

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. 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)[с]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 трансквілізуюча 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

СИНТЕЗ І БУДОВА 3-ФЕНЕТИЛ-4-R-5-АЛКІЛСУЛЬФОНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ**Ігнатова Т.В., Каплашенко А.Г., Фролова Ю.С.***Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна**Кафедра фізикоїдної хімії*

frolova@zsmu.zp.ua

Хімією гетероциклічних сполук займається велика кількість науковців всього світу, тому ця галузь є однією з найперспективніших напрямків розвитку суспільства. На основі цих речовин з кожним днем створюється велика кількість альтернативних джерел енергії, продуктів аграрної промисловості, полімерних матеріалів, тощо. Але одним з найважливіших залишається питання створення нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів. Перспективою розвитку даної індустрії на Українському ринку є питання заміщення імпорتنих ліків, оскільки незважаючи на високу ефективність дані препарати мають досить високу ціну, що робить їх малодоступними для населення.

Вивчення реакційної здатності, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу в залежності від хімічної будови є цікавим та перспективним напрямом вирішення цієї проблеми. Завдяки широкому спектру біологічної активності одночасно з низькою токсичністю похідних даної гетероциклічної системи сучасна медицина має приклади успішного їх використання в якості протигрибкових, протипухлинних, антиоксидантних, гепатопротекторних, антидепресивних та протівірусних лікарських засобів.

В останні декілька десятиліть синтез фармакологічно активних речовин на основі 1,2,4-тріазолу привертає увагу все ширшого кола як вітчизняних, так і закордонних науковців. Вчені Запорізького державного університету не є виключенням та працюють над даною проблематикою вже майже півсторіччя [1-3].

Незважаючи на велику кількість публікацій, у літературі практично відсутні відомості щодо синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що мають у своєму складі фенетильний замісник.

Виходячи з цього пошук метою дослідження було продовжити синтез похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фенетильний замісник та в подальшому дослідити біологічну дію синтезованих речовин.

Вищезначені сполуки синтезовані в лабораторії по синтезу біологічноактивних речовин кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

Фізико-хімічні властивості сполук дослідили методами, що наведені у Державній фармакопеї України. Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри синтезованих сполук були записані у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1%) на спектрофотометрі Specord 200 в ділянці 4000-500 cm^{-1} (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – $\tau=3$ с, час сканування 33 хв.). Таблетки приготували спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням.

^1H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS); розшифрували за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8.

Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Для синтезу нових сполук використано розчинники з аналітичною класифікацією «хімічно чисті».

Для отримання ряду 3-фенетил-4-R-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів слід використати більш активний окисник [1, 2], що окиснить атом Сульфуру до VI-валентного стану. За даними авторів [1, 2], використання нітратної кислоти, а також перманганатів, хром (III) оксиду чи гідроген пероксиду призводить до повного окиснення атома Сульфуру – утворення відповідних сульфонів, а у більш жорстких умовах (при нагріванні або кип'ятінні реакційної суміші) до окиснення з одночасним розкладанням продуктів реакції. Зважаючи на вищевказане, для окиснення 3-фенетил-4-R-5-алкілтіо-1,2,4-тріазолів використано розчин гідроген пероксиду [4]. Реакцію проводили в середовищі концентрованої кислоти етанової (рис. 1).

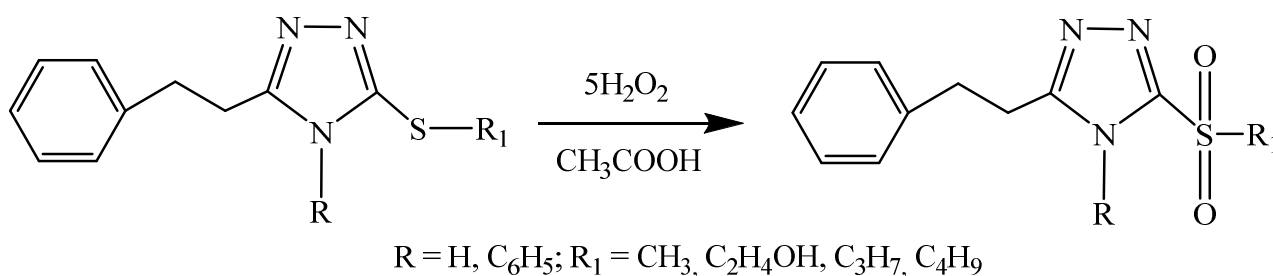


Рис. 1. Схема синтезу 3-фенетил-4-R-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів.

Отримані таким чином 3-фенетил-4-R-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазоли являють собою білі кристалічні речовини мало розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу отримані сполуки очищені перекристалізацією із кислоти етанової.

Будову отриманих речовин підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії та ¹H ЯМР-спектрометрії, а їх індивідуальність – методом рідинної хроматографії.

Отже, в ході наукового дослідження синтезовано 6 нових неописаних раніше в літературі сполук. Будову всіх отриманих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів дослідження. В подальшому планується вивчення токсичності та біологічної дії синтезованих речовин.

Список використаної літератури

1. Каплаушенко А. Г. Хімічні властивості аміно- і тіоамінованих 1,2,4-тріазолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 1 (17). С. 101–106.
2. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : дис. ... д-ра фарм. наук. Запоріжжя, 2008. 346 с.
3. Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу : монографія / А. Г. Каплаушенко, Ю. Г. Самелюк, Ю. М. Кучерявий та ін. Запоріжжя, 2016. 178 с.
4. Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Малецький М. М. Синтез ряду 3-алкілпохідних 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів та їх подальше окиснення. *Фармаком*. 2013. № 4. С. 70–75.