



Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України

**Матеріали X науково-практичної
конференції з міжнародною участю**

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

**присвячена пам'яті завідувача кафедри
управління та економіки фармації з
технологією ліків, доктора
фармацевтичних наук, професора
Тараса Андрійовича Грошового**

17-18 жовтня 2024 року

синтезувати ряд неописаних в літературі 7-арил-8-іліденгідразиноксантинів. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії.

Вивчення гострої токсичності *in vivo* показало, що синтезовані сполуки належать до IV класу токсичності. Встановлено, що за показником діуретичної активності деякі отримані речовини не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталон порівняння.

Висновки. За результатами проведених досліджень запропоновані прості у виконанні лабораторні методики синтезу 7-арил-8-іліденгідразиноксантинів, вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук, за результатами первинного фармакологічного скринінгу ідентифіковані сполуки-лідери, які потребують подальшого поглибленого вивчення.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-П-ХЛОРОБЕНЗИЛ-8-БРОМО-7-ЕТИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

Іванченко Д., Рудько Н.

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
м. Запоріжжя, Україна
ivanchenko230181@gmail.com*

Актуальність. У парадигмі сучасної анестезіології забезпечення ефективного контролю над больовим синдромом залишається одним з ключових викликів. Больовий синдром є частим супутником багатьох патологічних станів, що зумовлює широке застосування ненаркотичних аналгетиків, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Механізм дії ненаркотичних аналгетиків базується на пригніченні ноцицептивної системи сприйняття болю без порушення загальної больової чутливості. Ці препарати широко використовуються при лікуванні запальних захворювань опорно-рухового апарату. Проте, більшість представників цієї групи характеризуються високою токсичністю, недостатньою ефективністю та наявністю побічних ефектів.

Найбільш поширеним ускладненням при застосуванні НПЗП є гастропатія, що може проявлятися у вигляді виразки слизової шлунково-кишкового тракту, іноді з перфорацією та кровотечею. Особливу небезпеку становить безсимптомний перебіг цих ускладнень, що ускладнює їх своєчасну діагностику.

Патогенез НПЗП-індукованих гастропатій пов'язаний з блокадою циклооксигенази. Циклооксигеназа-1 в нормі стимулює синтез гастропротекторних простагландинів, які забезпечують захист слизової шлунка, стимулюють секрецію бікарбонатів і слизу, пригнічують секрецію хлоридної кислоти.

Сучасні досягнення у розумінні патофізіологічних механізмів болю відкривають нові перспективи для розробки інноваційних аналгетичних засобів. У цьому контексті, створення оригінальних вітчизняних аналгетичних препаратів з покращеним профілем безпеки та ефективності є актуальним та перспективним напрямком досліджень у галузі фармакології та медицини.

Метою даної роботи є синтез неописаних в літературі похідних 1-п-хлоробензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантину та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера у дослідях на білих мишах. Антиноцицептивна активність синтезованих ксантинів вивчена

на моделі «оцтових корчів» на безпородних щурах масою 170-180 г. В якості еталонів порівняння використовували анальгін та диклофенак натрію.

Результати. Взаємодія вихідного 8-бромо-7-етил-3-метилксантину з п-хлоробензилхлоридом в середовищі ДМФА в присутності Na_2CO_3 веде до утворення 1-п-хлоробензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантину. Нагріванням отриманого бромоксантину з первинними чи вторинними амінами в середовищі водного діоксану синтезовані відповідні 8-амінопохідні. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ГЧ- та ПМР-спектроскопії.

За результатами вивчення гострої токсичності синтезовані речовини відносяться до IV класу токсичності. Дослідження антиноцицептивної активності отриманих 1-п-хлоробензил-8-аміно-7-етил-3-метилксантинів показало, що за показником аналгетичної дії деякі сполуки не поступаються, або активніші за еталони порівняння.

Висновки. Розроблені методики синтезу 8-амінопохідних 7-етил-3-метил-1-п-хлоробензилксантинів. Будова отриманих сполук доведена за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу. Для синтезованих речовин вивчена гостра токсичність і аналгетична активність.

ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ МОЛЕКУЛИ ТЕОФІЛІНУ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК СТВОРЕННЯ ОРИГІНАЛЬНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Коробко Д.

*Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України
м. Тернопіль, Україна
kodibo@tdmu.edu.ua*

Похідні пурину за вираженістю та спектром біологічної активності займають одне з провідних місць серед представників азагетероциклів. Різноманітність видів їх фармакологічної дії та висока реакційна здатність обумовлюють актуальність пошуку нових потенційних субстанцій лікарських речовин у даному ряду сполук.

Цікавим синтоном для хімічної модифікації є теофілін (1,3-диметил-7*H*-пури-2,6-діон). Заміщення 7 та 8 положень його молекули відповідними замісниками вже дозволило синтезувати значну кількість оригінальних біологічно активних речовин, однак дослідження в цьому напрямку тривають.

Так, наявність в структурі ряду активних фармацевтичних інгредієнтів (бендазол, триметазидин, фентаніл, верапаміл, цинаризин тощо) відповідних аралкільних фрагментів підтверджувало перспективність введення останніх у 7 положення молекули 8-бромотеофіліну. Одержані 7-аралкіл-(алкеніл-, алкініл-) 8-бромотеофіліни з замісниками (метокси, трифлюорометокси, флюор) чи без в ароматичній субстиненті були утилізовані в реакціях нуклеофільного заміщення та наступного алкілування, конденсації, анелювання, що призвело до синтезу неописаних у літературі 7,8-дизаміщених теофіліну. Індивідуальність цільових продуктів та їх структура підтверджені сучасними методами аналізу (хромато-мас-спектрометрія, ^1H ЯМР-спектроскопія). Результати первинного скринінгу антирадикальної, антиамнестичної та антигіпоксичної активностей методами *in silico*, *in vitro* та *in vivo* дозволили ідентифікувати субстанції, які можуть бути рекомендовані для поглиблених фармакологічних випробувань.

Typlynska K., Kondratova Y., Horyn M., Logoyda L.

ULTRA-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY–MASS SPECTROMETRY METHODS FOR THE DETERMINATION OF THE RESIDUAL QUANTITIES OF RAMIPRIL AND HYDROCHLOROTHIAZIDE FOR CONTROLLING THE CLEANING OF EQUIPMENT

114

РОЗДІЛ 7. ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПОШУКУ І СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК)

Іванченко Д., Крісанова Н.

ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД 7-АРИЛ-8-ЛІДЕНГІДРАЗИНОКСАНТИНІВ

116

Іванченко Д., Рудько Н.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-П-ХЛОРОБЕНЗИЛ-8-БРОМО-7-ЕТИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

117

Коробко Д.

ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ МОЛЕКУЛИ ТЕОФІЛІНУ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК СТВОРЕННЯ ОРИГІНАЛЬНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

118

Федотов С., Гоцуля А.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ S-алкілпохідних 5-(3-(ІНДОЛ-3-ІЛ)ПРОПІЛ)- 4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІОЛУ

119

Antypenko L., Arisawa M.

FROM DESIGN TO DRUG-LIKENESS OF NOVEL PACLOBUTRAZOL-DERIVED COMPOUNDS

120

Antypenko L., Hrytsak O., Shabelnyk K.

DRUG-LIKENESS OF NOVEL HETARYL/CYCLOALKYL/SPIRO [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINE CARBOXYLIC ACIDS' SALTS

121

Fedotov S., Gotsulya A.

MOLECULAR DOCKING N-((5-PHANYL-6,11-DIHYDRO-5H-[1,2,4]TRIAZOLO[1',5':1,6]PYRIDO[3,4-B]INDOL-2-YL)-METHYL)-R-AMIDE AND EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL PROPERTIES

123

Klenina O., Chaban T.

CURRENT TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF POTENTIAL ANTIMICROBIAL DRUG CANDIDATES AMONG CONDENSED THIAZOLO[4,5-b]PYRIDINE DERIVATIVES

124

Klenina O.

MOLECULAR DOCKING STUDIES OF 3H-THIAZOLO[4,5-b]PYRIDINE-2-ONE DERIVATIVES AS POTENTIAL COX-1/2 INHIBITORS

125

РОЗДІЛ 8. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Барчук О., Студинська-Срока Е., Целецька-Пьонтек Ю., Максимович Н., Заліська О.

ВИВЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ВОДНО-СПИРТОВОГО ЕКСТРАКТУ GALEGA OFFICINALIS L. У ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

127