



**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.*

Соли **I**, **II** дуже легко розчинні у воді, **III** легко розчинна у воді, **I–III** дуже мало розчинні в метанолі, **I** дуже мало розчинна в етанолі (96 %), **II**, **III** практично нерозчинна в етанолі, **I**, **II** легко розчинні в ДМСО, **III** помірно розчинна в ДМСО.

Вивчення КПЕ і гострої токсичності сполук **I–III** є предметом наших подальших досліджень.

ПОШУК ПРОТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД 6,7-ДИГІДРО-2*H*- [1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-*c*]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ

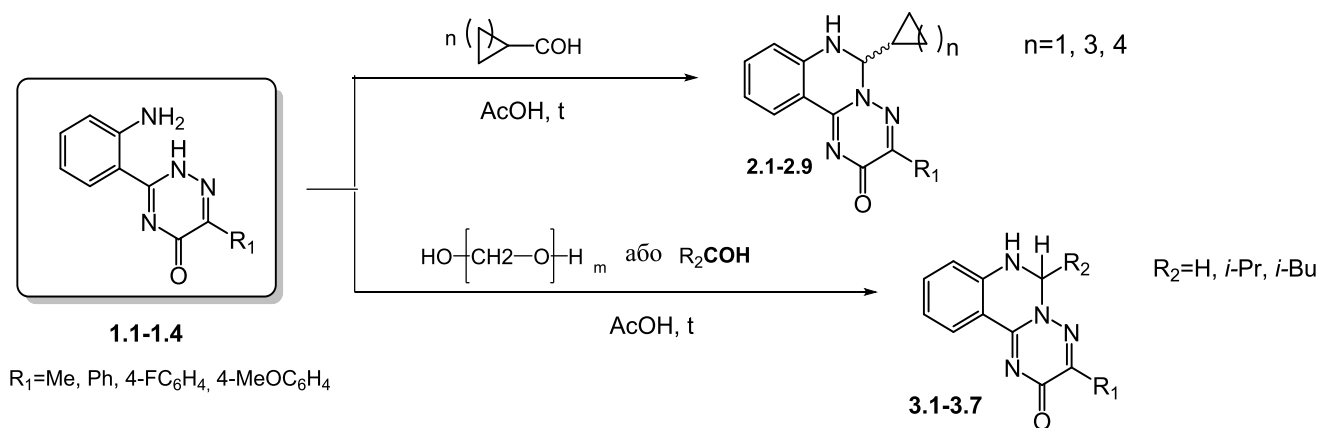
Москаленко О.С., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.
Запорізький державний медичний університет, Україна

Сучасний фармацевтичний ринок має багатий асортимент протимікробних лікарських засобів. Не зважаючи на це перед людством виникає проблема резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів, а звідси не можливість досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Тому пошук нових біологічно активних речовин з високою протимікробною активністю залишається актуальним питанням сьогодення.

Метою роботи був синтез нових похідних 6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, вивчення їх протимікробної активності.

Спрямована структурна модифікація частково гідрованої [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінової системи здійснювалась [5+1]-циклоконденсацією анілінів **1** з різноманітними карбонільними сполуками (параформ, аліфатичні та ароматичні альдегіди). При цьому утворюється суміш енантіомерних (*R*-,*S*-ізомери) 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**2**, **3**, схема). Найбільш сприятливі умови для проведення зазначеної реакції було кип'ятіння вихідних сполук в оцтовій кислоті протягом 3 годин.

Схема



2.1 $R_1 = \text{Ph}$, n=1, 2.2 $R_1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, n=1, 2.3 $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, n=1,
2.4 $R_1 = \text{Me}$, n=3, 2.5 $R_1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, n=3, 2.6 $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, n=3,
2.7 $R_1 = \text{Me}$, n=4, 2.8 $R_1 = \text{MeOC}_6\text{H}_4$, n=4, 2.9 $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, n=4

3.1 $R_1 = \text{MeOC}_6\text{H}_4$, $R_2 = i\text{-Pr}$, 3.2 $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R_2 = i\text{-Pr}$,
3.3 $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = i\text{-Bu}$, 3.4 $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = i\text{-Bu}$, 3.5 $R_1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R_2 = i\text{-Bu}$,
3.6 $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R_2 = i\text{-Bu}$, 3.7 $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$

Будову сполук підтверджено комплексом фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ІЧ-, ¹H, ¹³C ЯМР-, хромато-мас- та мас-спектри).

Протимікробну активність сполук визначали методом двократних серійних розведень у рідких поживних середовищах. Дослідження проводили на бульйоні Мюлер-Хінтона. В якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували субстанцію антибактеріального препарату – фурацилін.

Проведений мікробіологічний скринінг показав, що 3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[1,5-*c*]хіназолін-2-он (**3.7**) проявляє помірну антибактеріальну активність (МІК 100,0-200,0 мкг/мл) щодо всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів. Тоді як введення у положення 6 гідрованої триазинохіназолінової системи циклопропільних (**2.1-2.3**), циклопентильної (**2.6**) та *ізобутильної* (**3.3**) груп приводить до посилення активності щодо штамів

St. aureus та *P. aeruginosa* (МІК 50,0-200,0 мкг/мл). Подальше розширення циклу до циклогексильного фрагменту (**2.7-2.9**) у положення 6 приводить до значного інгібування всіх штамів (МІК 25,0-100,0 мкг/мл). Важливо, що на протимікробну активність має певний вплив замісника в положенні 3 у сполуках **2.1-2.9** та **3.3**. Так, більш висока інгібуюча концентрація (МІК 25,0-50,0 мкг/мл) характерна для сполуки **2.7** з метильною групою у положенні 3.

Виходячи з отриманих результатів вивчення протимікробної активності деяких похідних встановлено, що заміщені 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они проявляють протимікробну активність і є перспективними для подальшого спрямованої структурної модифікації.

DOCKING STUDIES OF *N*-CYCLOALKYL-(CYCLOALKARYL)-2-[(3-*R*-2-OXO-2*H*-[1,2,4]TRIAZINO[2,3-*C*]QUINAZOLIN-6-YL)THIO]ACETAMIDES TOWARDS TO COVID-19

Antypenko O.M., Berest G.G., Kovalenko S.I.
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

There are seven coronaviruses known to infect people. Four of them are 229E, NL63, OC43, and HKU1 that typically cause a cold and only rarely result in death. The other three - MERS-CoV, SARS-CoV, and the new SARS-CoV-2 - have varying degrees of lethality. In the 2003 SARS outbreak, 10 percent of infected people died. Between 2012 and 2019, MERS killed 23 percent of infected people. Although the case fatality rate of COVID-19 is lower, the virus has already killed more people than the other two outbreaks combined, which some have attributed to the pathogen's fast transmission. That's why search of new potential inhibitors of COVID-19 is up to date.

In previous works of our research group antiviral activity of [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines has already been proved [1]. That's why it was interesting to check the affinity of *N*-cycloalkyl-(cycloalkaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides towards to COVID-19.

The research was conducted by flexible molecular docking, as an approach of finding molecules with affinity to a specific biological target. Macromolecule from Protein Data Bank (PDB) was used as a biological target, namely COVID-19 main protease (PDB ID - 6LU7) [2]. Vina was used to carry docking [3]. For visualization Discovery Studio was used.

The highest affinity revealed compounds **2** with 4-(1-adamantyl)phenyl or 1-adamantyl moiety (Fig.1). The best affinity, namely -10.0 kcal/mol had *N*-(adamantan-1-yl)-2-{[3-(4-methylphenyl)-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl]sulfanyl}acetamide, compound encrypted as MTB-26. In case of 3-ethylbicyclo[2.2.1]heptane fragment (compounds **2**) affinity was a bit lower, but still higher than the reference peptide-like inhibitor **3**. This inhibitor was taken from initial crystal structure and redocked to have value of affinity for comparison.

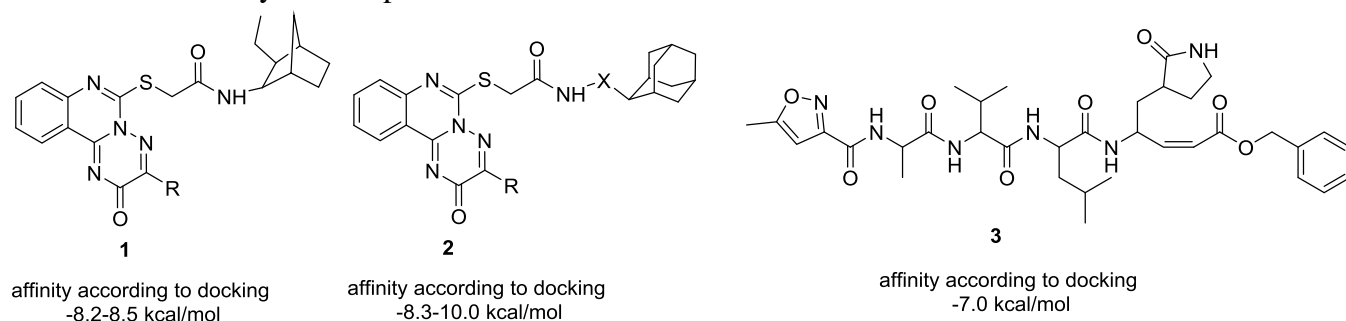


Fig. 1. Structures of docked compounds to the COVID-19 main protease.

The visualization obtained from molecular docking by Discovery Studio (Fig. 2) indicated that compound MTB-26 had two hydrogen bonds with the following amino acid residues: A:GLU166 and A:THR26 (2.97 and 3.21 Å). Also compound MTB-26 has electrostatic Pi-anion interactions between p-