

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**Державний вищий навчальний заклад  
«Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського»**

**III Всеукраїнська науково-практична  
конференція**

**«ХІМІЯ ПРИРОДНИХ СПОЛУК»**



**30-31 жовтня 2012 року**

**Тернопіль**  
**«Укрмедкнига»**  
**2012**

**ОДЕРЖАННЯ СОЛЕЙ (3-R-2-ОКСО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК СПОСІБ ПОКРАЩЕННЯ ЇХ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

Скорина Д. Ю.<sup>1</sup>, Воскобойнік О. Ю.<sup>1</sup>, Коваленко С. І.<sup>1</sup>, Чорноіван Н. Г.<sup>2</sup>,  
Почелова О. В.<sup>2</sup>, Семененко Н. О.<sup>2</sup>, Гриб В. В.<sup>2</sup>, Степанюк Г. І.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Вивчення можливостей цілеспрямованого синтезу раніше невідомих речовин із потенційною біологічною активністю є важливим завдання сучасної фармацевтичної науки, адже роботи такого спрямування мають неодмінно сприяти створенню нових ефективних та безпечних лікарських засобів. Актуальним та перспективним напрямком у пошуку потенційних біологічно активних речовин є дослідження в ряду маловідомих азиноанельованих хіназолінів. У цьому плані цікавими об'єктами є (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино [2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонові кислоти, що синтезовані нами у попередніх дослідженнях та які за результатами фармакологічних випробувань є носіями певних видів біологічної активності, зокрема аналгетичної. Деяким недоліком зазначених сполук є їх низька водорозчинність, бо це, в свою чергу, потенційно знижує повноту всмоктування та швидкість прояву їх біологічної дії. До того ж для ефективної фармакотерапії більшості патологічних станів обґрунтованим є використання ін'єкційних лікарських форм із водяним дисперсійним середовищем. Так, до стандартних алгоритмів лікування болювого синдрому (як гострого, так і хронічного характеру) включені лікарські засоби аналгезуючої дії у вигляді ін'єкцій. Виходячи з того, що деяким (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбоним кислотам притаманна аналгетична активність, що перевищує еталони порівняння, вони можуть стати основою для розробки нових лікарських засобів. Тому створення водорозчинних форм цих кислот є важливим етапом дослідження. Відомо, що одним із способів одержання водорозчинних похідних біологічно активних сполук, які б повністю зберігали фармакодинамічні властивості, є застосування реакцій солеутворення. Наявність вільної карбоксильної групи в структурі одержаних похідних хіназоліну дозволяє проводити їх подальшу хімічну модифікацію.

Виходячи з цього, метою дослідження є розробка методів синтезу солей (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбоним кислот для покращення їх фармако-технологічних характеристик, а також проведення для синтезованих сполук фармакологічного скринінгу.

Для реалізації встановленої мети нами були одержані водорозчинні натрієві солі зазначених кислот шляхом взаємодії вихідних сполук із еквівалентною кількістю натрію гідроксиду у водному розчині. Наступним етапом дослідження став скринінг синтезованих речовин на наявність фармакологічної активності, адже на прояв біологічної дії сольових форм сполук мають впливати як біологічно активна аніонна, так і індіферентна катіонна частина.

Вид активності	Модель фармакологічного експерименту	Еталони порівняння
Аналгетична активність	Модель електро-імпульсного подразнення прямої кишки щурів	Диклофенак натрію, анальгін
Церебропротекторна активність	Модель гострого порушення мозкового кровотоку при двобічній оклюзії загальних сонних артерій у щурів	Пірацетам, мексидол
Вплив на Кровообіг головного мозку	Визначення зміни об'ємної швидкості мозкового кровотоку щурів відносно фонового показника та показника інтактних тварин	Вінпоцетин
Актопротекторна активність	Модель плавальної проби щурів із додатковим навантаженням в умовах гіпо- та гіпертермії	Бемітил

За результатами цих досліджень визначені «сполуки-лідери», а саме (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанові кислоти, для яких  $R = -CH_3, -C_6H_5$ . Ці сполуки відібрані для подальших поглиблених досліджень.

ВИСНОВКИ: 1) Обґрунтовано доцільність одержання солей (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот для покращення їх фармакологічних характеристик. 2) Розроблено підходи до синтезу натрієвих солей зазначених кислот та проведений їх фармакологічний скринінг. 3) Найбільш ефективні сполуки можуть бути перспективними як потенційні прототиби для створення нових лікарських засобів.

### НОВІ S,N,O-ВМІСНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ 1,4-НАФТОХІНОНУ

Стасевич М. В., Мусянович Р. Я., Станько О. В., Новіков В. П.

*Національний університет «Львівська політехніка»*

Пошук нових біологічно активних речовин в ряду похідних 1,4-нафтохінону ведеться протягом багатьох років, як за кордоном, так і в Україні. За цей час було встановлено, що значна кількість похідних 1,4-нафтохінону, в тому числі гетероциклічних, проявляє бактерицидну, фунгіцидну дію, вони також можуть використовуватися як засоби захисту рослин. Були виявлені похідні 1,4-нафтохінону з противірусною, протитуберкульозної, антибіотичною, антималярійної, протипухлинної активністю, а також вони можуть застосовуватися як фармакологічні препарати для лікування респіраторних захворювань. Препарати на основі похідних 1,4-нафтохінону ефективно застосовуються при лікуванні розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, крововиливу головного мозку, атеросклерозу) і володіють високою антиоксидантною, цитолітичною і цитостатичною активністю. Як протипухлинні засоби відомі мітоміцин С, брунеоміцин, нафтиридиноміцин, U-58431 та ін.

В даній роботі приведені результати досліджень з цілеспрямованого синтезу нових представників S,N,O-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону з метою пошуку серед ряду одержаних сполук речовин з цінними практичними властивостями.

Синтез 1-карбетокси-2,3-фталоілпіроколіну **2** був проведений взаємодією 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону **1** з етиловим естером ацетооцтової кислоти і піридином при кімнатній температурі в етанолі (шлях **а**). При взаємодії продукту **2** з етилатом натрію в етанолі була отримана натрієва сіль, яка при підкисленні утворила 2,3-фталоілпіроколін-1-карбонову кислоту **3** (шлях **б**). На основі одержаного при взаємодії продукту **3** з хлористим тіонілом хлорангідриду **4** (шлях **в**) було синтезовано ряд амідних **5** (шлях **г**) та естерних **6** (шлях **д**) похідних 2,3-фталоілпіроколін-1-карбонової кислоти.