



**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.*

кожному випадку додають воду, залишають на 24 години. Осади, які при цьому утворюються відфільтровують, кристалізують, отримують індивідуальні сполуки.

Будова синтезованих речовин у всіх випадках була підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз), в деяких випадках застосовували рентгеноструктурні дослідження та зустрічний синтез.

UREA TRANSPORTER INHIBITORS: POTENTIAL SALT-SPARING DIURETICS

Titko T.O.¹, Drapak I.V.², Tsapko Ye.O.¹, Perekhoda L.O.¹

¹National University of Pharmacy, Ukraine

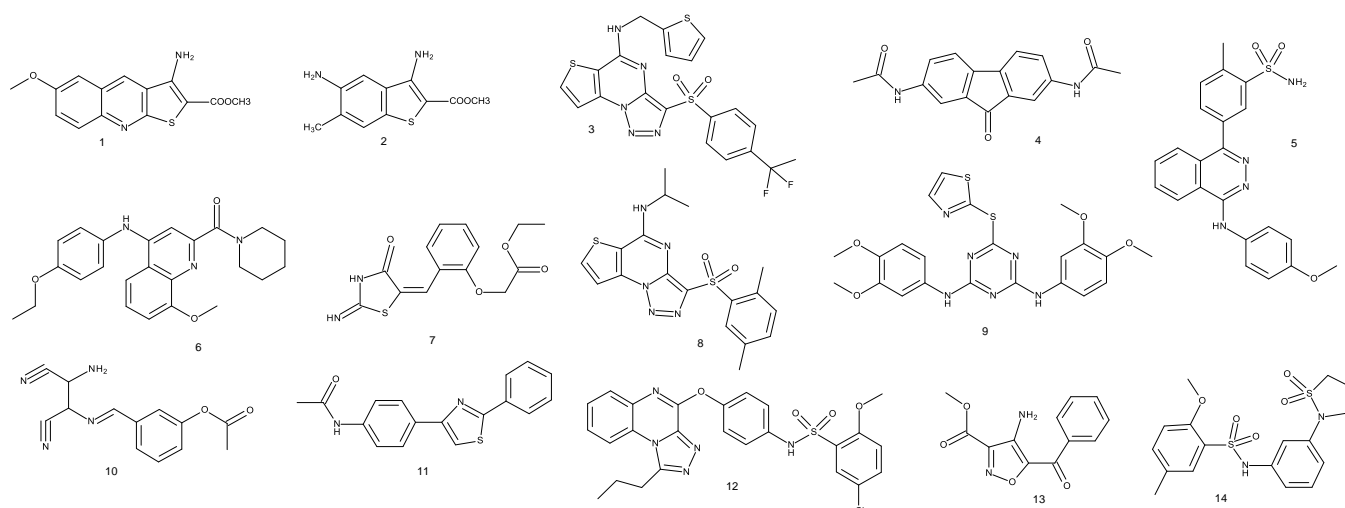
²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The generation of a concentrated urine by the kidney involves a countercurrent multiplication mechanism, which is facilitated by aquaporins, a $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporter in the thick ascending limb of Henle, and urea transporters (UTs) in tubule epithelial cells and in microvascular endothelia. Loss of UT function is predicted to disrupt urinary concentrating ability, and hence UTs are potential targets for the development of salt-sparing diuretics («urearetics») with a distinct mechanism of action and clinical indication profile. UTs inhibitors are suggested to be useful in the treatment of hyponatremic states associated with volume expansion, for instance, congestive heart failure, hepatic cirrhosis, nephrotic syndrome, and the syndrome of inappropriate antidiuresis.

This work is aimed to analysis of the current state of research and development of small molecules that are UTs inhibitors.

There are two types of UT proteins facilitating urinary concentrating function, namely, UT-A in kidney tubule epithelia and UT-B in vasa recta microvessels. At first investigators have targeted UT-B primarily because of ready availability of an assay using red blood cells. As a result, the lead molecules from several classes of UT-B inhibitors including thienoquinolines (1), thienopyridines (2), triazolothienopyrimidines (3), 2,7-disubstituted fluorenones (4), and 1-phenylamino-4-phenylphthalazines (5) have been identified by high throughput screening (fig. 1).

Figure 1



However, later it has been supposed that a UT-A inhibitor would be a better target. Firstly, UT-A inhibitors may be more effective as aquaretics than UT-B-selective drugs, and secondly, they would potentially have fewer adverse effects. UT-A₁ is protein isoform that reabsorbs up to 70% of the original filtered load of urea, therefore, is the most attractive goal for drug designers. For the last decade UT-A₁ inhibitors were found among known drugs and natural product (nicotine, sanguinarine, indolcarbonylchromenone, methylacetamide and dimethylthiourea). For example, in the study the

dimethylthiourea-treated rats had greater diuresis and reduced urinary salt loss, compared to furosemide-treated rats. Further investigations using a target-based screening assay of small synthetic molecules have identified different classes of UT-A₁-selective inhibitors. Thus, 8-hydroxyquinolines (6), aminothiazolones (7), triazolothienopyrimidines (8), and [1,3,5]-triazines (9) are fully and reversibly inhibited UT-A₁ by a noncompetitive mechanism in low micromolar half-maximal inhibitory concentration. Some active UT-A₁ inhibitors were also identified among aminocarbonitrile butane (10), arylthiazole (11), 1,2,4-triazoloquininoxaline (12), 4-isoxazolamide (13), and γ -sultambenzosulfonamide (14) chemical classes. The most active compounds of each discovered class are represented in the Figure 1. Structure-activity data for UT-A₁ and UT-B inhibition provided information about the structural determinants for inhibitor activity. Docking computations based on homology models of UT-A₁ allowed revealing inhibitors binding sites for discovered drug candidates.

Scientific data reviewing has shown that UTs inhibitors are attractive target for medicinal chemists because of diversity of basic scaffolds and substituents. Considering that none of new diuretic drug has appeared on pharmaceutical market recently, UTs inhibitors are potential drug development candidates predicted to have therapeutic efficacy in states of refractory edema, such as congestive heart failure and cirrhosis, in which conventional salt transport-blocking diuretics such as furosemide have limited efficacy. UT-A₁ inhibitors are particularly attractive as a drug target, because they offers the exciting possibility to have less undesirable side effects on electrolytes than the conventional diuretics. In addition, a UT-A₁ inhibitor would have a different mechanism of action from other diuretics and would be the first diuretic to act in the inner medullary collecting duct. This opens the possibility for combination therapy with other diuretics, in addition to monotherapy with a UT-A₁ inhibitor.

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ (3*H*-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗІДІВ З ПЛАНАРНИМИ АРОМАТИЧНИМИ КИСЛОТАМИ

Мартиненко Ю. В., Коваленко С. І.

Запорізький державний медичний університет, Україна

Відомо, що синтетичні та природні поліциклічні ароматичні сполуки утворюють міцні комплекси з полінуклеотидами. Утворення комплексів відбувається шляхом інтеркаляції планарних ароматичних систем між сусідніми парами гетероциклічних основ спіральних ділянок ДНК, що спричиняє порушення її структури. З врахуванням цього, інтеркалятори активно досліджуються *in vitro* та *in vivo* як потенційні хіміотерапевтичні засоби. Цікавими хіміотерапевтичними об'єктами є також похідні хіназоліну, які є інгібіторами кіназ і активно застосовуються у медичній практиці в якості протипухлинних («Вандетаніб», «Лапатиніб», «Гефітініб») та противірусних («Летермовір») препаратів. Отже, поєднання в одній молекулі хіназолінового фрагменту з планарними гетероциклічними системами є виправданим у контексті спрямованого пошуку сполук з хіміотерапевтичною дією.

З хімічної точки зору 4-гідразінохіназолін – перспективний реагент, який широко використовується у реакціях нуклеофільного заміщення для формування (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів карбонових кислот. Враховуючи зазначене, нами на першому етапі дослідження ацилюванням амінокислот фталевим та нафталевим ангідридами синтезовані (1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)- та (1,3-діоксо-1*H*-бензо[*de*]ізохінолін-2(3*H*)-іл)-алкіл-(алкаріл-, арил-)карбонові кислоти (схема). В подальшому, активацією карбоксильної групи *N,N'*-карбонілдіімідазолом відповідні кислоти (**1**) були перетворені у *N*-ацилімідазолиди (**Б**). Останні, при кип'ятінні у діоксані та при взаємодії з 4-гідразінохіназоліном (**2.0**) протягом 1.5-4 год. формують сполуки **2**.

Будова та індивідуальність сполук **2** підтверджена комплексом фізико-хімічних методів. У хроматомас-спектрах синтезованих сполук зареєстровані індивідуальні піки квазімолекулярних іонів [M+1] та [M+2], які мають високу інтенсивність та підтверджують хроматографічну чистоту. В ¹H ЯМР-спектрах синтезованих сполук **2** у слабкому полі реєструються сигнали синглетних протонів положення 3 хіназолінового циклу при 11.61-11.29 м.ч., що вказує на їх існування в 3*H*-