



**Materials  
of scientific and practical conference  
with international participation**

# **“Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines”**

**May 25-26, 2021**



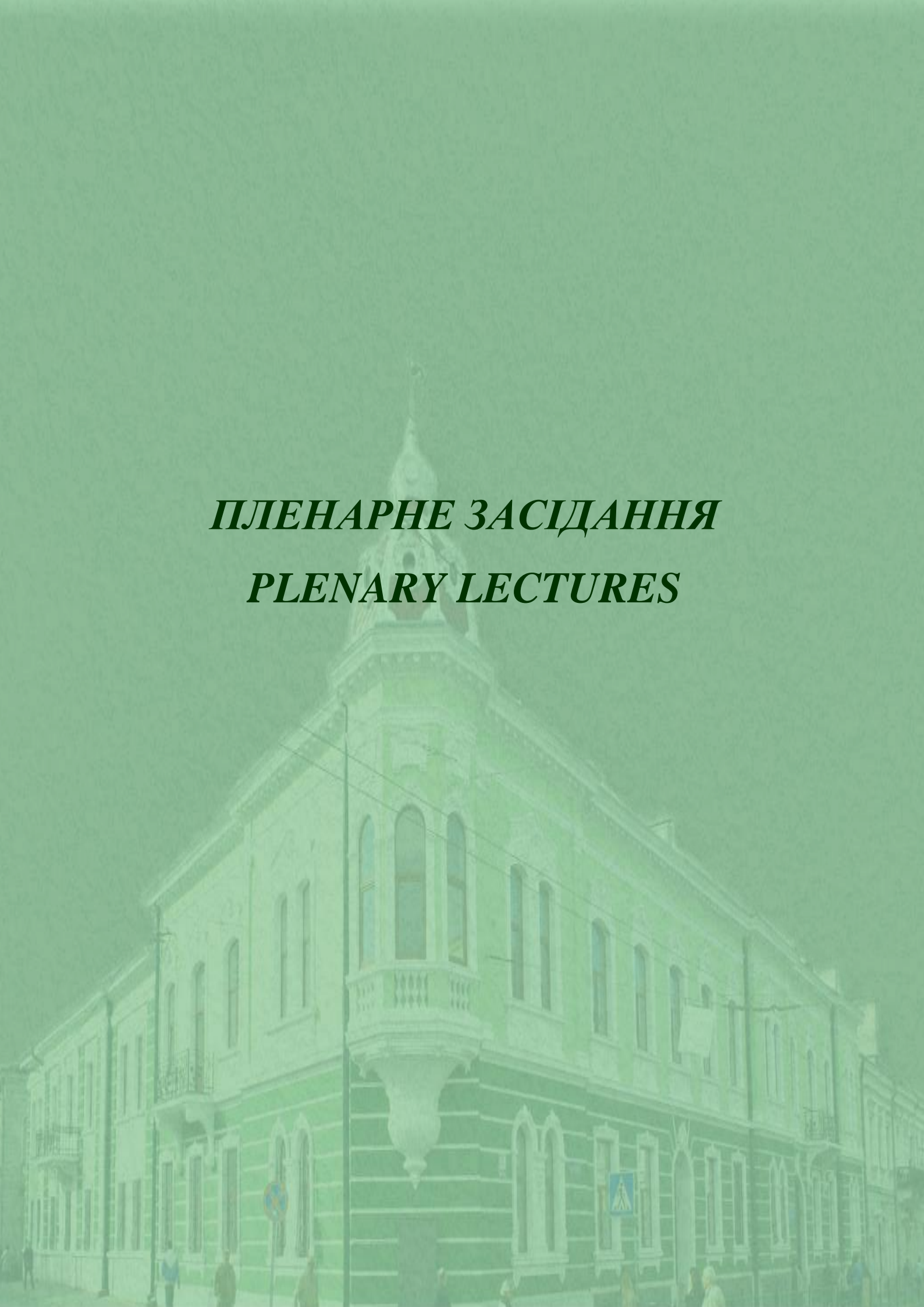
**Ternopil 2021**

**Редакційна колегія:** проф. Кліщ І.М., проф. Логойда Л.С., доц. Михалків М.М.,  
доц. Зарівна Н.О., ст. викл. Криськів Л.С.

**«Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines»:** матеріали  
наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 73 с.

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

***ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ***  
***PLENARY LECTURES***



дослідження ймовірних фармакологічних та токсичних ефектів за допомогою комп'ютерної системи PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – прогноз спектрів біологічної активності органічних сполук) [6]. Метод дозволяє вираховувати ймовірність ( $P_a$ ) певної активності, вплив на певні ферментні системи організму людини.

Таким чином, створено інструмент, що дозволяє проводити раціональний відбір потенційних лікарських речовин з урахуванням не тільки можливості проникнення крізь ГЕБ, але і комплексу інших необхідних властивостей.

Література:

1. Polischuk P., Mokshyna O., Kosinskaya A. [et al.] // In Adv.in QSAR modeling, Ed. Kunal Roy. – 2017. – Springer. – P. 107 - 148.
2. Kuz'min V., Artemenko A., Muratov E. [et al.] // In Rec. Adv. in QSAR Studies, Eds. T. Puzyn, J. Leszczynski, M.Cronin, Springer. – London, 2010. – P. 127 - 176. – 422 p.
3. Ognichenko L., Kuz'min V., Gorb L. [et al.] // Mol. Inf. – 2012. – V. 31. – P. 273 - 280.
4. Kovdienko N., Polishchuk P., Muratov E. [et al.] // J.Mol. Inf. – 2010. – V. 29. – P. 394 - 406.
5. Sushko Yu., Novotarskyi S., Korner R.[et al.]//*J.Chem.Inf.Mod.* – 2010. – V.50. – P.2094 - 2111.
6. Филимонов Д.А., Поройков В.В. // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66-75.

## **СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА РОЗЧИННІСТЬ 2-, 3-, 4-КАРБОКСИЕТИЛПІРИДИНІО ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ**

Литвинчук І.В., Шишкін І.О., Гельмбольдт В.О.

*Одеський національний медичний університет, Україна*

Амонію гексафторосилкати з біологічно активними катіонами є об'єктами активного вивчення як перспективні антикарієсні агенти. Завдяки специфічному механізму антикарієсної дії ці сполуки мають певні переваги перед традиційними препаратами фторидної терапії карієсу. Раніше було показано, що 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилкати володіють високою карієспрофілактичною ефективністю (КПЕ); зокрема, сіль 4-карбоксиметилпіридинію демонструє максимальну КПЕ, що перевершує аналогічний показник для NaF у 5 разів.

Метою роботи є синтез та встановлення фізико-хімічних характеристик нових сполук – 2-, 3-, 4-карбоксіетилпіридинію гексафторосилкатів як потенційних антикарієсних агентів, катіони яких містять протизапальний фармакофор – залишок пропіонової кислоти.

У роботі використовували комерційні 2-, 3-, 4-піридинпропіонові кислоти ( $L^1 - L^3$ , Sigma Aldrich, 97, 98, 97 %, відповідно), та кремнійфтороводневу кислоту (45 %, ч.д.а., Реахим). ІЧ-спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі Spectrum BX II FT-IR System (Perkin-Elmer), мас-спектри EI – спектрометрі MX-1311, мас-спектри FAB – спектрометрі VG 7070 (VG Analytical), як матрицю використовували гліцерин. Спектри ЯМР  $^{19}\text{F}$  реєстрували на спектрометрі Varian Gemini-200 (188,14 МГц, розчинник – ДМСО- $d^6$ , еталон  $\text{CFCl}_3$ ). Визначення розчинності гексафторосилкатів проводили відповідно до рекомендацій ДФУ.

Синтез солей  $(L^{1-3}\text{H})_2\text{SiF}_6$  (**I–III** відповідно) здійснювали шляхом взаємодії гарячих метанольних розчинів органічних основ і розчину 45 %-вої кремнійфтороводневої кислоти (мольне співвідношення  $L : \text{H}_2\text{SiF}_6 = 1 : 3$ ), вихід становить 95 – 98 %. Склад синтезованих кристалічних сполук білого (**I, II**) і світло-коричневого кольору (**III**) встановлений за даними елементного аналізу. В мас-спектрах FAB солей реєструються піки іонів  $[\text{ML}^{1-3}+\text{H}]^+$  ( $m/z = 152, I = 57, 58, 25$  %, відповідно), в мас-спектрах EI – піки іонів  $[\text{ML}^{1-3}]^+$  ( $m/z = 151, I = 6, 36, 75$  %, відповідно) і продуктів їх фрагментації, а також пік іону  $[\text{SiF}_3]^+$  ( $m/z = 85, I = 21, 40, 67$  %, відповідно). В ІЧ-спектрах **I–III** коливання  $\nu(\text{N}^+\text{H})$  катіонів виявляються в області  $3250 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ , коливання  $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$  і  $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_2)$  – близько  $2930, 2850$  і  $1460 \text{ cm}^{-1}$ . Коливання  $\nu(\text{SiF})$  і  $\delta(\text{SiF}_2)$  аніонів  $\text{SiF}_6^{2-}$  виявляються при  $740$  і  $480 - 440 \text{ cm}^{-1}$ . У спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  комплексів **I–III** аніону  $\text{SiF}_6^{2-}$  відповідають синглетні сигнали з хім. зсувом близько  $\delta_{\text{F}} = -129,0$  м.д., якій є характерним для солей аніону  $\text{SiF}_6^{2-}$ .

Соли **I**, **II** дуже легко розчинні у воді, **III** легко розчинна у воді, **I–III** дуже мало розчинні в метанолі, **I** дуже мало розчинна в етанолі (96 %), **II**, **III** практично нерозчинна в етанолі, **I**, **II** легко розчинні в ДМСО, **III** помірно розчинна в ДМСО.

Вивчення КПЕ і гострої токсичності сполук **I–III** є предметом наших подальших досліджень.

### ПОШУК ПРОТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД 6,7-ДИГІДРО-2H- [1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ

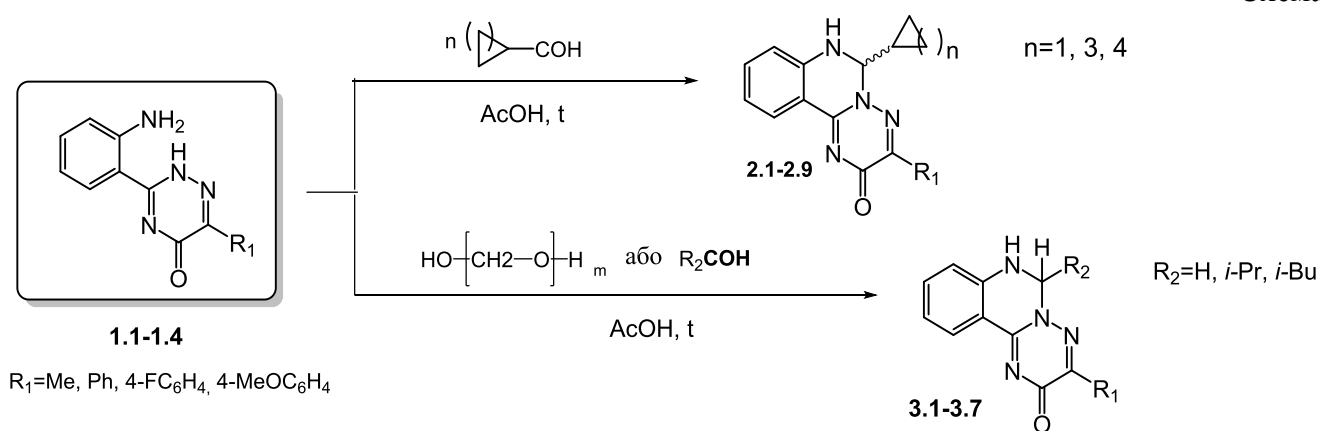
Москаленко О.С., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.  
Запорізький державний медичний університет, Україна

Сучасний фармацевтичний ринок має багатий асортимент протимікробних лікарських засобів. Не зважаючи на це перед людством виникає проблема резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів, а звідси не можливість досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Тому пошук нових біологічно активних речовин з високою протимікробною активністю залишається актуальним питанням сьогодення.

Метою роботи був синтез нових похідних 6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, вивчення їх протимікробної активності.

Спрямована структурна модифікація частково гідрованої [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової системи здійснювалась [5+1]-циклоконденсацією анілінів **1** з різноманітними карбонільними сполуками (параформ, аліфатичні та ароматичні альдегіди). При цьому утворюється суміш енантіомерних (*R*-,*S*-ізомери) 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (**2**, **3**, схема). Найбільш сприятливі умови для проведення зазначеної реакції було кип'ятіння вихідних сполук в оцтовій кислоті протягом 3 годин.

Схема



2.1 R<sub>1</sub>= Ph, n=1, 2.2 R<sub>1</sub>= 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n= 1, 2.3 R<sub>1</sub>=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n=1,  
2.4 R<sub>1</sub>=Me, n=3, 2.5 R<sub>1</sub>= 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n=3, 2.6 R<sub>1</sub>= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n=3,  
2.7 R<sub>1</sub>= Me, n=4, 2.8 R<sub>1</sub>= MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n=4, 2.9 R<sub>1</sub>= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n=4

3.1 R<sub>1</sub>= MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>= i-Pr, 3.2 R<sub>1</sub>= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>= i-Pr,  
3.3 R<sub>1</sub>= Me, R<sub>2</sub>= i-Bu, 3.4 R<sub>1</sub>= Ph, R<sub>2</sub>= i-Bu, 3.5 R<sub>1</sub>= 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>= i-Bu,  
3.6 R<sub>1</sub>= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>= i-Bu, 3.7 R<sub>1</sub>= Ph, R<sub>2</sub>=H

Будову сполук підтверджено комплексом фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ІЧ-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-, хромато-мас- та мас-спектри).

Протимікробну активність сполук визначали методом двократних серійних розведень у рідких поживних середовищах. Дослідження проводили на бульйоні Мюлер-Хінтона. В якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували субстанцію антибактеріального препарату – фурацилін.

Проведений мікробіологічний скринінг показав, що 3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-2-он (**3.7**) проявляє помірну антибактеріальну активність (МІК 100,0-200,0 мкг/мл) щодо всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів. Тоді як введення у положення 6 гідрованої триазинохіназолінової системи циклопропільних (**2.1-2.3**), циклопентильної (**2.6**) та ізобутильної (**3.3**) груп приводить до посилення активності щодо штамів