



**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.*

*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.

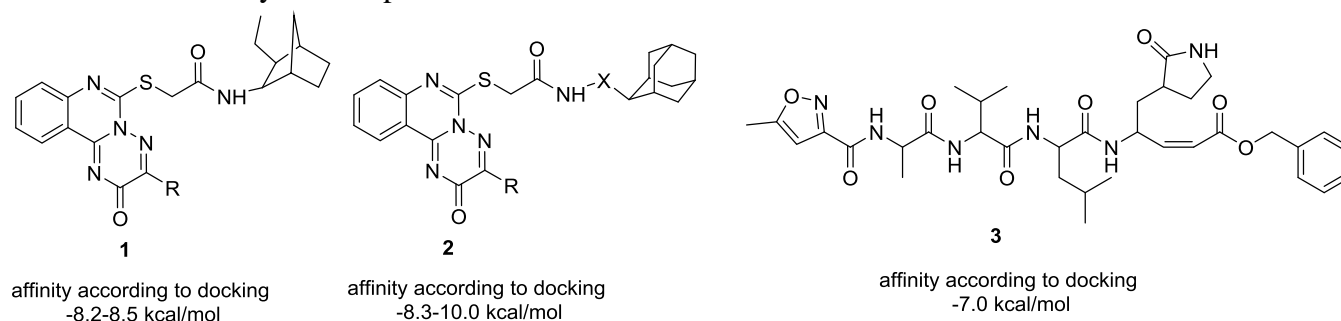


Fig. 1. Structures of docked compounds to the COVID-19 main protease.

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-

tolyl moiety and A:GLU166, the distance of with was 4.96 Å. Besides two hydrophobic interactions of Pi-alkyl type were observed with A:MET49 amino acid residue (4.43 Å and 5.16 Å correspondently).

In case of visualization of interactions between the peptide-like inhibitor **3** with the active center of COVID-19 main protease, a significant number of interactions were traced, as shown in figure 2. It is interesting that, this inhibitor has interactions with the same amino acid residues, namely conventional hydrogen bond with A:GLU166 with the distance of 2.98 Å and hydrophobic interactions of alkyl type with A:MET49 with the distance of 4.73 Å. Besides hydrogen bonds could be found with: A:GLY143, A:THR190, A:GLN189, A:PHE140, A:HIS163, HIS164 and A:HIS172 and hydrophobic interactions with: A:LEU141, A:MET165, A:LEU167, A:HIS41, A:PRO168 and A:ALA191. However, it should be noted that the affinity of this inhibitor according to docking in most cases was inferior to the affinity of the tested triazino-quinazolines, which coincides with the results of *in vivo* studies on SARS-CoV of Virus Strain cell line Vero 76 [4]. Such preliminary tests showed that EC<sub>50</sub>, µg/ml of compounds **1** was 2.8-23 and 13-28 for compounds **2** and SI<sub>50</sub> of compounds **1** was 0-11 and 0-2.2 for compounds **2**.

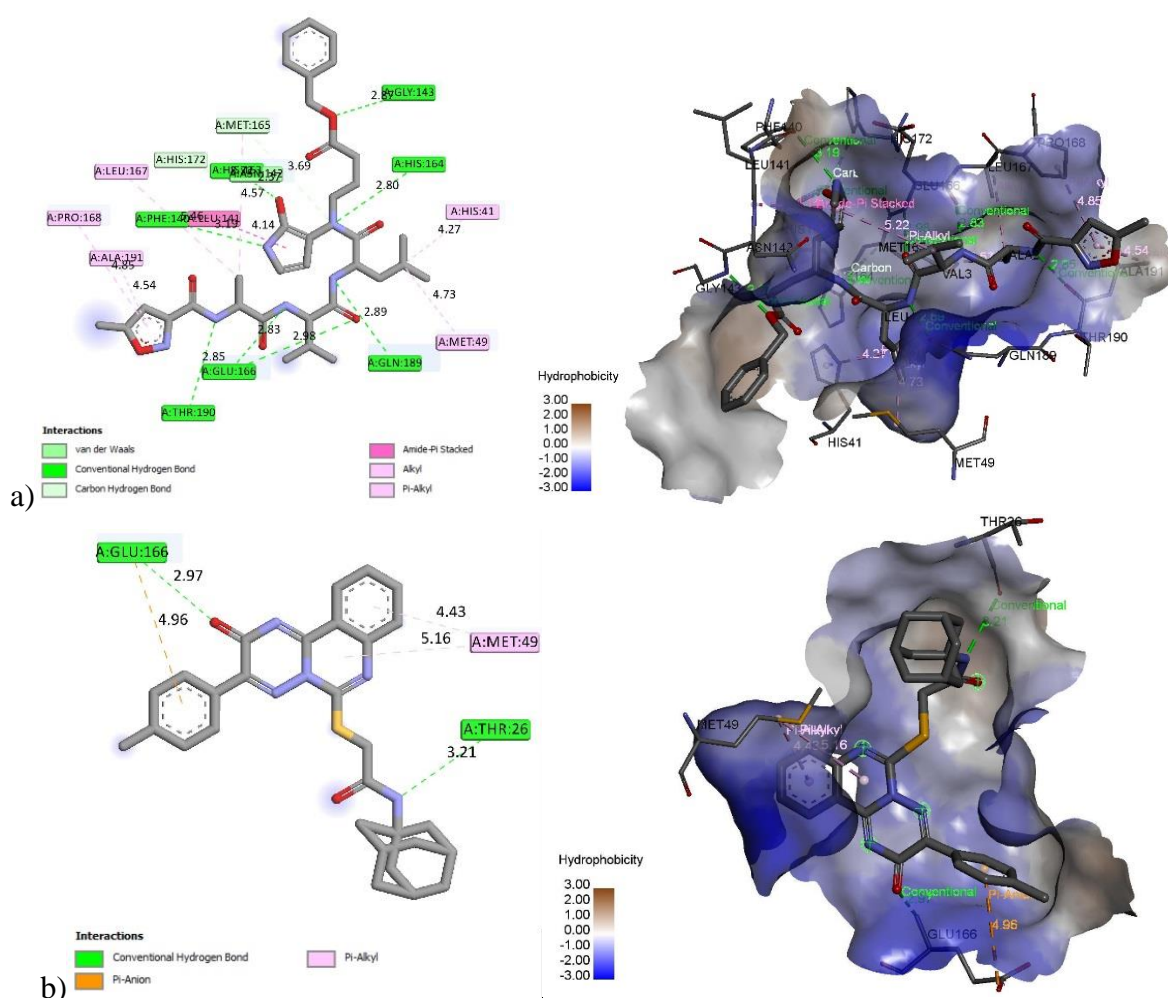


Fig 2 Visualization of affinity according to the docking a) original peptide-like inhibitor with COVID-19 in 2d and 3d; c) compound MTB-26 with COVID-19 in 2d and 3d.

As a result of conducted docking it could be stated that *N*-cycloalkyl-(cycloalkaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides have high affinity towards COVID-19. The research is ongoing.

#### References:

1. 6-Thio-substituted-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones with the dialkylaminoethyl moiety – a new class of antiviral agents O.Yu. Voskoboynik, G.G. Berest, I.S. Nosulenko, L.M. Antypenko, O.V. Krivoschey, V.M. Shvets, S.I. Kovalenko // News of pharmacy. – 2016. – Vol. 2, Iss. (86), – P. 54-58.

2. Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Accessed March 11, 2020).

3. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading O. Trott, A.J. Olson. // J. Comput. Chem. – 2010. – Vol. 31, – P. 455-461.

4. 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они: синтез, функціоналізація, фізико-хімічні та біологічні властивості: дис. канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Берест Галина Григорівна; Запоріж. держ. мед. ун-т. - Запоріжжя, 2012.

## QSAR АНАЛІЗ ПОХІДНИХ N<sup>3</sup> ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 3Н-ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИОКСИДАНТНИХ ЗАСОБІВ

Кленіна О.В., Огурцов В.В., Чабан Т.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

У розробці нових методів синтезу гетероциклічних сполук із заданими властивостями, особливо біологічно активних речовин, постійно зростаюче значення мають дослідження і виявлення зв'язку "структура-активність" або "структура-властивість", а також розвиток методологій комп'ютерного молекулярного моделювання.

Для встановлення об'єктивних характеристик кореляції "структура – антиоксидантна активність" з метою створення теоретичної платформи для спрямованого синтезу потенційних "лікоподібних" молекул проведено QSAR аналіз з використанням результатів фармакологічного *in vitro* скринінгу антиоксидантної активності 32 раніше синтезованих N<sup>3</sup> заміщених похідних 3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону. Загальні структури N<sup>3</sup> заміщених похідних 3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та хімічна будова замісників R наведено на рис. 1.

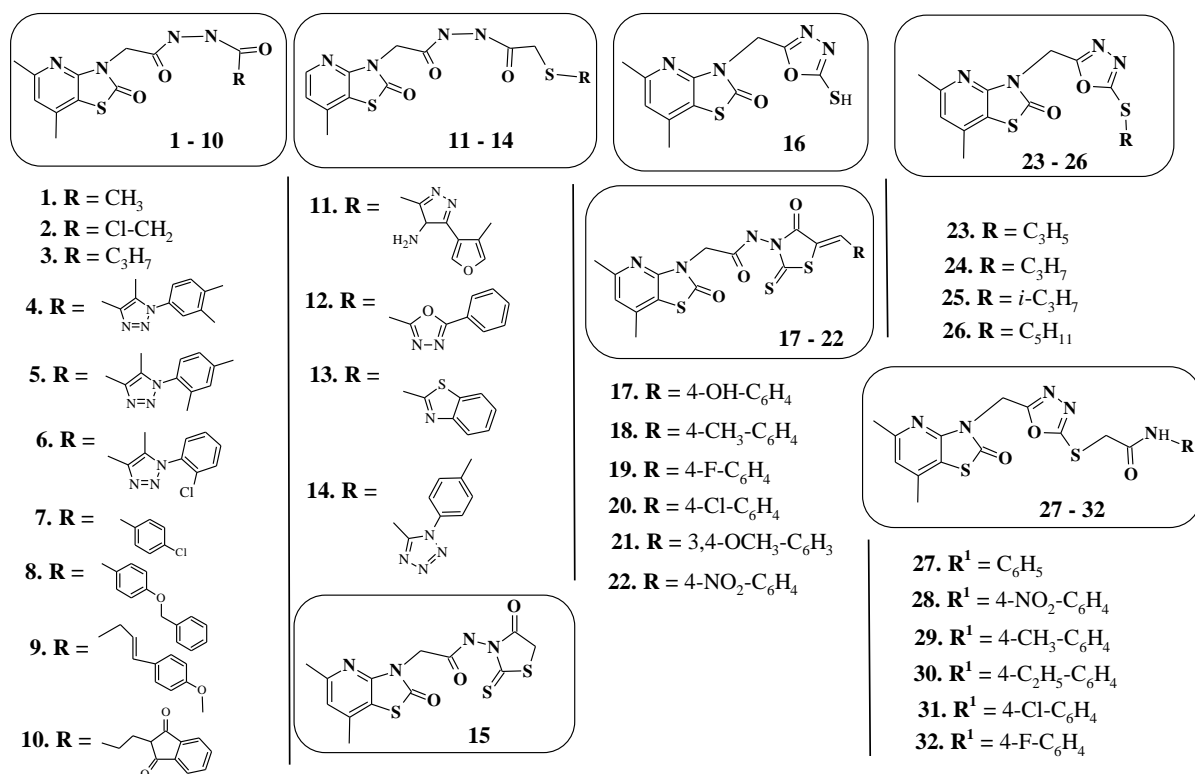


Рис. 1. Загальні структури N<sup>3</sup> заміщених похідних 3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та хімічна будова замісників R

За результатами аналізу було одержано ряд трьохпараметричних моделей, що характеризуються якісними статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю.