



**Materials
of scientific and practical conference
with international participation**

“Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines”

May 25-26, 2021



Ternopil 2021

Редакційна колегія: проф. Кліщ І.М., проф. Логойда Л.С., доц. Михалків М.М.,
доц. Зарівна Н.О., ст. викл. Криськів Л.С.

«Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines»: матеріали
наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 73 с.

*Усі матеріали збірника подаються в авторській редакції. Відповідальність за представлені
результати досліджень несуть автори тез.*

dimethylthiourea-treated rats had greater diuresis and reduced urinary salt loss, compared to furosemide-treated rats. Further investigations using a target-based screening assay of small synthetic molecules have identified different classes of UT-A₁-selective inhibitors. Thus, 8-hydroxyquinolines (6), aminothiazolones (7), triazolothienopyrimidines (8), and [1,3,5]-triazines (9) are fully and reversibly inhibited UT-A₁ by a noncompetitive mechanism in low micromolar half-maximal inhibitory concentration. Some active UT-A₁ inhibitors were also identified among aminocarbonitrile butane (10), arylthiazole (11), 1,2,4-triazoloquininoxaline (12), 4-isoxazolamide (13), and γ -sultambenzosulfonamide (14) chemical classes. The most active compounds of each discovered class are represented in the Figure 1. Structure-activity data for UT-A₁ and UT-B inhibition provided information about the structural determinants for inhibitor activity. Docking computations based on homology models of UT-A₁ allowed revealing inhibitors binding sites for discovered drug candidates.

Scientific data reviewing has shown that UTs inhibitors are attractive target for medicinal chemists because of diversity of basic scaffolds and substituents. Considering that none of new diuretic drug has appeared on pharmaceutical market recently, UTs inhibitors are potential drug development candidates predicted to have therapeutic efficacy in states of refractory edema, such as congestive heart failure and cirrhosis, in which conventional salt transport-blocking diuretics such as furosemide have limited efficacy. UT-A₁ inhibitors are particularly attractive as a drug target, because they offers the exciting possibility to have less undesirable side effects on electrolytes than the conventional diuretics. In addition, a UT-A₁ inhibitor would have a different mechanism of action from other diuretics and would be the first diuretic to act in the inner medullary collecting duct. This opens the possibility for combination therapy with other diuretics, in addition to monotherapy with a UT-A₁ inhibitor.

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ (3H-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗІДІВ З ПЛАНАРНИМИ АРОМАТИЧНИМИ КИСЛОТАМИ

Мартиненко Ю. В., Коваленко С. І.

Запорізький державний медичний університет, Україна

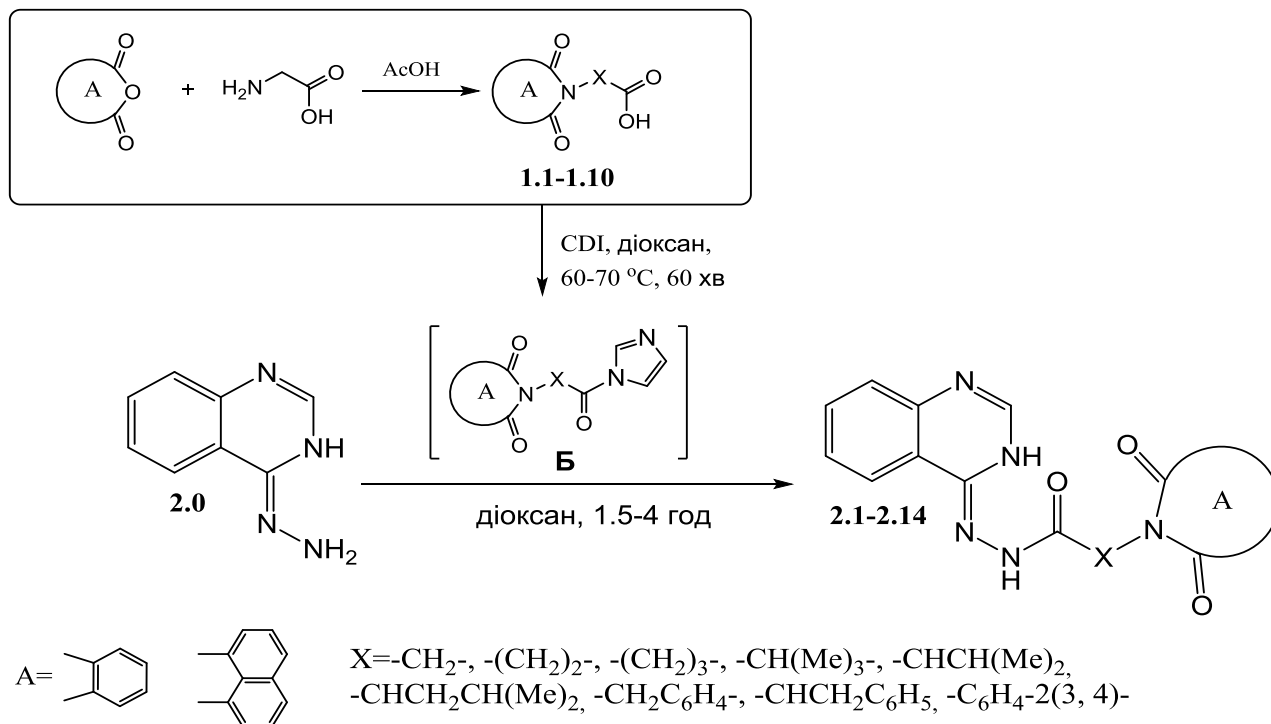
Відомо, що синтетичні та природні поліциклічні ароматичні сполуки утворюють міцні комплекси з полінуклеотидами. Утворення комплексів відбувається шляхом інтеркаляції планарних ароматичних систем між сусідніми парами гетероциклічних основ спіральних ділянок ДНК, що спричиняє порушення її структури. З врахуванням цього, інтеркалятори активно досліджуються *in vitro* та *in vivo* як потенційні хіміотерапевтичні засоби. Цікавими хіміотерапевтичними об'єктами є також похідні хіназоліну, які є інгібіторами кіназ і активно застосовуються у медичній практиці в якості протипухлинних («Вандетаніб», «Лапатиніб», «Гефітініб») та противірусних («Летермовір») препаратів. Отже, поєднання в одній молекулі хіназолінового фрагменту з планарними гетероциклічними системами є виправданим у контексті спрямованого пошуку сполук з хіміотерапевтичною дією.

З хімічної точки зору 4-гідразінохіназолін – перспективний реагент, який широко використовується у реакціях нуклеофільного заміщення для формування (3H-хіназолін-4-іліден)гідразидів карбонових кислот. Враховуючи зазначене, нами на першому етапі дослідження ацилюванням амінокислот фталевим та нафталевим ангідридами синтезовані (1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)- та (1,3-діоксо-1H-бензо[de]ізохінолін-2(3H)-іл)-алкіл-(алкаріл-, арил-)карбонілові кислоти (схема). В подальшому, активацією карбоксильної групи *N,N'*-карбонілдіімідазолом відповідні кислоти (**1**) були перетворені у *N*-ацилімідазоліди (**Б**). Останні, при кип'ятінні у діоксані та при взаємодії з 4-гідразінохіназоліном (**2.0**) протягом 1.5-4 год. формують сполуки **2**.

Будова та індивідуальність сполук **2** підтверджена комплексом фізико-хімічних методів. У хроматомас-спектрах синтезованих сполук зареєстровані індивідуальні піки квазімолекулярних іонів [M+1] та [M+2], які мають високу інтенсивність та підтверджують хроматографічну чистоту. В ¹H ЯМР-спектрах синтезованих сполук **2** у слабкому полі реєструються сигнали синглетних протонів положення 3 хіназолінового циклу при 11.61-11.29 м.ч., що вказує на їх існування в 3H-

імінній формі (імін-імінна таутомерія). Уширені сигнали синглетних протонів *NHCO*-групи гідразинового залишку резонують в області 10.87-9.45 м.ч., у деяких випадках вищенаведений сигнал подвоюється за рахунок гідрозид-гідрозонної таутомерії. Зазначене, ускладнює інтерпретацію спектрів сполук **2**, так як сигнали протонів гетероциклів проявляються у вигляді широких мультиплетів. Більш інформативними є сигнали протонів аліфатичних груп, мультиплетність яких визначається протонним оточенням.

Схема



Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик. Для первинного скринінгового дослідження застосовано наступні еталонні тест-культури бактерій: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *C. albicans* ATCC 885-653. Введення планарного фрагменту до молекули 4-гідразинохіназоліну показало, гідразиди **2** не проявляють високої активності щодо *S. aureus* та *E. coli* (МІК 100 мкг/мл, МБК 200 мкг/мл). Щодо *P. aeruginosa* та *C. albicans*, то синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну (МІК 50 мкг/мл) та протигрибкову активності (МІК 50 мкг/мл).

ПОШУК ФАРМАКОЛОГІЧНИХ АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІОЛУ

Зозулинець Д.М., Каплаушенко А.Г.

Запорізький державний медичний університет, Україна

На сьогоднішній день пошук, синтез та впровадження в практику нових лікарських засобів, виготовлених вітчизняним виробником являється актуальним завданням української фармації. Головним завданням при створенні оригінальних лікарських засобів є низька токсичність та виражений фармакологічний ефект.

Дані науково-технічної літератури за останні роки показав, що ядро хіноліну є структурним фрагментом лікарських препаратів з вираженими противомікробною та антисептичною дією. Ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковим, антидепресивним, гепатопротекторним, ранозагоюючим та противірусним ефектами, також є речовини, що знаходяться на стадії впровадження у виробництво в якості ветеринарних засобів.