

**МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА
ІНТЕРНЕТ-КОНФЕРЕНЦІЯ**

**«ТЕНДЕНЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ
НАУКИ І ОСВІТИ
В УМОВАХ ГЛОБАЛІЗАЦІЇ»**



ВИПУСК 43

31 січня 2019 р.

м. Переяслав-Хмельницький

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет
імені Григорія Сковороди»

Рада молодих учених університету

Матеріали
Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції
**«ТЕНДЕНЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ
НАУКИ І ОСВІТИ В УМОВАХ ГЛОБАЛІЗАЦІЇ»**

31 січня 2019 року

Вип. 43

Збірник наукових праць

Переяслав-Хмельницький – 2019

УДК 001+37(100)

ББК 72.4+74(0)

Т 33

Матеріали Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації»: Зб. наук. праць. – Переяслав-Хмельницький, 2019. – Вип. 43. – 829 с.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:

Коцур В.П. – доктор історичних наук, професор, академік НАПН України

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Базалук О.О. – доктор філософських наук, професор

Воловик Л.М. – кандидат географічних наук, доцент

Дашкевич Є.В. – кандидат біологічних наук, доцент (Білорусь)

Доброскок І.І. – доктор педагогічних наук, професор

Євтушенко Н.М. – кандидат економічних наук, доцент

Кикоть С.М. – кандидат історичних наук (відповідальний секретар)

Руденко О.В. – кандидат психологічних наук, доцент

Садиков А.А. – кандидат фізико-математичних наук, доцент (Казахстан)

Склярєнко О.Б. – кандидат філологічних наук, доцент

Халматова Ш.С. – кандидат медичних наук, доцент (Узбекистан)

Збірник матеріалів конференції вміщує результати наукових досліджень наукових співробітників, викладачів вищих навчальних закладів, докторантів, аспірантів, студентів з актуальних проблем гуманітарних, природничих і технічних наук.

Відповідальність за грамотність, автентичність цитат, достовірність фактів і посилань несуть автори публікацій.

©Автори статей

©Рада молодих учених університету

©ДВНЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Григорія Сковороди

О. П. Стрілець, О. А. Рубан // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. - 2018. - Вип. 4. - С. 124-128.

5. Мікробіологічні обґрунтування складу м'якої лікарської форми з екстрактом кори осики та декаметоксином / В.В. Альхуссейн, Н.І. Філімонова, Д.І. Дмитрієвський // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених: тези доп., 23–24 квітня 2009 р. – Харків, 2009. – С. 135.

6. Половко Н.П. Дослідження властивостей поліетиленоксидних гелів карбомеру / Н.П. Половко, О.Г. Башура // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. Т 5.– №1. – С. 27-32.

УДК 547.856.1:547.781.1:57.088.6

Оксана Завада, Олена Ткаченко, Ірина Журавель
(Харків, Україна)

**АЛКІЛУВАННЯ ПОХІДНИХ 3-[2-(1H-ІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)-АЛКІЛ]-2-ТІОКСО-2,3-
ДИГІДРОТІЄНО[3,2-D]ПІРИМІДИН-4(1H)-ОНІВ
ТА 3-[2-(1H-ІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)-АЛКІЛ]-2-ТІОКСО-2,3-
ДИГІДРОХІНАЗОЛІН-4(1H)-ОНІВ**

Здійснено цілеспрямований синтез нових похідних імідазолу, які перспективні як потенційні протигрибкові та протимікробні засоби. Реакцією алкілування 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідротієно[3,2-d]піримідин-4(1n)-онів та 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1n)-онів одержано ряд нових біологічно активних сполук, за допомогою методів віртуального скринінгу досліджено їх фармакологічний потенціал.

Ключові слова: протимікробні лікарські засоби, протигрибкові лікарські засоби, похідні імідазолу, алкілування

Purposeful synthesis of new derivatives of imidazole is carried out, which are promising as potential antifungal and antimicrobial agents. The alkylation reaction of 3- [2- (1H-imidazol-2-yl) -alkyl] -2-thioxo-2,3-dihydro-thieno [3,2-d] pyrimidin-4 (1n) A series of new biologically active compounds were obtained, using a virtual screening method, their pharmacological potential was investigated.

Key words: antimicrobial drugs, antifungal drugs, imidazole derivatives, alkylation

Пошук нових біологічно активних речовин (БАР) нині залишається найважливішою задачею медичної та фармацевтичної хімії. Синтез нових молекул один із основних шляхів створення БАР. Оптимальним підходом до отримання речовин є використання методів комбінаторної хімії, це дозволяє одержати сотні нових сполук на основі однієї хімічної схеми з залученням невеликої кількості технологічних операцій. Принципи комбінаторної хімії дозволяють створювати віртуальні бібліотеки та за допомогою методів комп'ютерного скринінгу оцінювати біологічну активність молекул. Такий підхід визначає шлях цілеспрямованого синтезу, що базується на *drug-design* або «раціональному дизайні ліків».

В попередніх наших публікаціях [14-15] описано дослідження стосовно можливості поєднання в одній молекулі декількох фармакофорних фрагментів, зокрема хіназоліну, бензофуоро[3,2-d]піримідину, тієно[3,2-d]піримідину та імідазолу, сполучених алкільним ланцюгом, з метою цілеспрямованого синтезу нових БАР з протигрибковою та протимікробною дією.

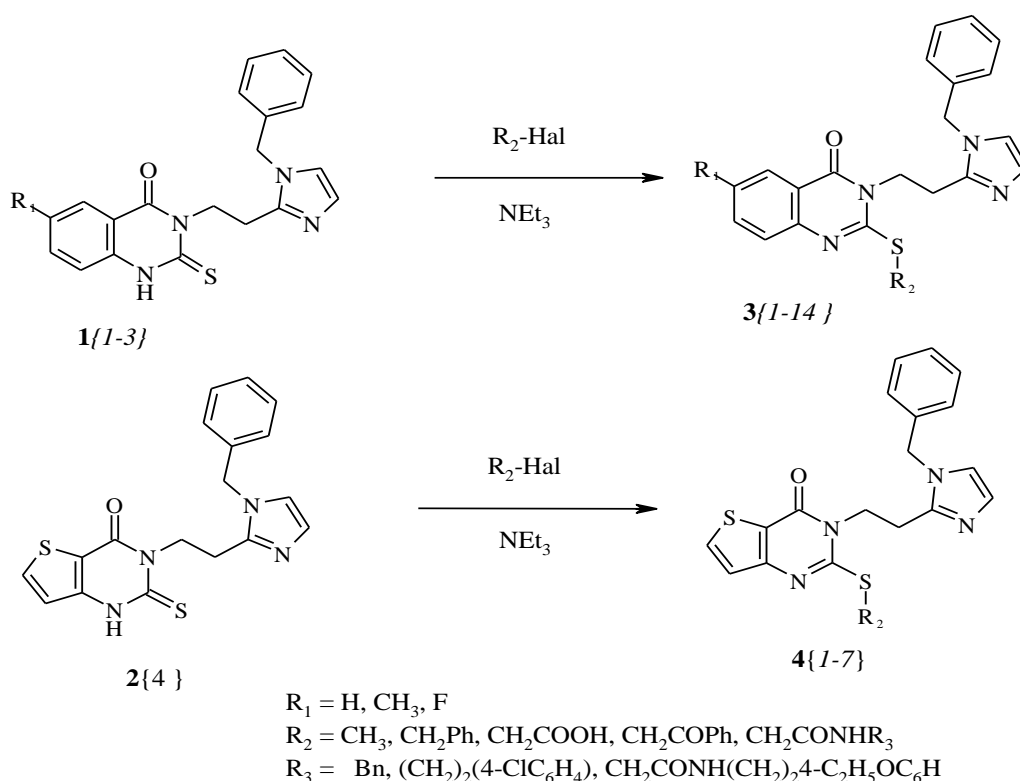
Вибір об'єктів дослідження обумовлено перш за все біологічною дією обраних гетероциклів, а саме протигрибковою та протимікробною дією. Аналіз літературних даних показав, що фрагмент хіназоліну, бензофуоро[3,2-d]піримідину та тієно[3,2-d]піримідину входить до

структури протигрибкових засобів [1, 3, 6, 8], протимікробних лікарських препаратів [2, 4, 5, 7, 9–11], а також проявляють антибактеріальну [16] активність.

Продовжуючи наукові дослідження в цьому напрямку, з метою забезпечення різноманіття структур, нами проведено алкілування раніше синтезованих похідних 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідротієно[3,2-d]піримідин-4(1H)-онів та 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів. Стандартною методикою алкілування циклічних тіоамідів [12, 13, 17, 19] метил йодидом, бензилхлоридами, α -бромокетонами, хлорацетатною кислотою, амідами хлорацетатної кислот, було проведення модифікацію структури за участю атому Сульфуру (схема 1).

Алкілування 6-заміщених 3-[2-(1-бензил-1H-імідазо-2-іл)-етил]-2-тіоксо-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів 1 {1-3} та 3-[2-(1-бензил-1H-імідазо-2-іл)-етил]-2-тіоксо-2,3-дигідротієно[3,2-d]піримідин-4(1H)-ону 2{4} в безводному ДМФА в присутності триетиламіну при 60°C протягом 1–2 годин привело до синтезу 2-S-алкілтіоксопохідних з високими виходами (75–90%) та задовільним ступенем чистоти (90–98%).

Схема 1



Кінцеві продукти виділяли з реакційної суміші розведенням водою та очищали кристалізацією з пропанолу-2 (у випадку реакції з алкілгалогенідами, α -хлорокетонами, хлорацетатною кислотою) та кристалізацією з суміші пропанолу-2/ДМФА (1:1) (у випадку алкілування α -галогенкарбоксамідами). Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

Структуру одержаних сполук підтверджено даними ^1H ЯМР-спектроскопії. Спектри даної серії речовин характеризуються наявністю ароматичних сигналів відповідної мультиплетності.

Комп'ютерний скринінг показав, що синтезовані речовини мають високий ступінь ймовірності прояву протимікробної та протигрибкової дії. Експериментальне вивчення біологічної дії було здійснено для всіх молекул, які за результатами віртуального скринінгу показали найкращі результати.

Таким чином, вперше здійснено алкілування похідних 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідротієно[3,2-d]піримідин-4(1H)-онів та 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-

2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів, а також за допомогою віртуального скринінгу здійснено оцінку біологічної активності синтезованих сполук, встановлено, що речовини перспективні як протигрибкові та протимікробні засоби.

ДЖЕРЕЛА ТА ЛІТЕРАТУРА

1. Antimalarials from nature / K. Kaur, M. Jain, T. Kaur, R. Jain // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, № 9. – P. 3229–32256.
2. Behbehani H. Organocatalysis in heterocyclic synthesis: DABCO as a mild and efficient catalytic system for the synthesis of a novel class of quinazoline, thiazolo [3,2-a]quinazoline and thiazolo[2,3-b]quinazoline derivatives / H. Behbehani, H. M. Ibrahim // *Chemistry Central Journal*. 013, 7:82 <http://journal.chemistrycentral.com/content/7/1/82>
3. Bodke, Y. Synthesis and biological activity of some benzofuro[3,2-d]pyrimidines / Y. Bodke, S. S. Sangapur // *J. Ind. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 80, № 3. – P. 187–189.
4. Jantová, S. In vitro antibacterial activity of ten series of substituted quinazolines / S. Jantová, Š. Stankovský, K. Špirková // *Biologia.* – 2004. – Vol. 59, № 6. – P. 741–752.
5. Kumaraswamy, D. Synthesis and Biological activities of some S-Mannich bases of 1,4,5,6,7,8-Hexahydro Quinazolines / D. Kumaraswamy, V. Mallareddy // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 333–340.
6. Mahadevan, K. M. Studies in naphthofurans: Part V – Synthesis of 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydropyrido(naphtho[2,1-b]furan)-4-ones and their biological activity / K. M. Mahadevan, B. Padmashali, V. P. Vaidya // *Indian J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – Vol. 11, № 1. – P. 15–20.
7. Pal, R. Synthesis and antimicrobial studies of some thiazolo [2,3-b]benzo[f]quinazoline and thiazino[2,3-b]benzo[f]quinazoline derivatives / R. Pal Chaudhary // *Der Pharma Chemica.* – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 288–292.
8. Quinazoline Derivatives & Pharmacological Activities / A Review B. Vijayakumar, P. Prasanthi, K. Muni Teja et al. // *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis (IJMCA).* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 10–21.
9. Synthesis and antimicrobial activity 1-n-alkylated derivatives of 3-N-substituted 1H-thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4-diones / O. V. Tkachenko, S. V. Vlasov, S. M. Kovalenko et al. // *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* – 2013. – Vol. 11, № 4 (44). – P. 15–21.
10. Synthesis and Antimicrobial Activity of Quinazoline Thione Derivatives of Tetralone / A. Sandeep, Y. Sandeep, A. Navneet, DR. B. P. Nagori // *Int. J. Inv. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 456–461.
11. Synthesis and biological activity of pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidines as phosphodiesterase type 4 inhibitors / J. Taltavull, J. Serrat, J. Gràcia et al. // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 19. – P. 6912–6922.
12. Synthesis of Substituted Thienopyrimidine-4-ones / Al. Ivachtchenko, S. Kovalenko, O. V. Tkachenko, O. Parkhomenko // *J. Comb. Chem.* – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. 573–583.
13. Данильченко, С. Ю. Синтез заміщених 2-гідразінохіназолін-4-онів як інтермедіатів для синтезу гетероциклічних сполук / С. Ю. Данильченко, О. Г. Друшляк, С. М. Коваленко // *Журнал орган. та фармац. хімії.* – 2014. – Т. 12, № 3 (47). – С. 68 - 73.
14. Завада О. О. Синтез та біологічна активність 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідротієно[3,2-d]піримідин-4(1H)-онів / Завада О. О., Ткаченко О. В., Журавель І. О. // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2018. – Т. 11, №3(28). – С.260– 264.
15. Завада О. О. Синтез похідних 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо- 2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів / Завада О. О., Ткаченко О. В., Завада О. О., Ткаченко О. В., Журавель І. О. // *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука 2018» (м. Полава, 16 листопада 2018 р) - Полтава:Українська медична стоматологічна академія.* –2018.–С.45.
16. Різак, Г. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-

оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів : автореф. дис ... канд. фармац. наук : 15.00.02 / Г. В. Різак ; МОЗ України. Нац. фармац. ун-т. – Харків, 2012.– 18 с.

17. Синтез 2-[(3-заміщених-4-оксо-3,4-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-2-іл)сульфаніл]-N-алкіл(арил)ацетамідів та їх протимікробна дія / О. В. Ільченко, О. В. Заремба, А. А. Шеряков та ін. // Журнал мед. хімії. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 91–95.

18. Синтез и противомикробная активность 2-алкилтио-3-N-замещенных тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онов / Е. В. Ткаченко, С. В. Власов, И. А. Журавель та ін. // Научные ведомости БелГУ. Медицина Фармация. – 2013. – № 25 (168), Вып. 24/1. – С. 131–138.

19. Синтез и противомикробная активность 2-алкилтио-3-N-замещенных тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онов / Е. В. Ткаченко, С. В. Власов, И. А. Журавель и др. // Научные ведомости БелГУ. Медицина Фармация. – 2013. – № 25 (168), Вып. 24/1. – С. 131–138.