

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

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

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

27–28 вересня 2018 року

Тернопіль
ТДМУ
«Укрмедкнига»
2018

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



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

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

27 - 28 вересня 2018 р.

Тернопіль
ТДМУ
«Укрмедкнига»
2018

Редакційна колегія: проф. Кліщ І.М., проф. Грошовий Т.А., проф. Марчишин С.М., проф. Фіра Л.С., доц. Вронська Л.В., доц. Демчук М.Б., доц. Чубка М.Б., ас. Дуб А.І., асп. Вонс Б.В.

Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2018. – 336 с.

РОЗДІЛ 7

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

NOVEL ACYL THIOUREA DERIVATIVES: ANTIFUNGAL ACTIVITY, DRUG-LIKE SCREENING AND MOLECULAR DOCKING

Oleksii Antypenko¹, Lyudmyla Antypenko¹, Fatuma Meyer¹,
Olena Kholodnyak², Tereza Jirásková¹, Anastasiia Troianova¹,
Vladlena Buhaiova¹, Surui Cao¹, Zhanar Sadykova¹,
Sergiy Kovalenko², Leif-Alexander Garbe¹, Karl G. Steffens¹

¹Neubrandenburg University, Faculty of Agriculture and Food Science,
Neubrandenburg, Germany

²Zaporizhzhya State Medical University, Organic and Bioorganic
Chemistry Department, Zaporizhzhya, Ukraine

Low toxicity and environmental friendliness are further mandatory properties making substances with antifungal activity ready for commercialization. Therefore, the search for novel, potent biologically active compounds is an ongoing need to cope with challenges caused by the emergence of new resistant fungi. In this context derivatives based on thiourea core warrant special scrutiny, since some of them are already described having antifungal activity.

Analysis of the *in silico* molecular docking analysis was used as a tool to predicted affinity scores of hymexazol and acyl thioureas **1-9** to common antifungal targets. The 14 α -demethylase (CYP51) and N-myristoyltransferase (NMT) are found to be possible target enzymes for lead-compounds **3** and **5** according to their best affinity scores (-7.8 to -8.2). The visualization obtained by molecular docking results indicates (Figure 1) that substance **3** binds to CYP51 due to the presence of a hydrogen bond between sulfur and MET A:508 (3.72 Å), π -alkyl bonds of cyclopropyl fragment with TYR A:132 and A:118 (4.97 and 3.58 Å) and two unfavorable positive-positive repulsion of the phenyl ring and HEM-nitrogen A:601 (3.98 and 4.78 Å). Additionally, substance

3 also interacts with GLY A:307 and LEU A:376 of target due to van der Waals attraction.

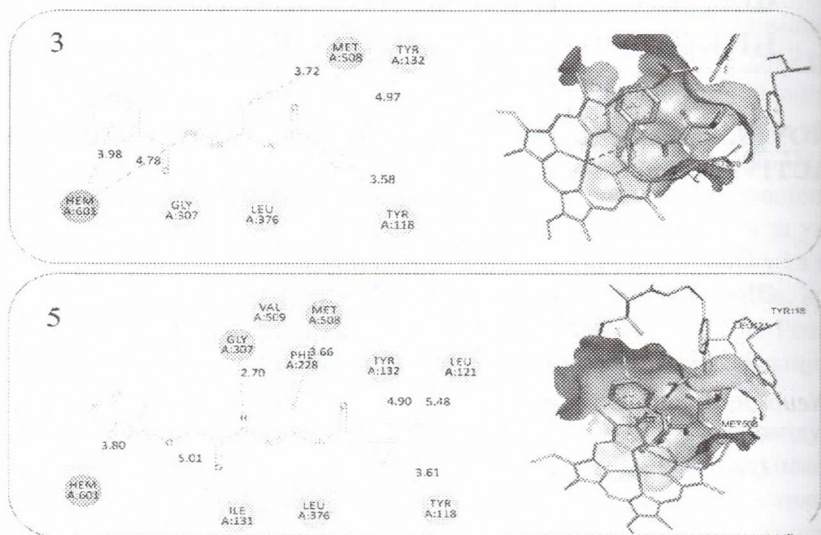


Figure 1. Visual representation (2D and 3D) of the lead-compounds **3** and **5** showing bonds formation and position in the active site of 14 α -demethylase (5TZ1). Red – unfavorable positive-positive interaction, pale green – van der Waals interaction, green – classical conventional hydrogen bond, violet – hydrophobic π - σ bond, pink – hydrophobic alkyl and π -alkyl bonds.

The binding of substance **5** is similar to substance **3** with some additional aspects: a further hydrogen bond is predicted between protonated nitrogen and GLY A:307 (2.70 Å). Besides a third hydrophobic π -alkyl bond is found between cyclopropyl and LEU A:121 (5.48 Å). Also the same type of bond is demonstrated for phenyl ring with ILE A:131 (5.01 Å) in parallel to π -sigma one with HEM A:601 (3.80 Å). Also van der Waals interactions with VAL A:509, PHE A:228 and LEU A:376 are shown.

Antifungal activity and toxicity profile of novel acyl thioureas is going to be estimated further.