

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований
як наукове фахове видання
України категорії «Б», в якому
можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт доктора
філософії, доктора та кандидата наук.
Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: фармація,
промислова фармація – 226,
медицина – 222
(Наказ МОН України
№ 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений
до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку
Вченою радою ЗДМУ
протокол № 9 від 29.05.2020 р.
Підписано до друку
26.06.2020 р.

Редакція:
Начальник редакційно-видавничого
відділу В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан,
А.М. Писарєва

Адреса редакції і видавця:
69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Віддруковано
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
© Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/20.

Том 13, № 2(33), травень – серпень 2020 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)
д-р мед. наук Джєннєро Паганє (Неаполь, Італія)
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)
проф. Клара Шєртаєва (Шимкєнт, Республіка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 2 May – August 2020

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Книш Є. Г.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

Вельчинська О. В.

Синтез нових алкіл похідних N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

Крицишин-Дилевич А. П.

Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамідів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Макоїд О. Б.

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

Шепета Ю. Л., Роман О. М., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Юшин І. М., Лозинський А. В., Федусевич О.-М. В., Вовчук О. Я., Лесик Р. Б.

Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілтіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М.

Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Діденко Д. А.

Хромато-мас-спектрометрична характеристика настоек конюшини лучної та собачої кропиви

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Карпун Є. О., Лісунова О. А.

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О., Ткаченко Г. І.

Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом високоефективної рідинної хроматографії

ORIGINAL RESEARCH

176 Hotsulia A. S., Knysh Ye. H.

Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

182 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

187 Velchynska O. V.

Synthesis of new alkyl derivatives of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

194 Kryshchyn-Dylevych A. P.

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-N-arylacetamides

202 Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Makoid O. B.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

206 Shepeta Yu. L., Roman O. M., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

214 Yushyn I. M., Lozynskyi A. V., Fedusevych O.-M. V., Vovchuk O. Ya., Lesyk R. B.

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

219 Savych A. O., Marchyshyn S. M., Kravchuk L. O.

Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

225 Marchyshyn S. M., Budniak L. I., Ivasiuk I. M.

Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

230 Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Korniiivska V. H., Korniiivskyi Yu. I., D. Didenko D. A.

Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

237 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Karpun Ye. O., Lisunova O. A.

Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. populations

244 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Portna O. O., Tkachenko H. I.

Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Солодовник В. А., Гладисhev В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О.

Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладисhev В. В., Супрун Е. В., Лисянська Г. П.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra)

Сафонов А. А., Невмивака А. В.

Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Поліщук Н. М., Кирик Д. Л., Юрчук І. Є., Філіппова О. М., Ліщенко Т. М., Єгорова С. В.

Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги

Аніщенко М. А.

Основні тенденції сучасного реформування законодавства України у сфері охорони здоров'я

Стеценко Г. С.

Концептуальні засади реформування вітчизняної охорони здоров'я: до питання формулювання принципів

Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Левченко Л. І., Пузік С. Г., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Сазанова І. О.

Фізична терапія спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу (на матеріалі командних спортивних ігор)

ОГЛЯДИ

Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

ORIGINAL RESEARCH

249 Solodovnyk V. A., Hladyshev V. V., Burlaka B. S., Pukhalska I. O.

Derivatographic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis

254 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V., Suprun E. V., Lysianska H. P.

Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

260 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.

Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

265 Samura B. B., Panasenko M. O.

Antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

271 Polishchuk N. M., Kyryk D. L., Yurchuk I. Ye., Filippova O. M., Lishchenko T. M., Yehorova S. V.

Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine

278 Anishchenko M. A.

The main tendencies of the current reform of the Ukrainian legislation in the field of health care

288 Stetsenko H. S.

Conceptual bases for reforming the national health care system: to the formulation of principles

293 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Levchenko L. I., Puzik S. H., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Sazanova I. O.

Physical therapy of athletes with diaphysis shin bone fractures after intramedullary osteosynthesis (based on team sports games)

REVIEW

302 Karpenko Yu. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.

Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)

До уваги авторів!

З 1 липня 2020 року редакційною колегією журналу «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики» затверджено нові вимоги до статей, що надсилаються для публікації.

Ознайомитися з вимогами Ви можете на сайті – <http://pharmed.zsmu.edu.ua/about/submissions>



Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

A. S. Hotsulia^{*A-E}, Ye. H. Knysh^F

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

The combination of derivatives of 1,2,4-triazole and theophylline creates fertile soil for biologically active substances. The use of these heterocyclic systems allows the use of simple chemical modification methods and available reagents. This determines the relevance of the chosen direction of scientific research.

The aim of the work was to study synthesis methods and study the properties of heterocyclic systems containing theophylline and 1,2,4-triazole fragment in their structure, create a chemical variety that was interesting from a scientific point of view and was promising in the search for biologically active substances.

Materials and methods. Theophylline was used as the starting material. Using alkylation reactions, hydrazinolysis, interaction with a carbon disulfide followed by heterocyclization with an excess of hydrazine hydrate, 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline was obtained. The following stages of the chemical conversion included alkylation reactions with haloalkanes, the formation of azomethine compounds by reaction with aromatic aldehydes, and the reaction with aromatic carboxylic acid chlorides. The structure of the obtained compounds was confirmed by data of elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy and IR-spectrophotometry. The individuality of substances was established by using high performance liquid chromatography with diode-array and mass spectrometric detection.

Results. S-alkyl derivatives of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)-theophylline, Schiff bases and carboxamides were synthesized, their structure was proved, and physical properties were investigated.

The synthesized compounds have been subjected to the *in silico* molecular docking study against the kinases of anaplastic lymphoma by using the 2XP2 ligand, lanosterol 14- α -demethylase by using the 3LD6 ligand, cyclooxygenase-2 by using the ligand 4ZOL which were downloaded from the protein data bank (PDB).

Conclusions. Molecular docking has shown the ability of the synthesized compounds to influence the kinase activity of anaplastic lymphoma, cyclooxygenase-2 and lanosterol-14- α -demethylase.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

А. С. Гоцуля, Є. Г. Книш

Поєднання похідних 1,2,4-тріазолу й теофіліну створює підґрунтя для одержання біологічно активних речовин. Застосування цих гетероциклічних систем дає змогу використовувати нескладні методи хімічної модифікації та доступні реагенти. Це зумовлює актуальність обраного напрямку наукових пошуків.

Мета роботи – дослідження методів синтезу та вивчення властивостей гетероциклічних систем, що містять у своїй структурі теофілін і 1,2,4-тріазольний фрагмент, створюють цікаве з наукового погляду хімічне різноманіття та є перспективними в галузі пошуку біологічно активних субстанцій.

Матеріали та методи. Як вихідну речовину використали теофілін. За допомогою реакцій алкілування, гідразінолізу, взаємодією з карбон дисульфідом із наступною гетероциклізацією за участю надлишку гідразин гідрату отримали 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофілін. Наступні стадії хімічного перетворення включали реакції алкілування галогеналканами, утворення азометинових сполук шляхом взаємодії з ароматичними альдегідами та реакції взаємодії з хлорангідридами ароматичних карбонових кислот. Структура одержаних сполук підтверджена даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та ІЧ-спектрофотометрії. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з діодно-матричною та мас-спектрометричною детекцією.

Результати. Синтезували S-алкілпохідні 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну, основи Шиффа та карбоксаміди, довели їхню будову та дослідили фізичні властивості. Синтезовані сполуки піддали докінговим дослідженням *in silico* для визначення

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207019>

UDC 547.748.3'792'367.057.022.03

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207019](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207019)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 176–181

Key words: 1,2,4-triazole, theophylline, physical-chemical properties, molecular docking.

*E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Received: 10.03.2020 // Revised: 27.03.2020 // Accepted: 06.04.2020

можливого впливу на кіназу анапластичної лімфоми з використанням ліганда 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазу з використанням ліганда 3LD6, циклооксигеназу-2 з використанням ліганда 4Z0L, які отримали з Банку даних білків (PDB).

Висновки. Молекулярний докінг показав можливість синтезованих сполук впливати на активність кіназу анапластичної лімфоми, ланостерол 14- α -деметилази та циклооксигенази-2.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, теофілін, фізико-хімічні властивості, молекулярний докінг.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 176–181

Синтез, строение и свойства производных 7'-((4-амино-5-тио-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллина

А. С. Гоцуля, Е. Г. Кныш

Сочетание производных 1,2,4-триазола и теофиллина создает благодатную почву для получения биологически активных веществ. Применение этих гетероциклических систем позволяет использовать несложные методы химической модификации и доступные реагенты. Это обуславливает актуальность выбранного направления научных поисков.

Цель работы – исследование методов синтеза и изучение свойств гетероциклических систем, содержащих в своей структуре теофиллин и 1,2,4-триазольный фрагмент, создают интересное с научной точки зрения химическое разнообразие и являются перспективными в области поиска биологически активных субстанций.

Материалы и методы. Как исходное вещество использовали теофиллин. С помощью реакций алкилирования, гидразинолиза, взаимодействием с карбон дисульфидом с последующей гетероциклизацией с участием избытка гидразин гидрата получен 7'-((4-амино-5-тио-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллин. Следующие стадии химического превращения включали реакции алкилирования галогеналканами, образования азометиновых соединений путем взаимодействия с ароматическими альдегидами и реакции взаимодействия с хлорангидридами ароматических карбоновых кислот. Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа, ^1H ЯМР-спектроскопии и ИК-спектрофотометрии. Индивидуальность веществ установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричной и масс-спектрометрической детекцией.

Результаты. Синтезированы S-алкилпроизводные 7'-((4-амино-5-тио-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллина, основания Шиффа и карбоксамиды, доказано их строение и исследованы физические свойства. Синтезированные соединения подвергнуты докинговым исследованиям *in silico* для определения возможного влияния на киназу анапластической лимфомы с использованием лиганда 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазу с использованием лиганда 3LD6, циклооксигеназу-2 с использованием лиганда 4Z0L, которые получены из Банка данных белков (PDB).

Выводы. Молекулярный докиннг продемонстрировал возможность синтезированных соединений влиять на активность киназы анапластической лимфомы, ланостерол 14- α -деметилазы и циклооксигеназы-2.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, теофиллин, физико-химические свойства, молекулярный докиннг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 176–181

The combination of xanthine and 1,2,4-triazole fragments provides a promising direction in the search for biologically active substances. There are many examples to support this [7]. Thus, substances with analgesic, bronchodilatory and antituberculosis activity were found in this class of compounds.

Methods of combining these compounds involve the formation of a 1,2,4-triazole moiety using xanthine as the starting compound. The literature describes various approaches to the conditions of this transformation [7]. But determining the optimal conditions for this process remains relevant despite the advances in research in this direction.

Aim

The aim of our work was to search for promising compounds from the point of biological activity in a series of derivatives that combine heterocyclic fragments of theophylline and 1,2,4-triazole.

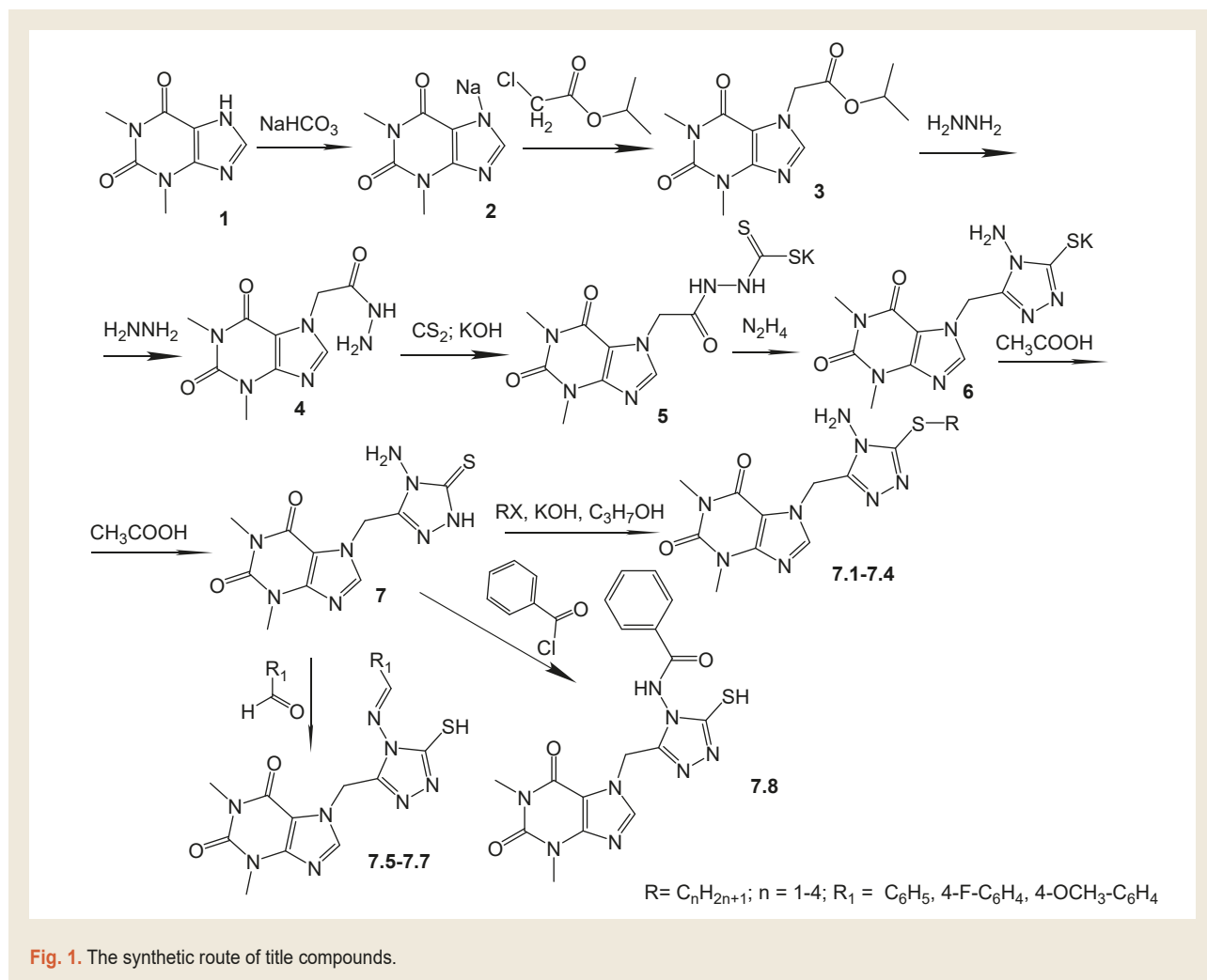
Materials and methods

The implementation of the experimental part of the work has been accompanied by the use of traditional methods of organic synthesis [2,4,8]. Melting points were determined

in open capillary tubes in a “MPA 100”. The elemental analysis (C, H, N) were performed through the “Elementar vario EL cube” analyzer. IR spectra (4000–400 cm^{-1}) were taken using “ALPHA FT-IR spectrometer”. ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe_4 as internal standard in $\text{DMSO}-d_6$ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the instrument “Agilent 1260 Infinity HPLC” equipped with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)).

Chemistry

In the primary stage, the synthesis of theophylline ester was performed using 2-chloroacetic acid, followed by hydrazinolysis and heterocyclization in excess of hydrazine. The formed thiols were used in the reactions of alkylation, synthesis of Schiff bases and carboxamides. The influence of the nature of the solvent and the duration of heating on the yield of the reaction products were investigated. Sodium salt, ester and hydrazide were prepared according to known methods [7]. Hydrazinolysis and subsequent heterocyclization carried out using traditional methods of organic synthesis. The resulting 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline



was used in *S*-alkylation and derivative reactions involving the amino group (Fig. 1).

7'-((4-Amino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (7). 1 g (0.02 mol) $N_2H_4 \cdot H_2O$ was added to a solution of 3.66 g (0.01 mol) of the potassium 2-(2-(theophylline-7-yl) acetyl)hydrazine-1-carbodithioate dissolved in 3 ml of water. The mixture was refluxed for 2 h, cooled, diluted with water and acidified with CH_3COOH . The product was crystallized from ethanol and isolated as a white solid.

Alkyl derivatives of 7'-((4-amino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (7.1–7.4). To dissolved in 30 ml of propan-1-ol mixture of 0.005 mol of the thiol (7) and an equivalent amount of NaOH add also an equivalent amount of halogenalkane (iodomethane, iodoethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane). Heat for 2 h, cooled, the precipitate is filtered, washed with water and crystallized from methanol.

7'-((4-Arylideneamino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (7.5–7.7). The corresponding aldehyde (0.005 mol) and 4 drops of H_2SO_4 concentrated were added to the compound 7 (0.005 mol) in 1,4-dioxane (50 ml). The reaction mixture was refluxed for 8 h and then diluted with 50 ml of H_2O . The product was crystallized from ethanol.

N-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-3-thioxo-1,2,4-triazole-4-yl)benzamide (7.8). Benzoyl chloride (0.005 mol) was added to a mixture of compound 7 (0.005 mol) and triethylamine (0.7 ml, 0.005 mol) in tetrahydrofuran (50 ml). The reaction mixture was stirred for 10 h. The product was crystallized from ethanol.

Molecular docking

Molecular docking was performed to obtain structural information on the interaction of the synthesized compounds and the corresponding biological structure [5]. The X-ray crystal structures of the corresponding biological targets from the protein database (PDB-ID) in complex with the standard ligand were previously downloaded: kinases of anaplastic lymphoma in the complex of crizotinib (2XP2), lanosterol 14- α -demethylase with ketoconazole (3LD6), cyclooxygenase-2 with diclofenac (4Z0L). The ligands (crizotinib, ketoconazole, diclofenac) were previously removed from the primary structures. Carried out the joining of different ligands to the protein using AUTODOCK. The conformations of the ligand were analyzed in terms of energy, hydrogen bonding and hydrophobic interaction between the ligand and

the receptor protein. A detailed analysis of the ligand-receptor interactions was performed and the final coordinates of the ligand and receptor were saved as pdb files. The binding energy (FEB) of all compounds was calculated.

Results

Optimal conditions were determined and 7'-((4-amino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)-methyl)theophylline was synthesized and its new derivatives. The alkylation reactions, synthesis of Schiff bases and carboxamides were carried out with the synthesized thiols (Fig. 1) [2,4]. The structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H NMR spectroscopy, chromatographic mass spectrometry and elemental analysis.

In obedience to the IR spectroscopic data of the compounds **7**, **7.5–7.8** the observation of C=S stretching bands at 1203–1217 cm⁻¹. Valence vibrations of bonds of C-H alkyl groups form bands in area 2935–2850 cm⁻¹. The synthesized compounds are also characterized by valence vibrations of the C=C bond of the aromatic rings at 1468–1453 cm⁻¹.

In the ¹H NMR spectra of compounds (**7.1–7.4**) protons of the S-alkyl fragments resonate in a strong field as a singlet, a triplet or a multiplet in area 3.17–0.97 ppm. Proton of the N=CH fragment forms a signal in the form of the singlet at 8.82–8.71 ppm. The signal in the spectrum of compound **7.8** at 8.09 ppm corresponds to the proton of the CONH fragment and resonates in the form of a singlet.

In the chromatographic mass spectra, individual peaks of the molecular ion and peaks of the fragment ions are recorded, which have a high intensity, which confirms the structure and identity of the compounds **7**, **7.1–7.8**.

7'-((4-Amino-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7**). Yield: 86 %, m. p. 243–245 °C; IR (cm⁻¹): 3437, 3282 (N-H); 2873 (C-H aliphatic); 1692, 1650 (C=O); 1539 (N-H), 1468, 1455 (C=C, C=N), 1217 (C=S); ¹H NMR, δ (ppm): 13.52 (s, 1H, N²-H, triazole), 8.01 (d, J = 10.6 Hz, 2H, NH₂), 7.93 (s, 1H, CH), 5.15 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.56 (s, 3H, N³-CH₃), 3.39 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₀H₁₂N₈O₂S: C, 38.96; H, 3.92; N, 36.34; S, 10.40. Found: C, 38.86; H, 3.93; N, 36.43; S, 10.37.

7'-((4-Amino-3-methylthio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.1**). Yield: 68 %, m. p. 214–216 °C; IR (cm⁻¹): 3312, 3183 (N-H); 2865 (C-H aliphatic); 1694, 1653 (C=O); 1472, 1455 (C=C, C=N). ¹H NMR, δ (ppm): 7.96 (s, 1H, C⁸H theophylline), 5.02 (s, 2H, N⁷-CH₂), 5.34 (s, 2H, NH₂), 3.54 (s, 3H, N³-CH₃), 3.45 (s, 3H, N¹-CH₃), 2.68 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd. for C₁₁H₁₄N₈O₂S: C, 40.99; H, 4.38; N, 34.76; S, 9.95. Found: C, 40.88; H, 4.37; N, 34.85; S, 9.98.

7'-((4-Amino-3-ethylthio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.2**). Yield: 81 %, m. p. 214–216 °C; IR (cm⁻¹): 3317, 3177 (N-H); 2865 (C-H aliphatic); 1697, 1648 (C=O); 1461, 1453 (C=C, C=N); ¹H NMR, δ (ppm): 7.98 (s, 1H, C⁸H theophylline), 5.27 (s, 2H, NH₂), 5.03 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.52 (s, 3H, N³-CH₃), 3.47 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.17 (m, 2H, S-CH₂-CH₃), 1.34 (t, J = 5.3 Hz, 3H, S-CH₂-CH₃). Anal. calcd. for C₁₂H₁₆N₈O₂S: C, 42.85; H, 4.79; N, 33.31; S, 9.53. Found: C, 42.97; H, 4.78; N, 33.39; S, 9.50.

7'-((4-Amino-3-propylthio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.3**). Yield: 73 %, m. p. 201–203 °C; IR (cm⁻¹): 3319, 3173 (N-H); 1699, 1646 (C=O); 1468, 1455 (C=C, C=N); ¹H NMR, δ (ppm): 7.99 (s, 1H, C⁸H theophylline), 5.35 (s, 2H, NH₂), 5.00 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.55 (s, 3H, N³-CH₃), 3.42 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.14 (t, J = 8.1 Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.77–1.74 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.06 (t, J = 5.4 Hz, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃). Anal. calcd. for C₁₃H₁₈N₈O₂S: C, 44.56; H, 5.18; N, 31.98; S, 9.15. Found: C, 44.67; H, 5.17; N, 31.98; S, 9.23.

7'-((4-Amino-3-butylthio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.4**). Yield: 69 %, m. p. 214–216 °C; IR (cm⁻¹): 3318, 3175 (N-H); 1711, 1638 (C=O); 1459, 1451 (C=C, C=N); ¹H NMR, δ (ppm): 8.01 (s, 1H, C⁸H theophylline), 5.39 (s, 2H, NH₂), 4.98 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.51 (s, 3H, N³-CH₃), 3.44 (s, 3H, N¹-CH₃), 3.11 (t, J = 8.3 Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.69 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43–1.39 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 0.97 (t, J = 5.3 Hz, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃). Anal. calcd. for C₁₄H₂₀N₈O₂S: C, 46.14; H, 5.53; N, 30.88; S, 8.80. Found: C, 46.03; H, 5.52; N, 30.82; S, 8.82.

7'-((4-(Benzylideneamino)-3-thio-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.5**). Yield: 79%, m. p. 224–226 °C; IR (cm⁻¹): 3097 (C-H Ar); 1683, 1646 (C=O); 1468, 1453 (C=C, C=N), 1208 (C=S), 685 (C-H Ar); ¹H NMR, δ (ppm): 13.54 (s, 1H, N²-H, triazole), 9.83 (s, 1H, SH), 8.71 (s, 1H, N=CH), 8.06 (s, 1H, C⁸H theophylline), 7.42 – 7.33 (m, 5H, C₆H₅), 5.11 (s, 2H, N⁷-CH₂), 4.65 (s, 2H, CH₂), 3.50 (s, 3H, N³-CH₃), 3.42 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₇H₁₆N₈O₂S: C, 51.51; H, 4.07; N, 28.27; S, 8.09. Found: C, 51.64; H, 4.06; N, 28.34; S, 8.07.

7'-((3-Thio-4-((4-methoxybenzylidene)amino)-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline (**7.6**). Yield: 71 %, m. p. 235–237 °C; IR (cm⁻¹): 3092 (C-H Ar); 1699, 1641 (C=O); 1595, 1474, 1453 (C=C, C=N), 1203 (C=S), 790 (C-H Ar); ¹H NMR, δ (ppm): 13.57 (s, 1H, N²-H, triazole), 8.82 (s, 1H, N=CH), 8.03 (s, 1H, C⁸H theophylline), 7.61 – 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2,6, C₆H₄OCH₃), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-3,5, C₆H₄OCH₃), 4.88 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.82 (s, 3H, C₆H₄OCH₃), 3.41 (s, 3H, N³-CH₃), 3.22 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₈H₁₈N₈O₃S: C, 50.70; H, 4.25; N, 26.28; S, 7.52. Found: C, 50.58; H, 4.26; N, 26.22; S, 7.54.

7'-((4-(4-Fluorobenzylideneamino)-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline (**7.7**). Yield: 68 %, m. p. 222–224 °C; IR (cm⁻¹): 3097 (C-H Ar); 1683, 1646 (C=O); 1591, 1468, 1453 (C=C, C=N), 1208 (C=S), 695 (C-H Ar); ¹H NMR, δ (ppm): 13.53 (s, 1H, N²-H, triazole), 8.75 (s, 1H, N=CH), 8.04 (s, 2H, C⁸H theophylline), 7.62 (t, 2H, H-2,6, C₆H₄F), 7.07 (t, 2H, H-3,5, C₆H₄F), 4.93 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.52 (s, 3H, N³-CH₃), 3.43 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₇H₁₅FN₈O₂S: C, 49.27; H, 3.65; N, 27.04; S, 7.74. Found: C, 49.41; H, 3.66; N, 26.96; S, 7.72.

N-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-3-thio-1,2,4-triazole-4-yl)benzamide (**7.8**). Yield: 63 %, m. p. 214–216 °C; IR (cm⁻¹): 3097 (C-H Ar); 1687, 1642 (C=O); 1465, 1448 (C=C, C=N), 1209 (C=S), 713, 689 (C-H Ar); ¹H NMR, δ (ppm): 13.56 (s, 1H, N²-H, triazole), 8.09 (s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, C⁸H theophylline), 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H-2,6, C₆H₅), 7.56

(t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4, C₆H₅), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3,5, C₆H₅), 5.01 (s, 2H, N⁷-CH₂), 3.41 (s, 3H, N³-CH₃), 3.22 (s, 3H, N¹-CH₃). Anal. calcd. for C₁₇H₁₆N₈O₃S: C, 49.51; H, 3.91; N, 27.17; S, 7.77. Found: C, 49.37; H, 3.92; N, 27.09; S, 7.79.

The methodology for rational drug development involves the use of molecular docking. Docking experiments of synthesized compounds (**7**, **7.1–7.8**) with the 2XP2 (ALK tyrosine kinase receptor) receptor revealed that compound **7.8** is the most active with a calculated binding energy of 8.1 kcal/mol (Table 1) [3,6,8–10].

Analysis of complexes of synthesized compounds with anaplastic lymphoma kinase showed the participation of the following amino acid residues: A: ASP 1203, A: ALA 1148, A: ARG 1253, A: VAL 1130, A: LEU 1122, A: LEU 1198, A: LEU 1256 (Fig. 2).

The next stage is reaching at the base of the specified disparity of synthesizing compounds to the site of the enzyme's link cyclooxygenase-2 (COX-2) (Table 2) [9]. Visualization of the interaction of the most active compound (**7**) with the center of COX-2 allowed to establish that it has a hydrogen bond with the amino acid residue D: TYR 3355, in addition, three pi-alkylhydrophobic interactions with D: LEU 3531, D: 3523, D: 3352.

Docking of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives and reference compound (ketoconazole) against the generated homology model for lanosterol-14 α -demethylase was carried out (Table 3) [9].

Analysis of the complex of the most active compound with lanosterol-14 α -demethylase showed interactions with the following amino acid residues: B: His 447, B: TYR 131, B: ILE 377, B: ILE 379, B: PRO 376, B: MET 487.

Table 1. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with anaplastic lymphoma kinase (2XP2)

N	*E _{min} ¹ kcal/mol	N	*E _{min} ¹ kcal/mol	N	*E _{min} ¹ kcal/mol
7	-6.8	7.3	-7,1	7.6	-8,0
7.1	-6,7	7.4	-7,8	7.7	-7,9
7.2	-7,0	7.5	-7,9	7.8	-8,1
Crizotinib	-9,4				

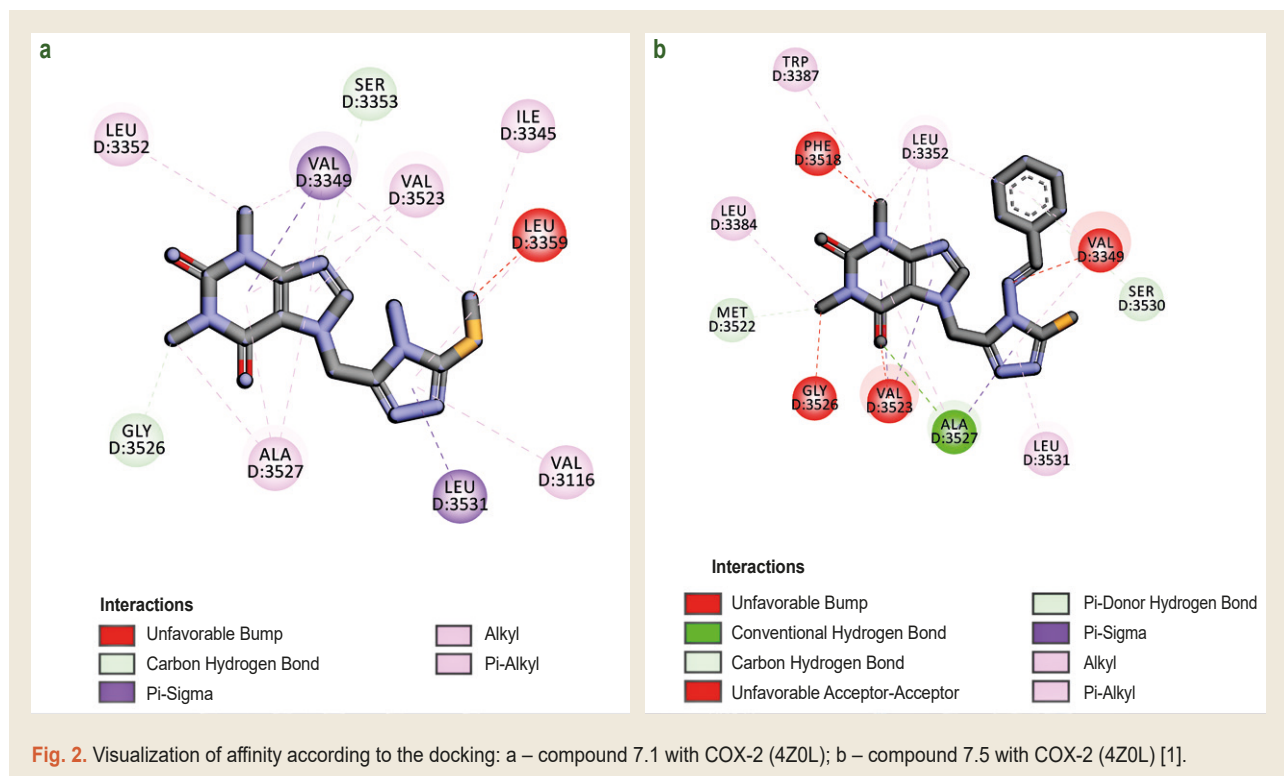
*E_{min}¹: The minimum energy of complex formation, kcal/mol.

Table 2. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with COX-2 (4Z0L)

N	E _{min} ¹ kcal/mol	N	E _{min} ¹ kcal/mol	N	E _{min} ¹ kcal/mol
7	-7,3	7.3	-3,6	7.6	-1,6
7.1	-5,1	7.4	-6,0	7.7	-2,7
7.2	-4,9	7.5	-2,3	7.8	-0,4
Diclofenac	-6,6				

Table 3. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with lanosterol-14 α -demethylase (3LD6)

N	E _{min} ¹ kcal/mol	N	E _{min} ¹ kcal/mol	N	E _{min} ¹ kcal/mol
7	-7.4	7.3	-8.5	7.6	-9.8
7.1	-7.5	7.4	-8.7	7.7	-9.5
7.2	-8.0	7.5	-9.4	7.8	-9.6
Ketoconazole	-10.1				



Discussion

The results of molecular docking using three classes of substances demonstrate the different nature of the interactions of synthesized substances with amino acid residues anaplastic lymphoma kinase (2XP2), COX-2 (4Z0L) and lanosterol-14 α -demethylase (3LD6).

Amino acid modification of the starting molecule led to an increase in the number of hydrogen chemical bonds and hydrophobic interactions with anaplastic lymphoma kinase (2XP2) and lanosterol-14 α -demethylase (3LD6).

The appearance of an alkyl substituent for Sulfur of synthesized substances may be justified in planning further studies related to the search for inhibitors COX-2.

Conclusions

1. An universal method for the preparation of *S*-alkyl derivatives of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline was developed. It was found that the highest yield of the products of this chemical transformation was observed in propan-1-ol medium and heated for two hours.

2. The synthesis was substantiated and the peculiarities of the formation of reactions were established of the Schiff bases and carboxamides based on 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline. The most suitable solvent for synthesis of the Schiff bases was 1,4-dioxane, for carboxamides – tetrahydrofuran.

3. The structure and individuality of the synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, IR and LC-MS spectra, elemental analysis.

4. The prospect of studying the antifungal activity of the synthesized compounds based on the use of molecular docking has been shown.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand classes of compounds to identify promising biologically active compounds among them.

Funding

The research is carried out within the RDW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physical-chemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective action" State registration number 0118U007143 (2018–2022).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Hotsulia A. S., PhD, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. H., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287* [Software]. <http://www.3dsbiovia.com/>
- [2] Boraie, A. T. A., El Ashry, E. S. H., & Duerkop, A. (2016). Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0165-0>
- [3] ChemAxon. (2015). *MarvinSketch, Version 6.3.0*. [Software]. <http://www.chemaxon.com>
- [4] El-Shaieb, K. M., Mohamed, A. H., & Abdel-latif, F. F. (2019). Investigation of the reactivity of 4-amino-5-hydrazineyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol towards some selected carbonyl compounds: synthesis of novel triazolotriazine-, triazolotetrazine-, and triazolophthalazine derivatives. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 74(11-12), 847-855. <https://doi.org/10.1515/znb-2019-0140>
- [5] Backer, M. M. E., McSweeney, S., Lindley, P. F., & Hough, E. (2004). Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase. *Acta Crystallographica Section D-Structural Biology*, 60, 1555-1561. <https://doi.org/10.1107/s0907444904015628>
- [6] Kaur, R., Dwivedi, A. R., Kumar, B., Kumar, V. Recent (2016). Developments on 1,2,4-triazole nucleus in anticancer compounds. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(4), 465-489. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150819121106>
- [7] Gotsulya, A. S., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., Knyazevich, P. S. (2015). Synthesis and physical-chemical research of 7'-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline carbonyl derivatives. *Zaporozhye Medical Journal*, (3), 103-107. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.3.44510>
- [8] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Abbas Bukhari, S. N., Abdelazeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.024>
- [9] Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). *Protein Data Bank (PDB)* [Database]. <http://www.pdb.org>
- [10] Filimonov, D. A., Druzhirovskiy, D. S., Lagunin, A. A., Gloriovova, T. A., Rudik, A. V., Dmitriev, A. V., Pogodin P. V., & Poroikov, V. V. (2018). Komp'yuternoe prognozirovanie spektrov biologicheskoi aktivnosti khimicheskikh soedinenii: vozmozhnosti i ogranicheniya [Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations]. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 1(1), e00004. [in Russian]. <https://doi.org/10.18097/bmcr00004>