, за даними ^1H ЯМР-спектроскопії, для 5-(3-(індол-3'-іл)пропіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу характеристичними сигналами є три сигнали обмінних протонів тіольної групи, тріазольного та індольного NH фрагментів, які проявляються при 10.6 м.ч., 12.98 м.ч. и 13.05 м.ч. відповідно. Відповідно до даних ІЧ-спектрів всі синтезовані сполуки утворюють смуги поглинання в області 1289-1503 cm^{-1} , які обумовлені валентними коливаннями хімічних зв'язків $\text{C}=\text{N}$ тріазолового фрагменту та $\text{C}=\text{C}$ ароматичного компоненту.

Методами *in silico* попередньо визначенні перспективні напрями пошуку біологічно активних речовин. Досліджені показники результатів комп'ютерної оцінки синтезованих сполук за допомогою програм «PASS on-line» та «GUSAR Online Acute Rat Toxicity Prediction». Аналіз PASS-паketу дозволив визначити найбільш перспективні сполуки для тестування *in vitro*. Серед найбільш ймовірних видів фармакологічної активності, передбачених для всіх синтезованих сполук, домінують антидепресивний та антимікробний ефекти. Також синтезовані сполуки з певною вірогідністю можуть вплинути на процеси, які пов'язані з обміном тіоредоксину та псевдолізіну.

Для одержання структурної інформації щодо рецепторно-лігандної взаємодії синтезованих сполук та відповідної біологічної структури було проведено молекулярний докінг. Для цього попередньо було завантажено рентгенівські кристалічні структури відповідних біологічних мішеней з білкової бази даних (PDBID) у комплексі із стандартним лігандом: кінази анапластичної лімфоми в комплексі кризотинібом (2XP2), TRKA кінази у комплексі з ентректинібом (5KVT), ланостерол 14- α -деметилази з кетоконазолом (3LD6), циклооксигенази-2 з індометацином (4Z0L). Ліганди (кризотиніб, ентректиніб, кетоконазол, індометацин) попередньо були видалені з первинних структур. Здійснювали стикування різних лігандів з білком, використовуючи програму «AutoDock 4.2». Конформації ліганду аналізувалися з точки зору енергії, водневого зв'язку та гідрофобної взаємодії між лігандом та рецепторним білком. Детальний аналіз взаємодій ліганд-рецептор був проведений і кінцеві координати ліганду та рецептора збережено як файли pdb. Розраховували енергію зв'язування (FEV) всіх сполук. Результати дослідження показали, що сполуки 5-(індол-3'-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіон, 3'-(3-метилтіо-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)індол, 3'-(3-етилтіо-4-phenyl-1,2,4-тріазол-3-іл)індол є найбільш активними та перспективними для подальших досліджень.

Оцінка антирадикальної активності синтезованих зразків у тесті з радикалом DPPH проведена з використанням 0,1 мМ розчину DPPH у метанолі. Для виявлення сполук з вираженою антирадикальною активністю до 2 мл 0,1 мМ розчину DPPH у метанолі додавали 2 мл 2 мМ розчину у DMSO досліджуваної сполуки. Інкубували протягом 30 хвилин при 25 °С та визначали оптичну густину (A_D). Паралельно визначали оптичну густину розчину, який складався з 2 мл 0,2 мМ розчину досліджуваної сполуки у DMSO та 2 мл 0,1 мМ розчину DPPH. Також визначали оптичну густину 2 мл 0,1 мМ метанольного розчину DPPH у DMSO (A_{DMSO}). В якості препарату порівняння використовували кислоту аскорбінову. Антирадикальну активність розраховували за формулою:

$$ARA\% = \frac{A_{DPPH} - A_D}{A_{DPPH}}$$

Зважування синтезованих сполук та реагентів було виконане з використанням електронних вагів «ANG200». Оптична густина була виміряна за допомогою спектрофотометра «ULAB108UV». Згідно одержаних результатів, більшість синтезованих сполук не проявляють вираженої радикал-поглинаючої активності.

Для первинного скринінгового дослідження антимікробної та протигрибкової активності синтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури як грамположитивних, так і грамнегативних бактерій. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. У якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату триметоприм. Згідно з результатами дослідження, сполук, що виявляють високу біологічну активність по відношенню до одного чи декількох штамів мікроорганізмів, не виявлено. Найбільш чутливим до синтезованих сполук виявився *Staphylococcus aureus*.

Висновки. Опрацьовано синтез сполук, які поєднують в своїй структурі фрагмент 1,2,4-тріазолу та індолу. Проведено віртуальний скринінг синтезованих сполук за допомогою програмних продуктів PASS та GUSAR. Проведено прескринінг біологічної активності одержаних речовин методом молекулярного докінгу та досліджена антирадикальна, протимікробна та протигрибкова активності.

Література

1. Коломоець О. С. Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів / О. С. Коломоець, І. С. Носуленко, О. Ю. Воскобойнік та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 3. – С. 59-66.
2. Ларіонов В. Б. Молекулярний докінг бенздіазепінів – алостеричних модуляторів ГАМК-рецептора / В. Б. Ларіонов, М. Я. Головенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. – № 4-5. – С. 38-49.
3. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах *in vitro* : метод. рек. / Ю. І. Губський та ін. К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
4. Synthesis and evaluation of 3-(benzylthio)-5-(1H-indol-3-yl)-1,2,4-triazol-4-amines as Bcl-2 inhibitory anticancer agents / Hamdy R., Ziedan N., Ali S et al. // Bioorg Med Chem Lett. – 2013. – № 23(8). – P. 2391-2394.