



Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра фармацевтичної хімії
Кафедра медичної хімії
Кафедра загальної хімії
Кафедра аналітичної хімії та аналітичної токсикології

Міжнародна internet-конференція

Modern chemistry of medicines

18 травня 2023 р.
м. Харків, Україна

Повідчення Державної наукової
установи «Український інститут
науково-технічної експертизи та
інформації» № 550 від 19.12.2022 року

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра фармацевтичної хімії
Кафедра медичної хімії
Кафедра загальної хімії
Кафедра аналітичної хімії та аналітичної токсикології

Ministry of health of Ukraine
Ministry of education and science of Ukraine
National university of pharmacy
Pharmaceutical chemistry department
Medicinal chemistry department
General chemistry department
Analytical chemistry and analytical toxicology department

MODERN CHEMISTRY OF MEDICINES

Матеріали
Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»,
18 травня 2023 року

Materials
of the International Internet Conference 'Modern chemistry of medicines',
May 18, 2023

ХАРКІВ
KHARKIV
2023

УДК 615.3(06)

М 78

Електронне видання мережне

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Георгіянц В.А., проф. Перехода Л.О., проф. Журавель І.О., проф. Колісник С.В., доц. Криській О.С., проф. Власов С.В., ас. Смелова Н.М., ас. Григорів Г.В.

Конференція зареєстрована в УкрІНТЕІ (посвідчення № 550 від 19.12.2022 р.)

M78 **Modern** chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (18 травня 2023 р., м. Харків) – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2023. – 284 с. – Назва з тит. екрана.

Збірник містить матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (18 травня 2023 р., м. Харків) присвячені висвітленню сучасних тенденцій створення оригінальних АФІ синтетичного та рослинного походження, фармацевтичної розробки, забезпечення якості лікарських засобів.

Для широкого кола наукових та практичних фахівців у галузі фармації та медицини, магістрантів, аспірантів, докторантів, співробітників фармацевтичних підприємств, викладачів закладів вищої освіти.

Редколегія не завжди поділяє погляди авторів.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

УДК 615.3(06)

© НФаУ, 2023

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ([1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]-ХІНАЗОЛІН-2-ІЛ)-БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ

Красовська Н. І., Берест Г. Г., Воскобійник О. Ю., Коваленко С. І.

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя
Національний університет "Запорізька політехніка", Запоріжжя, Україна
Дніпровський національний університет ім. О. Гончара, Дніпро, Україна*

Вступ. Пошук нових сполук з полівекторною дією, які б ефективно лікували запальний процес, проявляли антибактеріальну дію, та не мали б побічних ефектів, що пов'язані із застосуванням сучасних нестероїдних антифлогістиків, залишається актуальною проблемою сьогодення. Одним із підходів до реалізації даної задачі є введення до базового гетероциклу «фармакофорних» фрагментів (карбоксільна група), яка виявляє вказані активності. Роль же карбоксільної групи у прояві протизапальної та протимікробної активності однозначно встановлена. Зазначене і поклато початок конструюванню сполук, що містять як хіназоліновий цикл, так і арилкарбоксільний фрагмент в одній молекулі. Отримані сполуки можуть бути використані як нова основа для синтезу протизапальних та протимікробних агентів.

Мета роботи. Розробка методів синтезу ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензойних кислот як потенційних біологічно активних сполук.

Матеріали та методи. Окислювальна гетероциклізація, фізико-хімічні методи дослідження (Т.пл., елементний аналіз, LC-MS, ^1H та ^{13}C ЯМР). Оцінка протизапальної активності синтезованих сполук проводилася на щурах лінії Wistar, отриманих з розплідника «Інститут фармакології і токсикології України» (м. Київ). Експериментальні процедури та лікування проводили відповідно до Європейської конвенції та «Правил використання тварин у біомедичних дослідженнях». Скринінг синтезованих сполук на протизапальну активність проводили шляхом вивчення їх впливу на ексудативну фазу гострого асептичного запалення («карагенановий» тест) у дозі **10 мг/кг**. Антибактеріальну та протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали на тест-культурах бактерій *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteum* та грибів *C. tenuis*, *A. niger* методом серійних розведень.

Результати та їх обговорення. Для синтезу триазолохіназолінових систем з фенілкарбоксільною групою, як метод, використано окислювальну циклізацію [хіназолін-4(3H)-іліден)гідразиноїліден)метил]бензойних кислот **2**. Гідразони **2** сформовані реакцією нуклеофільного приєднання-відщеплення 4-гідразиної хіназоліну до 2-(3-, 4-)формілбензойних кислот (рис.1). Обробка сполук **2** бромом в льодяній оцтовій кислоті приводить до формування 3-(4-)-([1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензойних кислот **3**. Дана реакція реалізується через стадію електрофільного приєднання броду по азометиновому фрагменту, утворення карбкатиону з послідуною нуклеофільною атакою ендоециклічного атому Нітрогену циклу з утворенням s-триазоло[4,3-с]-хіназолінів. Важливо, що за даних умов додатково відбувається ізомеризація триазоло[4,3-с]хіназолінів до відповідних [1,5-с]-серій. Проте, 2-[хіназолін-4(3H)-іліден)гідразиноїліден)-метил]бензойна кислота за даних умов утворює суміш продуктів реакції, що може бути пояснено особливістю формування даних гетероциклів (ізомеризація

за Дімотом). Тобто, наявність наближеного електрофільного центру (*o*-положення) сприяє утворенню ряду альтернативних гетеросистем ([1,2,4]триазоло[3,4-*a*]- або -[5,1-*a*]ізоіндол), які прослідковуються у хроматомас- та ¹H ЯМР-спектрах. На користь утворення сполук **3** вказують сигнали синглетних протонів положення 5 гетероциклу при 9.68-9.63 м.ч.

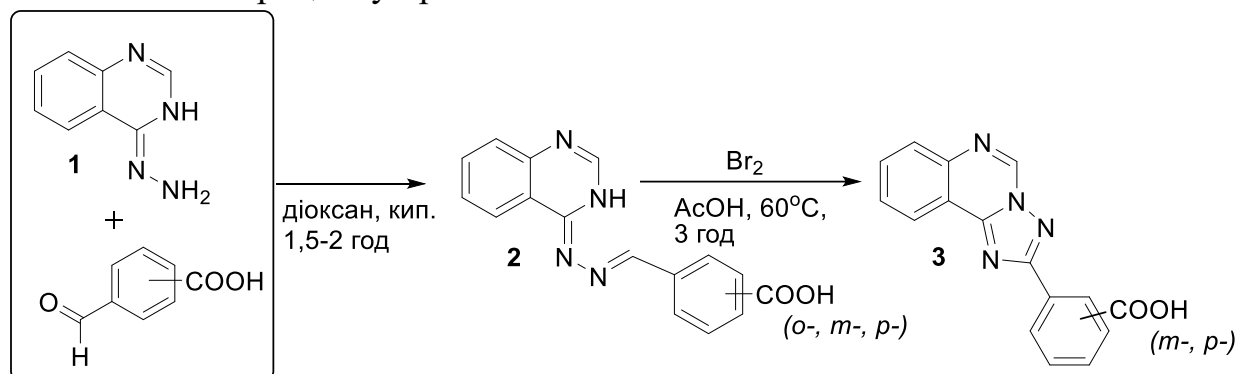


Рис. 1. Синтез ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот

Проведені дослідження на протизапальну активність показали, що гідрозони **2** пригнічують розвиток карагенінового набряку на 5.67-14,86% у порівнянні з контролем, поступаючись при цьому натрію диклофенаку (АА = 69,79%). В даному випадку прослідковується певна залежність, а саме зменшення активності в ряду *n*>*o*>*m*-положення карбоксильної групи. Що стосується [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот **3**, то найбільш активною виявилася сполука з карбоксильною групою у *m*-положенні (АА = 37.15%). Переміщення замісника до *n*-положення приводить до втрати активності (АА = 23.96%).

Проведений мікробіологічний скринінг показав, що сполуки **2** та **3** не є ефективними антибактеріальними та протигрибковими агентами. Так, вони затримували ріст *E. coli* та *S. aureus* у мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) 250,0 мкг/мл та проявляли бактерицидну дію у мінімальній концентрації (МБК) 500,0 мкг/мл. Більш висока антибактеріальна активність сполук **2** та **3** спостерігається до *M. luteum*. Встановлено, що вони пригнічують ріст у концентрації 125.0 мкг/мл та виявляють бактерицидну активність у концентрації 250,0 мкг/мл. Необхідно відмітити, що антимікробна активність сполук **2** та **3** була значно нижчою за препарати порівняння «Фурацилін» (МІС 6.25 мкг/мл) та «Кетоконазол» (МІС 50.0 мкг/мл).

Висновки. Розроблені методи синтезу [хіназолін-4(3*H*)-іліден]гідразино-іліден)метил]бензойних кислот та встановлені фактори, що обмежують перебіг окисної циклізації у синтезі [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот. Встановлено, що гідразон із *o*-карбоксіфенільною групою утворює альтернативні продукти реакції. Виявлено помірну протизапальну та антибактеріальну активність та встановлені напрямки їх подальшої структурної модифікації.