



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

“Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines”

May 25-26, 2021



Ternopil 2021

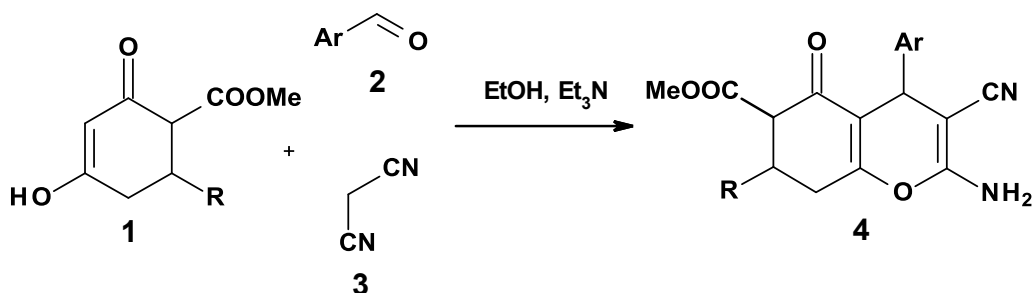
Редакційна колегія: проф. Кліщ І.М., проф. Логойда Л.С., доц. Михалків М.М.,
доц. Зарівна Н.О., ст. викл. Криськів Л.С.

«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.*

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 (1), методи добування яких є відомими, але ці речовини не досліджувались в зазначеній взаємодії.

Використання естерів (1) в якості енолнуклеофіла у трьохкомпонентній взаємодії, дозволило розробити простий, ефективний одностадійний метод синтезу хроменів з високим виходом із легкодоступних реагентів. Естери (1) вводили у взаємодію з ароматичними альдегідами (2) та малонітрилом (3) в етанолі у присутності каталітичної кількості триетиламіну. В результаті було синтезовано ряд нових 2-аміно-4-арил-6-метоксикарбоніл-5-оксо-3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-7-*R*-4*H*-хроменів (4).



Одержані сполуки (4) є цікавими об'єктами як у фармакологічному плані так і в якості субстратів для подальших зручних перетворень, зокрема за рахунок наявності естерної групи.

В ході досліджень нами була встановлена будова не лише синтезованих хроменів (4), але і вихідних естерів (1) (в різних джерелах наведені різні структури). Те, що будова естерів (1) не була дотепер наведена, швидше за все пов'язано з тим, що вони використовувались як проміжні продукти. Застосування РСА дозволило встановити, що із трьох можливих таутомерних форм, естери (1) в кристалічному стані перебувають у 4-гідрокси формі і існують у вигляді пари енантіомерів з *транс*-конфігурацією. Відповідно з чотирьох можливих пар енантіомерів в ході синтезу хроменів (4) утворюється лише дві пари.

QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP IN CLASS OF TRICYCLIC QUINOLINE CARBOXAMIDES

Golik M.Y.¹, Titko T.O.¹, Drapak I.V.², Vislous O.O.¹, Perekhoda L.O.¹

¹ National University of Pharmacy, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis is modern computational method for building mathematical models based upon regression analysis, which show statistically significant correlation between chemical structure and biological/toxicological property of compounds.

The aim of our study was to reveal quantitative structure-activity relationship in two datasets, namely, 6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-5-carboxamides and 7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-6-carboxamides that have diuretic activity in rats.

To calculate 1D, 2D and 3D molecular descriptors of the studies compounds HyperChem and GRAGON software were used. QSAR models were built using BuildQSAR software. As a result, two one-parameter, three two-parameter and nine three-parameter linear QSAR models (1) were built on two datasets, containing 39 and 22 compounds in training and test datasets respectively:

$$Vol = aX_1 + bX_2 + cX_3 + d, \quad (1)$$

where Vol - volume of the produced urine in rats, Xi – molecular descriptor.

Table 1

Model	<i>a</i>	<i>X</i> ₁	<i>b</i>	<i>X</i> ₂	<i>c</i>	<i>X</i> ₃	<i>d</i>
1a	-0.035	S	□	□	□	□	42.643
1b	-0.059	V	□	□	□	□	28.591
2a	-0.545	P	51.429	RDF140 _p	□	□	1545.962
2b	0.010	BE	52.421	Mor05u	□	□	1536.107
2c	-0.056	V	37.113	HOMO	□	□	1432.321
3a	46.320	R	0.512	CCI	132.781	RDF025u	809.120
3b	-0.513	EH	-0.106	S	131.432	HOMO	1304.123
3c	0.618	logP	-0.823	R	145.417	RDF140 _p	1523.015
3d	2.342	logP	-0.071	V	131.545	Mor05u	1231.878
3e	-0.085	S	0.984	D	145.307	HOMO	1213.293
3f	-0.709	R	54.453	RDF140 _p	163.634	Mor06u	1521.406
3g	-0.087	S	-0.878	RDF140 _p	129.504	HOMO	1298.603
3h	-0.085	S	154.029	H7v	123.622	RDF140 _p	1239.198
3i	-0.056	V	1.876	CCI	138.148	HOMO	1267.251

Results of QSAR analysis showed that the diuretic activity is determined by the geometric and spatial structure of molecules, logP, the values of energy, RDF- and 3D-MoRSE-descriptors. It was found that diuretic activity increases with the increase of logP value, value of refractivity, and dipole moment and with the decrease of volume and surface area of the molecule, as well its polarization. Increase of such energy descriptors values as bonds energy, core-core interaction, and energy of the highest occupied molecular orbital results in higher diuresis; decrease in hydration energy leads to higher diuretic activity.

All QSAR models obtained are characterized by high predictive ability, determined both by internal and external validation methods. Based upon results of validation of the models, the most informative two-parameter linear QSAR model **3a** (Table 1) was chosen. This model **3a** (2) has correlation coefficient (*r*) 0.796 and is characterized by sufficient adequacy (*F*=31.287) and predictive ability (*Q*₂=0.871).

$$V = 46,32 (\pm 30.641)R + 0,512 CCI(\pm 0.178) + 132,781(\pm 19.075) RDF\ 025u \pm 809.120, \quad (2)$$

where R - refractivity of the molecule,

CCI - core-core interaction,

RDF 025u - radial distribution function unweighted.

All QSAR models built are useful for virtual screening of diuretic activity of tricyclic quinolines and could help in the process of new diuretics drug design, i.e. reasonable hit selection for in-depth preclinical study, further lead optimization so on.

СТВОРЕННЯ НОВИХ АНТИБІОПЛІВКОВИХ АГЕНТІВ ЯК ОДИН ІЗ ШЛЯХІВ ПОДОЛАННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Зубков В.О., Перехода Л.О., Ковальчук В.В., Сич І.А.

Національний фармацевтичний університет, Україна

Стійкість до антибіотиків (АМР) є одною з основних глобальних проблем охорони здоров'я, яка пов'язана з високими соціальними та економічними навантаженнями на суспільство. Утворення біоплівки - це альтернативний спосіб життя бактерій, при якому мікроби приймають багатоклітинну форму для полегшення та збільшення тривалості життя в різноманітних екологічних нішах. Останні дані демонструють внесок біоплівки як екологічного резервуару резистентних бактерій. Більшість хронічних інфекцій, таких як пневмонія у хворих на муковісцидоз, остеомієліт, хронічні раневі інфекції, отити та ін., є опосередкованими біоплівками.