

Мета дослідження. Зважаючи на протимікробні властивості 6-хлорохіназолін-4-онів та кумаринів, метою нашого дослідження стало обґрунтування доцільності синтезу гібридних молекул, які гнучко поєднують ці два фармакофорні фрагменти для подальшого пошуку на їх основі сполук із протимікробною активністю, яка може реалізовуватися через інгібування бактеріальної TrmD.

Матеріали та методи. Програми: ISISDraw 2.3, Discovery studio Visualizer 4.0, Python molecule viewer та Autodock Vina. Докінгові дослідження проводили на моделях гнучких лігандів та жорсткої молекули протеїну. Кристалографічні дані для ферментів PaTrmDc, отримано з *P. aeruginosa* (5ZHN) із Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>).

Результати дослідження. Нами було проведено моделювання зв'язування з PaTrmDc, отримано з *Pseudomonas aeruginosa* із представниками віртуальної бібліотеки 3-алкіл/бензил-6-хлоро-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-іл)хіназолін-4(3*H*)-онів та встановлено можливість їх взаємодії із окремим амінокислотами активного сайту ферменту. Для всіх варіантів замісників положення 3 6-хлорохіназолін-4-ону, а саме безильного, бутильного, гексильного, циклогексильного та октильного взаємодія з PaTrmDc є вірогідною, проте із ростом довжини замісника параметри зв'язування погіршуються.

Висновки. Зважаючи на це можливим є планування синтезу 3-алкіл/бензил-6-хлоро-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-іл)хіназолін-4(3*H*)-онів із замісниками середнього розміру (бензил, гексил, бутил) для їх подальшого протимікробного скринінгу.

ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ І СИНТЕЗ ІБУПРОФЕНУ

Бричак А. І., Сюмка Є. І.

Науковий керівник: Шпичак Т. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

shpuchaktamara@gmail.com

Вступ. У 2021 р. виповнюється 60 років з «дня народження» відомого препарату ібупрофену, який став одним із найпопулярніших безрецептурних знеболюючих, жарознижувальних і протизапальних засобів у світі. Всесвітня організація охорони здоров'я внесла ібупрофен до переліку основних життєво необхідних і важливих лікарських препаратів. Він використовується у понад 120 країнах світу та ефективно застосовується мільйонами людей для лікування різноманітного болю і запалення, входить до складу багаточисленних лікарських форм, у тому числі дитячих.

Мета дослідження. Проаналізувати історичні факти і передумови щодо створення ібупрофену.

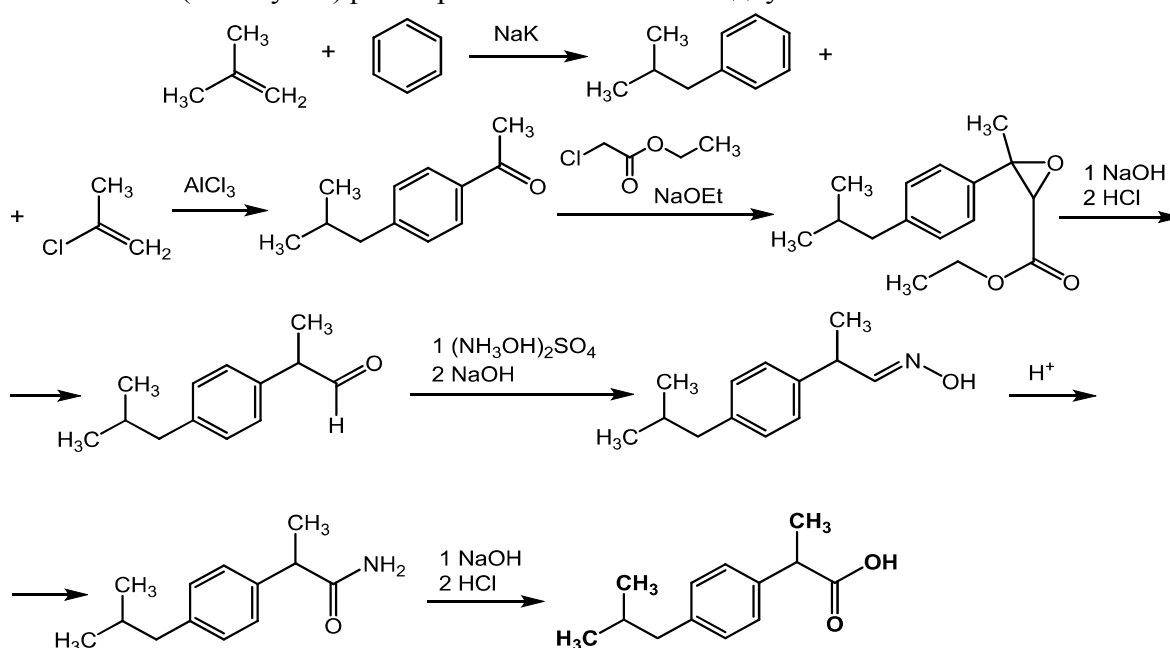
Матеріали та методи. Інформаційні і літературні джерела, які висвітлюють наукову діяльність професора Стюарта Адамса і синтез ібупрофену – 2-(4-ізобутил)фенілпропіонової кислоти.

Результати дослідження. Стюарт Адамс працював в аптеках як кур'єр, і саме цей досвід пробудив у ньому бажання навчатися на фармацевта. Він поступив у Ноттінгемський університет, а після закінчення якого продовжив роботу за спеціальністю. Пізніше отримав докторський ступінь в області фармакології в університеті Лідса. У 1952 р. Стюарт Адамс почав

працювати у відділі досліджень компанії Boots Pure Drug Company Ltd. (Великобританія). Метою вченого стало створення нового засобу для лікування ревматоїдного артриту, який би не поступався ефективності стероїдів і не мав серйозних побічних ефектів. До кола досліджень вченого також була залучена ацетилсаліцилова кислота (аспірин), яка стала першим (з 1897 р.) нестероїдним протизапальним засобом і тривалий період використовувалась у терапії ревматоїдного артриту. Однак застосування препарату в якості нестероїдного протизапального препарату (НПЗП) вимагало високих доз, що підвищувало ризик розвитку побічних ефектів і тому, з 1950 р., у Великобританії він перестав використовуватися як НПЗП. Окрім того, були доступні ще два протизапальні засоби – фенілбутазон і кортизон, але вони характеризувались достатньо високою токсичністю. З самого початку доктор Адамс мав на меті розробити синтез нового препарату і провести його фармакологічні дослідження. Препарат повинен володіти такими можливостями, щоб зменшити біль і запалення, мати більш високий профіль безпеки і кращу переносимість, ніж аспірин – основний знеболюючий засіб на ринку того часу. Втілення поставлених задач і створення унікального препарату – альтернативи для всіх відомих НПЗП, було реалізовано в ібупрофені.

З 1953 р. професор С. Адамс почав дослідження на основі похідних пропіонової кислоти. Відкриття стало результатом нової наукової думки і втілено в обмежених лабораторних умовах, порівняно з діючими стандартами сьогодення. Окрім Стіва Адамса, до команди дослідників входили хіміки Джон Николсон і Колин Барроуз, які розробляли і проводили синтез. Утрюх вони повинні були перевірити ефективність і безпеку понад 600 синтезованих речовин – «кандидатів» у ліки, провели первинний і вторинний скринінг активності. Протягом майже десяти років науковці тестували хімічні сполуки, навіть випробовуючи їх на собі, що у наш час подібні практики неприпустимі і заборонені. Поле діяльності звузилось до п'яти препаратів. Перші чотири пройшли клінічні випробування і всі зазнали невдачі. Але п'ятий виявився вдалим. У 1958 р. після скринінгу на активність знайдено речовину БТС-8402 під назвою 2-(4-ізобутил)фенілпропіонова кислота, яка згодом стане ібупрофеном, на який у 1961 р. отримано патент.

Синтез 2-(4-ізобутил)фенілпропіонової кислоти відбувається за схемою:



Отримана речовина – білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчиняється в ацетоні, етері, метанолі, хлористому метилені, розчиняється у розведених розчинах лугів і карбонатів. Є рацемічною сумішшю R- і S-енантіомерів.

12 січня 1962 р. ібупрофен зареєстровано Британським патентним бюро під назвою «Бруфен», а через сім років було рекомендовано як лікарський препарат для лікування ревматоїдного артрити, який відпускають за рецептом лікаря. З 1983 р. у Великобританії ібупрофен вперше отримав статус безрецептурного препарату і вийшов на світовий ринок. У теперішній час препарат випускається фармацевтичною промисловістю під різними назвами, щорічне виробництво якого сягає 20 тисяч тон.

Із зростанням популярності ібупрофену зростала слава Адамса. Він був відзначений за свої досягнення численними нагородами, зокрема в 1987 р. званням ОВЕ або офіцером ордена Британської імперії, яким королева Єлизавета нагороджує людей, які роблять значний внесок у сфері своєї діяльності.

Завдяки своїй праці Стюарт Адамс і Джон Ніколсон змогли продемонструвати, що ібупрофен став безпечнішим та ефективнішим, ніж більшість попередніх знеболюючих засобів.

Висновки. Дослідження історії створення синтетичних лікарських препаратів переконує в тому, що це достатньо довгий і важкий шлях, який передбачає обов'язкову співпрацю хіміків і фармакологів. Лише у такому симбіозі може народитись успішний препарат, затребуваний, ефективний і популярний у лікуванні різних хвороб.

СИНТЕТИЧНІ ГЕТАРИЛМІСНІ КУБОВІ БАРВНИКИ

Гончарова М. М.

Науковий керівник: Старчікова І. Л.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

2016mashagoncharova@gmail.com

Вступ. Одним із значущих для текстильної промисловості класів синтетичних барвників, які містять у своїй будові гетероциклічний фрагмент, є кубові барвники. Кубові барвники є нерозчинними у воді барвниками, здатними відновлюватися з утворенням розчинних у лужних середовищах похідних, що володіють спорідненістю до целюлозних волокон. Після фарбування відновлені похідні окислюються на волокні у вихідний нерозчинний барвник. На наведеній нижче схемі цей процес показаний на прикладі широко відомого кубового барвника - індиго.

