



Науково-практична конференція
з міжнародною участю

ВІДКРИВАЄМО НОВЕ СТОРІЧЧЯ:

здобутки та перспективи,

присвячена 100-річчю Національного
фармацевтичного університету

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**«ВІДКРИВАЄМО НОВЕ СТОРІЧЧЯ:
ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»**

**Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,
присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету**

**10 вересня 2021 р.
м. Харків**

**Харків
НФаУ
2021**

Редакційна колегія:

Головний редактор: проф. А. А. Котвіцька

Заступник редактора: проф. В. П. Черних

Відповідальні секретарі: проф. І. М. Владимірова, проф. Н. М. Кононенко

Члени редакційної ради: Є. А. Борко, І. В. Зупанець, І. О. Сурікова, Н. М.

Смелова

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 54 від 31.01.2019 р.

Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 вересня 2021 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2021. – 770 с.

Збірник містить матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», 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.

(Trends in Biotechnology 10.1016 / j.tibtech.2020.04.002), з якими зв'язуються різні ліганди. Для здійснення віртуального скринінгу із застосуванням принципів структура-орієнтованого конструювання ліків, була побудована віртуальна бібліотека сполук, що містить близько 3000 алкілзаміщених хінолонів.

Висновки. На основі проведеного літературно-патентного пошуку згенеровано концептуальну ідею, про те, що алкілзаміщені хінолони можуть бути ключовими гравцями в регуляції процесів формування біоплівки *P. aeruginosa*. Сформована віртуальна бібліотека буде використана в подальших комп'ютерних моделюваннях і проведенні віртуального скринінгу.

ПЕРЕГРУПУВАННЯ ДІМРОТА У СИНТЕЗІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ.

Карпенко О. В.¹, Кривошей О. В.², Воскобойнік О. Ю.², Коваленко С.І.²

¹НВО «Снамін», Київ, Україна

²Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

a.yu.voskoboynik@gmail.com

Вступ. Заміщені похідні хіназоліну вже багато десятиріч знаходяться у центрі уваги дослідників задіяних у розробці біологічно активних молекул, що можуть стати основою інноваційних лікарських препаратів. Така увага значною мірою обумовлена виявленням наприкінці 20-го сторіччя ряду 4-анілінохіназолінів, що здатні інгібувати рецепторні тирозинкінази та як наслідок виявляти виражену протипухлинну дію. В той самий час конденсовані похідні хіназоліну залишались малодослідженою групою сполук, що ймовірно пов'язано з їх порівняно меншою синтетичною доступністю. Зазначений факт безумовно актуалізує розробки у галузі синтезу та встановленню біологічної активності зазначеної категорії речовин.

Серед всього різноманіття підходів до синтезу конденсованих похідних хіназоліну особливе місце займають реакції, що можуть супроводжуватись ANRORC-перегрупуваннями, адже зазначений процес може унеможливити формування цільового продукту та, в той самий час, зробити синтетично доступними речовини, що важко одержати альтернативними методами. Одним з подібних перетворень є перегрупування за Дімротом, що зазвичай перебігає у лужному середовищі. Однією з перших згадок про ізомерізацію такого типу для конденсованих похідних хіназоліну є публікація 1970 за авторством К.Т. Potts та Е.Г. Brugel в якій описано перегрупування s-триазоло[4,3-с]хіназоліну з утворенням проміжного інтермедіату внаслідок розриву зв'язку N(4)–C(5), наступного обертання триазольного циклу та циклізацією у s-триазоло[1,5-с]хіназоліні. Важливо, що назване перетворення на відміну від класичного перегрупування Дімрота відбувається в кислотному середовищі, або за відсутності розчинника при нагріванні вище за температуру плавлення. Необхідно, відмітити, що зазначений процес обмежує формування [4,3-с]-серій.

Беручи до уваги той факт, що подібна ізомерізація може відбуватися при реалізації одnoreакторного синтезу конденсованих похідних хіназоліну на основі заміщених 4-гідразинохіназолінів та 1,2-діелектрофільних реагентів нами вирішено дослідити особливості перебігу перегрупування типу Дімрота в названих вище умовах.

Мета дослідження. Метою роботи є дослідження впливу природи 1,2-діелектрофільних реагентів на процес їх циклоконденсації з заміщеними 4-гідразинохіназолінами, розробка та оптимізація методів отримання конденсованих похідних хіназоліну, вивчення особливостей перебігу перегрупування Дімрота.

Матеріали та методи. Загальноприйняті методи органічного синтезу, фізико-хімічні методи встановлення структури органічних сполук (ЯМР-, мас-, ІЧ-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз).

Отримані результати. Встановлено, що структура продуктів реакції заміщених 4-гідразинохіназолінів з 1,2-біелектрофілами може значно варіювати в залежності від природи останніх. Так конденсація заміщених 4-гідразинохіназолінів (1) з естерами α -кетокрбонових кислот в оцтовій кислоті веде до формування [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової системи (3), отже в даному випадку спостерігається перебіг ANRORC-перегрупування. Варіювання умов реакції дозволило виділити проміжні естери гідразонокрбонових кислот (4), однак не дало змогу одержати трициклічні інтермедіати, а саме ізомерні [4,3-с]-серії (2) (Рисунок 1).

В той самий час реакція заміщених 4-гідразинохіназолінів з малеїновим ангідридом вела до формування 2-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтових кислот (5) (Рисунок 1).

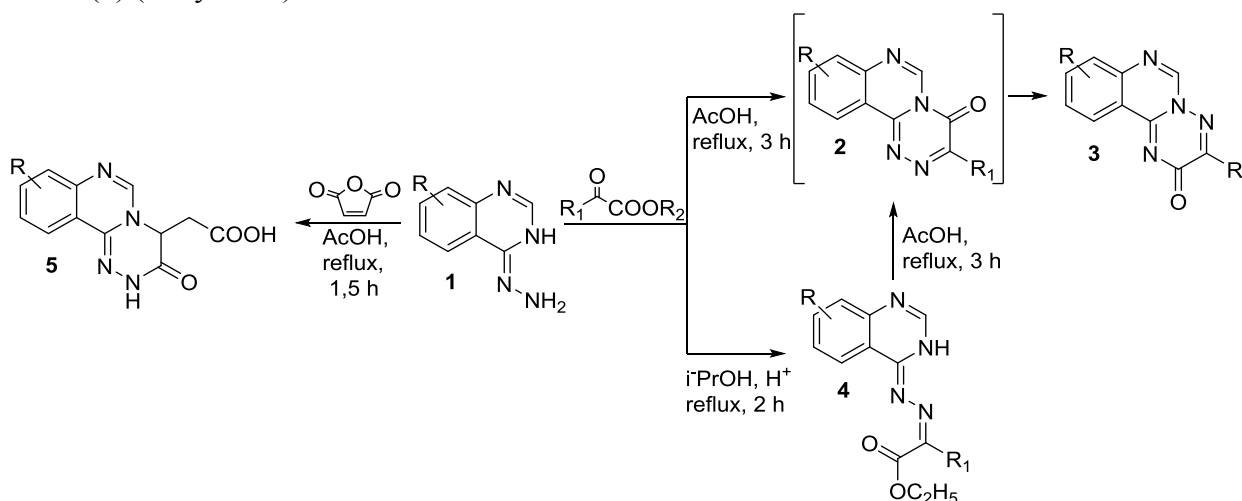


Рисунок 1

Зазначений факт на нашу думку можна пояснити тим, що ANRORC-перегрупування можливе тільки для повноароматичних електронodefіцтних трициклічних систем.

Додатково методом ^1H ЯМР спектроскопії проведено аналіз складу реакційної суміші в різні проміжки часу (через кожні 30 хв) при циклізації проміжного естеру гідразонокрбонової кислоти (4). Встановлено, що повна конвертація зазначених сполук у трициклічне похідне відбувається протягом 150 хвилин. При цьому в жодному зі спектрів не вдалося інтерпретувати сигнали характеристичного протону положення 6 3-R-4H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-ону (інтермедіат реакції), що може бути пояснене його існуванням у протонованій форми. Також, при аналізі даних ^1H ЯМР спектру реакційних сумішей було помічено, що після 30 хвилинного кип'ятіння вихідного естеру у $\text{CH}_3\text{COOH}-d_4$ співвідношення площі сигналів при 8.96 м.ч. та 8.54 м.ч., що відповідають протонам положень 6 та 11 триазинохіназолінової системи становить 1:3, а через 150 хвилин від початку реакції 1:6, що свідчить про обмінний характер атому Гідрогену положення 6.

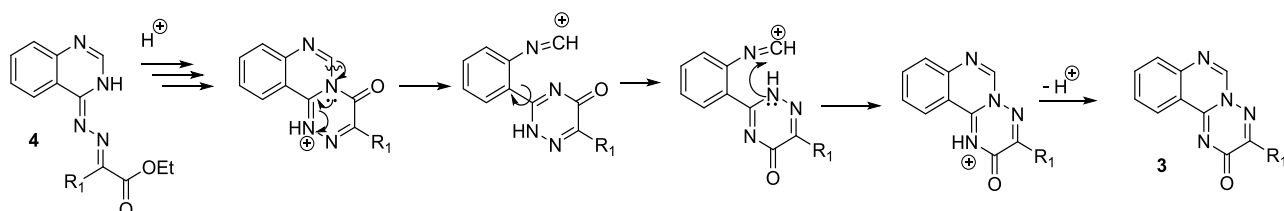


Рисунок 2.

Проведені дослідження дозволили нам запропонувати ймовірний механізм ANRORC-перегрупування який передбачає протонування [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінової системи з наступним розщепленням зв'язку N5–С6 та утворенням N-метиліліденбензамінієвого катіону, циклізація якого приводить до формування [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну (Рисунок 2).

Висновки. Встановлено, що взаємодія 4-гідразінохіназолінів з 1,2-біелектрофілами може вести як до формування [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінів так і ізомерних їм [2,3-с]-серій. Утворення останніх є наслідком ANRORC-перегрупування повноароматичних трициклічних інтермедіатів. Аналіз складу реакційних сумішей в різні проміжки часу методом ^1H ЯМР-спектроскопії дозволило встановити особливості перебігу реакцій циклізації та запропонувати механізм ANRORC-перегрупування.

СИНТЕЗ НОВИХ 2-АМІНО-3-ЦІАНО-4H-ХРОМЕНІВ НА ОСНОВІ ЕСТЕРІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-6-R-ЦИКЛОГЕКСЕН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Левашов Д.В., Горячий В.Д., Шемчук Л.М., Старчикова І.Л., Черних В.П., Шемчук Л.А.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
ldv.orgchem@gmail.com

Вступ. Одним із ефективних методів, що використовують для побудови ядра 2-аміно-4H-пірану є трикомпонентна «доміно»-взаємодія між енолнуклеофілами, метилактивними нітрилами та карбонільними сполуками. На сьогодні, більшість публікацій з даного напрямку присвячені пошуку нових умов, каталізаторів для даної мультикомпонентної взаємодії, а також введенню в коло досліджень нових енолнуклеофілів. Нашу увагу привернули естери 4-гідрокси-2-оксо-6-R-циклогексен-2-карбонОВОЇ кислоти, методи добування яких є відомими, але ці речовини не досліджувались в зазначеній взаємодії.

Мета дослідження. Одержання нової групи карбанельованих 2-аміно-4H-піранів – 2-аміно-4,7-диарил-6-метоксикарбоніл-5-оксо-3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хроменив на основі естерів 4-гідрокси-2-оксо-6-R-циклогексен-2-карбонОВОЇ кислоти.

Матеріали та методи. Вихідні речовини та реагенти: ариліденацетони, диметилмалонат, ароматичні альдегіди, малонітрил, триетиламін, етанол; методи органічного синтезу, ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопія, хромато-масс спектрометрія, РСА.

Отримані результати. Естери 4-гідрокси-2-оксо-6-R-циклогексен-2-карбонОВОЇ кислоти (1) можуть бути використані в якості вихідного білдінг-блока – темплейта в багатокомпонентних реакціях, оскільки містять активовану метиленову групу та мають декілька функціональних груп, зокрема естерну, які легко дериватизуються, що дозволяє отримати серію споріднених сполук і забезпечити хімічне розмаїття.