

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**



**НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС І ОПТИМІЗАЦІЯ
ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

**МАТЕРІАЛИ VIII НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
*23–24 вересня 2020 р.***

Тернопіль
ТНМУ
«Укрмедкнига»
2020

УДК 615.1

Редакційна колегія:

проф. Кліщ І.М., проф. Грошовий Т.А., проф. Фіра Л.С., доц. Вронська Л.В.,
доц. Демчук М.Б., доц. Чубка М.Б., ас. Стечишин І.П. ас. Дуб А.І.,
ас. Павлюк Б.В.

Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів
створення лікарських препаратів : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар.
участю (Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2020. – 320 с.

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

Методи та результати. В якості ключових вихідних реагентів було використано діетилноксалат, ацетон, натрій метилат та (індол-3-іл)бутанову кислоту. Одержання цільового інтермедиату з фрагментом піразолу проводилось через стадію утворення етил 5-метилпіразол-3-карбоксилату та 5-метилпіразолкарбогідразиду. Синтез 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу попередньо супроводжувався взаємодією калієвої солі індол-3-бутанової кислоти з брометаном, що дозволило одержати відповідний естер. Наступні стадії хімічного перетворення включали реакції гідразинолізу, приєднання фенілізотіоціанату та лужної циклізації. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та ІЧ-спектрофотометрії. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з діодно-матричною та мас-спектрометричною детекцією.

Результати. Синтезовані S-алкілпохідні 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу, доведена їх будова та досліджені фізичні властивості.

Біологічний потенціал синтезованих сполук попередньо був визначений за допомогою докінгових досліджень. Одержана оцінка можливого впливу на кіназу анапластичної лімфоми з використанням ліганду 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазу з використанням ліганду 3LD6, циклооксигеназу-2 з використанням ліганду 4Z0L, які були одержані з Банку даних білків (PDB).

Висновки. Проведені дослідження *in silico* в ряду S-алкілпохідних 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу продемонстрували можливість створення біологічно активних сполук, які здатні впливати на активність кінази анапластичної лімфоми, ланостерол 14- α -деметилази та циклооксигенази-2.

ПОШУК ФАРМАКОЛОГІЧНИХ АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД СОЛЕЙ 2-((5-(2,4- ТА 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3- ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Д.В. Довбня, А.Г. Каплаушенко

Запорізький державний медичний університет

dima.dovbnia@ukr.net

Дивлячись на скрутне становище в світі, на сьогодні одним з перших завдань науковців є створення нових малотоксичних та високоефективних лікарських препаратів з широким спектром біологічної активності, які є легкими в отриманні.

Дані науково-технічної літератури свідчать, що ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковою, противірусною, актопротекторною, антигіпоксичною, гіпоглікемічною та багатьма іншими видами фармакологічної активності.

Але недостатньо вивчено фармакологічну активність в ряді 2,4 та 3,4-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону. Тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2,4 та 3,4-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів з нашої точки зору мають наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

Нами проведено синтез солей 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, УФ-, ІЧ-спектроскопії, ПМР- і мас-спектрометрії, а їх індивідуальність методом тонкошарової хроматографії.

Нами було вивчено гіпоглікемічну активність серед солей 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, в результаті чого виявлено сполуку лідер, яка перевищує фармакологічну активність глібенкламіду.

На даний час вивчаємо гостру токсичність, протигрибкову та антигіпоксичну фармакологічні активності синтезованих сполук.

ВИВЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ГНУЧКОГО ДОКІНГУ ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ПРОВЕДЕННЯ IN VITRO ДОСЛІДЖЕННЯ 5-АРИЛІДЕН-4-ТІАЗОЛІДОН-2-АМІНОАЦЕТАТНИХ КИСЛОТ ЯК ЙМОВІРНИХ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 (СОХ-2)

А. Долгош, К. Кравчук, І. Субтельна, Р. Лесик

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії
subtelna@gmail.com*

Вступ. Серед похідних тіазолідону-4 виявлено високоактивний інгібітор ліпоксигенази-5 (LOX-5) та циклооксигенази (СОХ-2) із запатентованою назвою Darbufelone. Існує також зв'язок між високим рівнем експресії цих двох ферментів та певними видами раку. У наших дослідженнях, 5-[2-хлоро-3-(4-нітрофеніл)-2-пропеніліден]-2-(3-гідроксианіліно)-2-тіазолін-4-он виявив протизапальну дію у запальній моделі набряку лапи білого щура співрозмірну з диклофенаком.

Матеріали та методи. Гнучкий молекулярний докінг та комп'ютерні розрахунки за допомогою програми AutoDock 1.5.6.

Результати. Нами вивчено 20 речовин з групи 5-ариліден-4-тіазолідон-2-амінооцтових кислот із підтвердженою структурою. При вивченні протипухлинної активності цих речовин на 56 лініях ракових клітин в Національному інституті раку (США) для них встановлено середню активність. Проведено гнучкий молекулярний докінг досліджуваних речовин та відомих інгібіторів (рофекоксибу, диклофенаку, ібупрофену, арахідонової кислоти) з циклооксигеназою-2 (Protein Data Bank, <https://www.rcsb.org/structure/5kir>). Отримана енергія зв'язування для синтезованих речовин знаходиться в межах від -8.9 до +3.6 ккал/моль, що співрозмірне із результатами неселективних інгібіторів та природного субстрату від -7.4 до -5.6 ккал/моль. Вищі значення (від -10.3 до -8.0