

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## **СИНТЕЗ І АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН І ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ**

Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної  
конференції з міжнародною участю, присвяченої  
80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,  
професора О. М. Гайдукевича

12-13 квітня 2018 року  
м. Харків

Харків  
НФаУ  
2018

**Редакційна колегія:**

проф. А. А. Котвицька, акад. НАН України, проф. В. П. Черник,  
доц. А. І. Федосов, проф. А. Л. Загайко, проф. І. С. Грищенко,  
проф. В. А. Георгіяни, проф. Л. А. Шемчук, проф. Л. О. Перехода,  
проф. О. М. Свечнікова, проф. С. В. Колісник

- С 18 Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій : тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича (12-13 квітня 2018 р.). – Х. : НФаУ, 2018. – 404 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (12-13 квітня 2018 р.). Матеріали згруповано за науковими напрямками: конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук, дослідження зв'язку структура – активність, методи фармакологічного скринінгу; сучасні підходи до створення нових лікарських та косметичних засобів, функціональних харчових та дієтичних добавок; аналітичні аспекти у синтезі біологічно активних сполук та створенні нових лікарських засобів; контроль якості лікарської рослинної сировини, фітопрепаратів, парфумерно-косметичних засобів та функціональних харчових добавок; сучасний фармацевтичний аналіз та стандартизація ліків; хіміко-токсикологічний аналіз біологічно активних речовин та лікарських засобів.

Для широкого кола науковців та практичних працівників фармації і медицини.

Матеріали подаються мовою оригіналу. За достовірність опублікованих результатів повну відповідальність несуть автори.

ПОЛІМОРФНІ МОДИФІКАЦІЇ ЕТИЛ-4-МЕТИЛ-2,2-ДІКСО-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСИЛАТУ ТА ЇХ ВЛАСТИВОСТІ

Бур'ян Г.О.<sup>1</sup>, Українець І.В.<sup>1</sup>, Волошук Н.І.<sup>2</sup>, Бондаренко П.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,

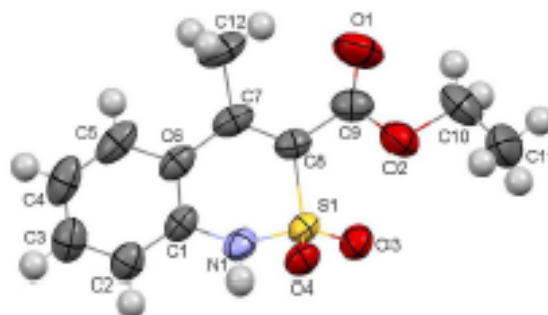
Вінниця, Україна

anna\_chem@ukr.net

Серед офіційно дозволених до використання лікарських препаратів естери як клас органічних сполук широко представлені практично в усіх фармакологічних групах. Не є виключенням і засоби боротьби з болями та больовими синдромами різної етіології – понад 50 синтетичних анальгетиків центральної та периферійної дії, нестероїдних протизапальних засобів, а також місцевих анестетиків за своєю хімічною будовою відносяться саме до естерів.

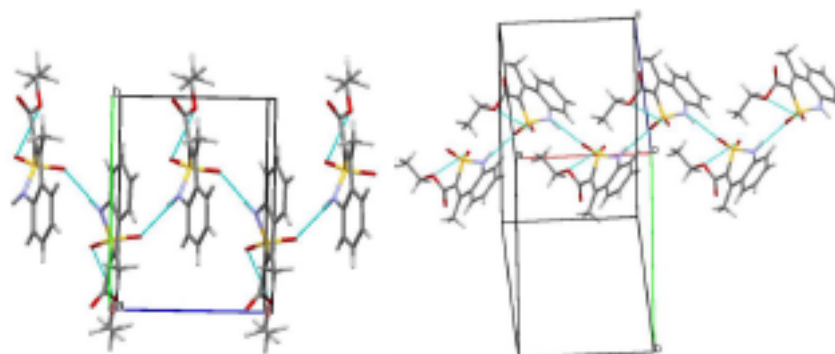
Приймаючи до уваги цей факт, уявляється доцільною естерифікація 4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, яка виявила високий анальгетичний ефект. Таке дослідження дозволить прослідкувати важливий для подальшої роботи вплив внесених у молекулу структурних змін на її біологічні властивості. Синтез етил-4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбоксилату здійснено алкілуванням натрієвої солі відповідної кислоти етильовидом.

Як виявилось, цільовий естер залежно від умов здатний кристалізуватися у двох поліморфних модифікаціях: моноклінній (М) з просторовою групою P<sub>2</sub> та ромбічній (Р) з просторовою групою P<sub>2</sub>ca. Порівняння геометричних характеристик молекул у двох кристалічних формах показало, що їх молекулярна будова практично однакова. Бензотіазиновий цикл знаходиться у конформації перевернута софа. Стеричне відштовхування між метильною групою та естерним замісником призводить до подовження зв'язку C<sub>(7)</sub>-C<sub>(8)</sub> і розвороту карбоксильного фрагмента відносно ендощиклічного подвійного зв'язку. Етильна група знаходиться в *ар*-конформації відносно зв'язку C<sub>(8)</sub>-C<sub>(9)</sub> та дещо розвернута відносно зв'язку C<sub>(9)</sub>-O<sub>(2)</sub>:



Аналіз кристалічної будови поліморфних модифікацій показав більш значні відмінності. Так, у модифікації М молекули утворюють ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [001], які пов'язані одночасно міжмолекулярним

водневим зв'язком N(1)-H...O(4') та стегінг взаємодією (відстань між ароматичними циклами складає 3.47 Å). А ось у модифікації Р молекули утворюють ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [100], які пов'язані тільки міжмолекулярним водневим зв'язком N(1)-H...O(4'):



Модифікація М Модифікація Р

Анальгетичну та протизапальну активність обох поліморфних модифікацій етил-4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбоксилату визначали на білих щурах на моделі експериментального запального процесу, викликаного суб-плантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну у задню кінцівку. Через 2 години після введення карагеніну внутрішньочеревно вводили досліджувані сполуки та препарати порівняння (Лорноксикам та Диклофенак) у скринінговій дозі 20 мг/кг. На піку розвитку запального процесу вимірювали об'єм здорової та набряклої кінцівки за допомогою плетизмографа (протизапальний ефект), а також визначали поріг больової чутливості здорової та ушкодженої кінцівки за допомогою альгезиметра (анальгетична дія).

Аналіз одержаних експериментальних даних виявив суттєві відмінності у біологічних властивостях поліморфних модифікацій М та Р. Зокрема знайдено, що моноклінна модифікація М етил-4-метил-2,2-діксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотіазин-3-карбоксилату за рівнем анальгетичної та протизапальної дії перевищує не тільки висхідну кислоту, а й препарати порівняння в однаковій з ними дозі. Разом з тим, ромбічна модифікація Р цієї ж самої сполуки за рахунок усього лише дещо іншої кристалічної упаковки втрачає приблизно 30% у знеболюючих властивостях та майже 65% у протизапальних.

