

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

**ФРАГМЕНТ-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН У СПРЯМОВАНОМУ ПОШУКУ
ПРОТИЗАПАЛЬНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД ЗАМІЩЕНИХ
АЗОЛО-(АЗИНО-)[С]ХІНАЗОЛІНІВ ТА ЇХ КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ**

Ставицький В.В., Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Мартиненко Ю.В., Коваленко С.І.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Кафедра органічної і біоорганічної хімії

v.v.stavytskyi@gmail.com

Фрагмент-орієнтовний підхід до конструювання нових біоактивних сполук є відносно новим, однак ефективним інструментом медичної хімії та заснований на комбінуванні в одній молекулі декількох фрагментів з доведеною, хоч і не вираженою фармакологічною дією [1]. Враховуючи зазначене та продовжуючи дослідження спрямовані на створення інноваційних протизапальних лікарських препаратів нами було вирішено поєднати конденсовані гетероциклічні фрагменти на основі хіназоліну, які за результатами наших попередніх досліджень [2,3,4] ідентифіковані як носії протизапальної дії з залишком, що містить і своїй структурі пірольний або пірролідиновий цикли та карбоксильну групу. Необхідно зазначити, що зазначене угруповання міститься у молекулах відомих протизапальних лікарських засобів, а саме, у Кеторолаку (інгібітор ЦОГ1/ЦОГ2) та Лікофелон (інгібітор 5-ЛОГ/ЦОГ) (рис. 1).

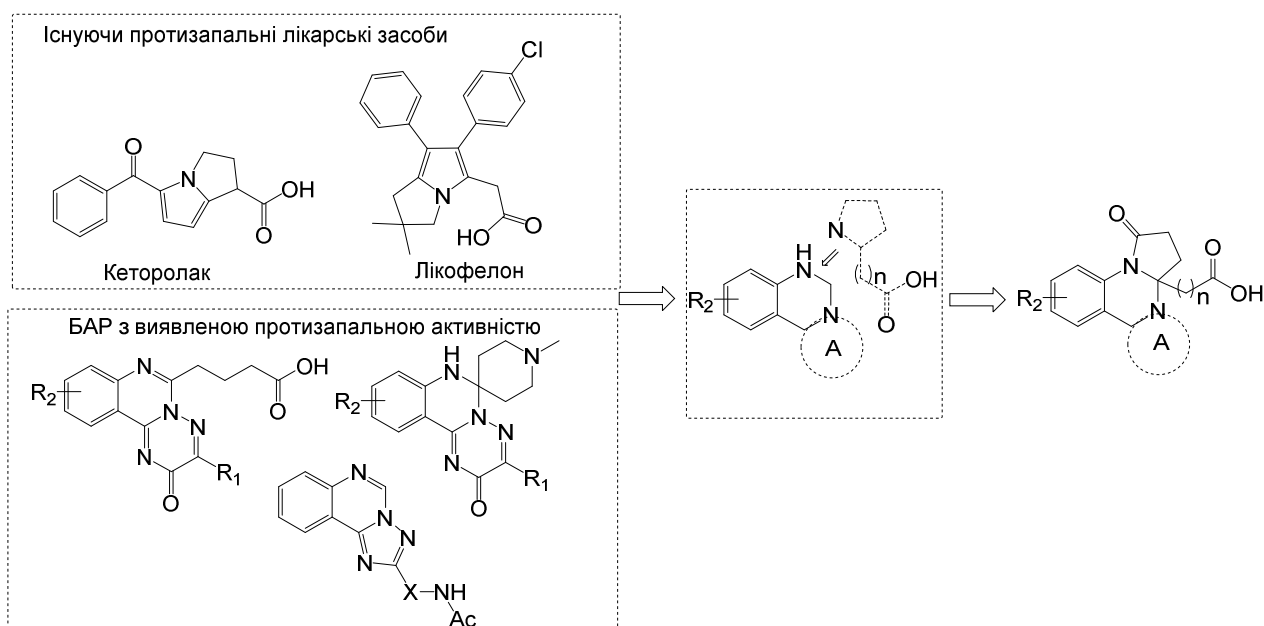


Рис. 1. Дизайн молекул потенційних протизапальних агентів на основі фрагмент-орієнтовного підходу.

Синтез цільових сполук, а саме карбоксилвмісних піроло[а]азоло-(азино-)[с]хіназолінів було проведено тандемною реакцією, а саме взаємодією заміщених 2-азоло-(азино-)анілінів з кетокарбоновими кислотами в льодяній оцтовій кислоті. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою комплексу сучасних інструментальних методів, в т.ч. за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

В подальшому сформована комбінаторна бібліотека була піддана докінговим дослідженням по відношенню до ключових ферментів, що беруть участь у формуванні запального

процесу, а саме ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЛОГ та фосфоліпази А2. Результати молекулярного докінгу показали, що синтезовані сполуки проявляють значну аффінієть щодо фосфоліпази А2, яка є учасником біохімічних процесів, що ведуть до утворення арахідонової кислоти, ейкозанів, лейкотрієнів та простагландинів.

Враховуючи можливість існування подвійних механізмів реалізації протизапальної активності синтезованих сполук було досліджено їх здатність пригнічувати активність ЛОГ в умовах *in vitro*, що дозволило ідентифікувати ряд речовин з зазначеним типом дії.

Подальші дослідження *in vivo* на експериментальних моделях «формалінового» та «карагенінового» набряку дозволили виявити ряд перспективних сполук, які перевищують за силою ефекту «Натрій диклофенак». Найбільш активними виявились піроло[а][1,2,4]-триазини[с]хіназоліни, які пригнічують процес запалення на 60-86%. Встановлені певні закономірності зв'язку «структура – активність», зокрема показано, що одержання водорозчинних солей не дає можливості суттєво вплинути на вираженість протизапальної дії однак дозволяє значно поліпшити фармако-технологічні параметри одержаних речовин.

Література

1. Фрагмент-орієнтований дизайн лікарських засобів/ А. П. Крищишин// *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2017. – Т. 15, вип. 1 (57), с. 28-44 DOI: 10.24959/zofh.17.913
2. Дослідження та характеристика протизапальної активності натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбоксилатів та їх галогеновмісних аналогів / В.В.Якубовська, Н.М.Серединська, О.Ю. Воскобойнік, Г.І. Степанюк, С.І. Коваленко // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2016. – №1(20). – С.60-66. – DOI: 10.14739/2409-2932.2016.1.62036.
3. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives 10-*R*-3-aryl-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks / Olexandra Kolomoets, Oleksii Voskoboynik, Oleksii Antypenko, Galyna Berest, Inna Nosulenko, Vitaliy Palchikov, Olexandr Karpenko and Sergiy Kovalenko // *Acta Chim. Slov.* – 2017. – Vol. 64, №4. –P.902-910; DOI: 10.17344/acsi.2017.3575.
4. Directed search of anti-inflammatory agents among (3*H*-quinazolin-4-ylidene)hydrazides *N*-protected aminoacid and their heterocyclization products /Yu. Martynenko, O. Antypenko, I. Nosulenko, G. Berest, S. Kovalenko // *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 2019, 18(2), 1-12. DOI: 10.2174/1871523018666190115092215.