

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**



**НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС І ОПТИМІЗАЦІЯ**  
**ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СТВОРЕННЯ**  
**ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

**МАТЕРІАЛИ ІХ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ**  
**З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ**

**22-23 вересня 2022 року**

**Тернопіль**  
**ТНМУ**  
**«Укрмедкнига»**  
**2022**

**Редакційна колегія:**

проф. Корда М.М., проф. Грошовий Т.А., проф. Фіра Л.С.,  
доц. Вронська Л.В., доц. Демчук М.Б., доц. Покотило О.О.,  
ст.викл. Стечишин І.П., асист. Павлюк Б.В., асист. Дуб А.І.

Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2022. – 245 с.

*Усі матеріали збірника подаються в авторській редакції.  
Відповідальність за представлені результати досліджень несуть автори тез.*

ускладнювати перебіг хвороби. Необхідно відмітити, що ліків, які мають виражену антигіпоксичну дію та мінімальну кількість побічних ефектів, небагато. Виходячи із вищенаведеного, проблема пошуку антигіпоксиків є актуальною та перспективною.

**Метою** даної роботи є пошук перспективних антигіпоксичних засобів серед 8-гідразинопохідних 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину.

**Матеріали і методи.** Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform. Вивчення антигіпоксичної активності проводили в умовах гострої нормобаричної гіпоксії. Синтезовані сполуки вводили в дозі 1/20 ЛД<sub>50</sub>. В якості еталону порівняння використовували мексідол в дозі 10 мг/кг.

**Результати.** Нагріванням вихідного 8-бромоксантину з надлишком гідразин гідрату в середовищі водного діоксану отримано 8-гідразино-7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантин, короткотривале нагрівання якого з карбонільними сполуками веде до утворення відповідних похідних. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Віртуальний скринінг показав, що синтезовані сполуки є мало- або помірнотоксичними. Серед отриманих речовин за показниками антигіпоксичної активності виявлені сполуки, які не поступаються, а в деяких випадках активніші за еталон порівняння (132,2-169,8%).

**Висновки.** Синтезовані неописані раніше в літературі 8-гідразинопохідні 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину та вивчені їх спектральні характеристики. Проведені дослідження *in silico* показали, що синтезовані сполуки відносяться до мало- або помірнотоксичних. Отримані дані антигіпоксичної активності синтезованих 8-гідразинопохідних 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метилксантину.

### 9-R-3-(METHYLTHIO)PYRAZOLO [1,5-d][1,2,4]TRIAZOLO [3,4-f] [1,2,4] TRIAZINE AND ITS DERIVATIVES: SYNTHESIS AND PROPERTIES

S. O. Fedotov, A. S. Gotsulya

Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine

[serjioolegovich@gmail.com](mailto:serjioolegovich@gmail.com)

**Introduction.** The actual direction of chemistry of heterocyclic compounds remains the detection of biological activity among alkyl-, aryl - and heteryl derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol, which are widely used in medicine, pharmacy and other spheres of human life.

**The aim of the work** is to create a promising series of compounds based on the condensed 9-R-3-(methylthio)pyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazine system, followed by a study of the properties of the obtained substances.

**Materials and methods.** At the first stage of work, the structure of 4-amino-5-(3-methylpyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol was reproduced. For this purpose, acetone, sodium methylate and diethyloxalate were used as starting materials. This chemical interaction made it possible to obtain 2,4-dioxopentanoate. The synthesized diketoester was used in the hydrazinolysis reaction. As a result, 5-methylpyrazole-3-carbohydrazide was isolated. Further chemical transformation of the intermediate involved its participation in the nucleophilic addition reaction of carbon disulfide in an alkaline-alcohol medium. As a result of this interaction, xanthogenate was isolated, which was used in the subsequent process of alkaline heterocyclicization. This transformation made it possible to obtain the target 4-amino-5-(3-methylpyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. The synthesized initial thiol was later used to establish optimal conditions for the course of S-alkylation reactions in order to obtain a number of compounds that are promising for further chemical transformation. The last stage of the synthetic part of the work was related to the study of the behavior of synthesized alkyl derivatives of the studied heterocyclic polysystem with an excess of triethyl formate.

The structure of the obtained compounds was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, IR spectrophotometry, and elemental analysis. The identity was confirmed by chromat-mass spectrometry. Preliminary prediction of acute toxicity parameters and biological activity parameters was performed using the GUSAR Online® and PASS Online® services, respectively.

In order to justify the further choice of the direction of subsequent research, docking studies were conducted. The choice of the biomisheni model was determined by the nature of pharmacophore fragments in the structure of synthesized compounds and literature data. Thus, for the purpose of qualitative and quantitative assessment of the interaction process with the active center of the enzyme, models of cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2, 5-lipoxygenase, lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase and receptor tyrosine kinase were selected. The identified targets were loaded from the PDB bank. The studies were compared with data obtained for diclofenac, celecoxib, fluconazole, and crizotinib. The study was conducted in stages and included: ligand preparation ( MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8, AutoDockTools-1.5.6); enzyme preparation (Discovery Studio 4.0, AutoDockTools-1.5.6); docking (Vina, Discovery Studio 4.0).

**Results.** A number of synthetic derivatives of 9-R-3-(methylthio)pyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,2,4]triazine have been developed, for which acute toxicity and possible types of biological activity are predicted *in silico*, which makes it possible to identify a priority research area in the future. Thanks to the results of molecular docking, further investigation of antifungal activity is the most promising.

**Conclusions.** 12 compounds in a number of derivatives of 9-R-3-(methylthio)pyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,2,4]triazine were synthesized, for which spectral characteristics were studied, some physico-chemical constants were established, and the structure was proved. Previously, using *in silico* modeling, it is assumed that the obtained substances belong to the class of low-toxic ones. The prospects for searching among the synthesized structures of substances with antifungal activity are established

## USE OF IN VITRO METHODOLOGY AND SEARCH OF ANTIOXIDANTS AMONG S-PTERIDIN DERIVATIVES

N.V. Groma<sup>1</sup>, I.S. Nosulenko<sup>2</sup>, G.G. Berest<sup>2</sup>, V.M. Shvets<sup>2</sup>, S.I. Kovalenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia National University, Ukraine

<sup>2</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

[groma.natalia@ukr.net](mailto:groma.natalia@ukr.net)

**Introduction.** Stress is one of the most common etiological factors of various diseases (pathologies of the central nervous system, lungs, cardiovascular system, diseases, etc.) [1-3]. The realization of the damaging effect of stress is associated with the stimulation of free radical processes in cells. Free radical oxidation is an important and multifaceted biochemical process of transformation of lipids, nucleic acids, proteins, etc. under the influence of free radicals, and lipid peroxidation (LPO) is one of its consequences [4-6]. Due to this, a promising direction in the development of effective approaches to the treatment and prevention of diseases caused by the etiological factor, which is stress, is the search for compounds with pronounced antioxidant activity [7]. Considering the above, a group of new pteridines, which are biologically active compounds of natural (luminophores, folic acid, etc.) and synthetic origin [8], was chosen as the object of research.

**The aim of the work.** The aim of the work is the search and selection of effective antioxidants in a number of new substituted pteridines for further research on various experimental pathologies.

**Materials and methods.** We used the activity/toxicity prediction (GUSAR) [9] to select compounds for antioxidant activity studies. Studies of antiradical (APA) and antioxidant (AOA) activity were carried out by *in vitro* methods on the following models: a model based on inhibition