



Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України

**Матеріали X науково-практичної
конференції з міжнародною участю**

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

**присвячена пам'яті завідувача кафедри
управління та економіки фармації з
технологією ліків, доктора
фармацевтичних наук, професора
Тараса Андрійовича Грошового**

17-18 жовтня 2024 року

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ S-алкілпохідних 5-(3-(ІНДОЛ-3-ІЛ)ПРОПІЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ

Федотов С., Гоцуля А.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
м. Запоріжжя, Україна
andrey.goculya@gmail.com

Актуальність. Гетероциклічні сполуки є відомим джерелом одержання біологічно активних сполук з широким спектром корисних властивостей. Важливе місце серед таких сполук займають похідні 1,2,4-триазолу та індолу, на основі яких було створено ряд відомих лікарських засобів. Зазначений факт обґрунтовує актуальність та перспективність досліджень, які пов'язані з похідними даних гетерильних сполук.

Метою роботи була предиктивна *in silico* оцінка фармакологічного профілю та визначення оптимальних умов синтезу 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіолу та його S-алкілпохідних.

Матеріали та методи. За допомогою доступної он-лайн платформи T.E.S.T. були встановлені показники, які дозволяють попередньо оцінити токсичність та нешкідливість сполук (LD₅₀ (щури, пероральне введення), LC₅₀ (*Daphnia magna*), LC₅₀ (*Pimephales promelas*)). Актуальний рівень фармакологічних властивостей був встановлений за допомогою предиктивного визначення фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів, з обов'язковою оцінкою відповідності критеріям лікоподібності, що було виконано за допомогою ресурсу SwissADME. Сформовані дані були доповнені дослідженнями методом молекулярного докінгу. Враховуючі наявні наукові дані щодо властивостей похідних 1,2,4-триазолу та індолу, було обрано ряд модельних ензимів з PDB-ресурсу, а саме: циклооксигеназа-1 та 2, цитохром с-пероксидаза, кіназа анапластичної лімфоми, пептидна деформілаза, а також ланостерол 14 α -деметилази. Підготовка ферменту та ліганду передбачала використання програм MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8, AutoDock Tools-1.5.6, Discovery Studio 4.0. Безпосередньо молекулярний докінг було відтворено за допомогою пакету програм Vina та Discovery Studio 4.0. Для дослідження також використовували: Open Babel 3.1.1, MGL Tools-1.5.6, BIOVIA, а також AUTOGRIID.

Синтетична частина роботи була пов'язана з перетворенням індол-3-бутанової кислоти, яка виконувала роль стартового агенту. Постадійне перетворення передбачало одержання естеру даної кислоти, подальший гідразіноліз, взаємодію з 2-метоксифенілізотіоціанатом, внутрішньомолекулярну гетероциклізацію та подальше алкілування галогеналканами за меркаптогрупою. Будова синтезованих сполук була доведена елементним аналізом, ¹H ЯМР спектроскопією, а їх індивідуальність – хромато-мас-спектрометрією.

Результати. Одержані *in silico* методами фармакологічні показники 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіолу та його S-алкілпохідних надають можливість охарактеризувати досліджені речовини як малотоксичні сполуки з помірним ризиком проявлення мутагенних властивостей. ADME-аналіз особливостей будови досліджуваних молекул, гідрофільно-ліпофільних властивостей, окремих фармакокінетичних параметрів та показників дозволив позитивно оцінити загальний фармакологічний профіль досліджуваного ряду сполук. Реалізація гнучкого молекулярного докінгу до обраних ензимів демонструє найбільшу кількість хімічних зв'язків з активним центром ланостерол 14 α -деметилази. Додатково зазначені результати посилюються одержаними значеннями мінімальної енергії комплексоутворення, які додатково свідчать на користь потенціальної протигрибкової активності, особливо у сполук з гептильним та октильним замісниками. Для подальшого підтвердження одержаних результатів були опрацьовані методи синтезу цільового ряду сполук, що дозволило з високими виходами одержати продукти хімічного перетворення.

Висновки. Синтезовані та досліджені з залученням *in silico* методів S-алкілпохідні 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіолу є перспективним джерелом для створення біологічно активної субстанції. S-гептил- та октилпохідні зазначеного тіолу можуть бути рекомендовані для подальшого дослідження методами *in vitro* та *in silico*.

FROM DESIGN TO DRUG-LIKENESS OF NOVEL PACLOBUTRAZOL-DERIVED COMPOUNDS

Antypenko L.¹, Arisawa M.²

¹Scientific freelance,
Zaporizhzhia, Ukraine

²Department of Biosciences and Biotechnologies,
Graduate School of Bioresources and Bioenvironment Sciences,
Kyushu University, Fukuoka, Japan
antypenkol@gmail.com

Introduction. By developing and synthesizing new compounds, we aim to increase the efficiency and selectivity of known bioactive substances. Thus, improving their efficacy and minimizing unwanted side effects, balancing biological activity, environmental safety and commercial viability with modern computational methods.

The aim of the work. Identify structurally similar antifungal compounds; detail the synthetic schemes used to derive paclobutrazol analogs; predict environmental and toxicological profiles; analyze the potential biological activities and therapeutic targets; evaluate binding affinities to specific protein targets; visualize the binding mode of the lead to a promising target; assess pharmacokinetic properties relevant for drug development; estimate the drug-likeness of the lead compound.

Materials and Methods. The 26 compounds were synthesized and characterized by IR, LCMS-IT-TOF, HRMS (EI), ¹H and ¹³C NMR spectra; and by computational analysis: environmental and human toxicity (CropCSM) [1]; GPCR affinity predictions (pdCSM-GPCR) [2]; activity probability (MolPredictX) [3]; molecular docking (CB-Dock2) [4]; ADME properties and drug-likeness analysis (pkCSM [5], CropCSM [1]). The corresponding data are given in the Figures of Poster presentation.

Results. The provided set of Figures presents a comprehensive analysis of a series of paclobutrazol-derived compounds, exploring their structural similarities, predicted toxicities, activities, and pharmacokinetic properties. Figure 1 introduces the chemical structures of paclobutrazol and related antifungal agents, setting the stage for the investigation of structural analogs. Figure 2 outlines the synthetic schemes employed to obtain the studied compounds. Figures 3-5 delve into the predicted environmental and human toxicities, as well as the potential biological activities of the compounds, such as G protein-coupled receptors (GPCRs), fungal, parasitic and viral infections. Figures 6 focus on the compounds' predicted interactions with *C. albicans* specific protein targets, due to Figure 5 results, such as sterol 14-alpha demethylase, a crucial enzyme in the biosynthesis of ergosterol, which is an essential component of fungal cell membranes. Figure 7 highlights confirmation of the high-affinity binding of a lead compound **26** to predicted GPCRs protein targets from Figure 4. And Figure 8 offers a 3D visual representation of its binding interactions with one of those promising proteins, namely, calcitonin gene-related peptide 1 receptor, involved in the regulation of various physiological processes, including pain signaling, vasodilation, and neurogenic inflammation. Figures 9 and 10 evaluate the pharmacokinetic properties and drug-likeness of the synthesized compounds, including water solubility, permeability, and molecular descriptors, which are crucial for successful drug development.

Typlynska K., Kondratova Y., Horyn M., Logoyda L.

ULTRA-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY–MASS SPECTROMETRY METHODS FOR THE DETERMINATION OF THE RESIDUAL QUANTITIES OF RAMIPRIL AND HYDROCHLOROTHIAZIDE FOR CONTROLLING THE CLEANING OF EQUIPMENT

114

РОЗДІЛ 7. ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПОШУКУ І СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК)

Іванченко Д., Крісанова Н.

ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД 7-АРИЛ-8-ЛІДЕНГІДРАЗІНОКСАНТИНІВ

116

Іванченко Д., Рудько Н.

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-П-ХЛОРОБЕНЗИЛ-8-БРОМО-7-ЕТИЛ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

117

Коробко Д.

ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ МОЛЕКУЛИ ТЕОФІЛІНУ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК СТВОРЕННЯ ОРИГІНАЛЬНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

118

Федотов С., Гоцуля А.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ S-алкілпохідних 5-(3-(ІНДОЛ-3-ІЛ)ПРОПІЛ)- 4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІОЛУ

119

Antypenko L., Arisawa M.

FROM DESIGN TO DRUG-LIKENESS OF NOVEL PACLOBUTRAZOL-DERIVED COMPOUNDS

120

Antypenko L., Hrytsak O., Shabelnyk K.

DRUG-LIKENESS OF NOVEL HETARYL/CYCLOALKYL/SPIRO [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINE CARBOXYLIC ACIDS' SALTS

121

Fedotov S., Gotsulya A.

MOLECULAR DOCKING N-((5-PHANYL-6,11-DIHYDRO-5H-[1,2,4]TRIAZOLO[1',5':1,6]PYRIDO[3,4-B]INDOL-2-YL)-METHYL)-R-AMIDE AND EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL PROPERTIES

123

Klenina O., Chaban T.

CURRENT TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF POTENTIAL ANTIMICROBIAL DRUG CANDIDATES AMONG CONDENSED THIAZOLO[4,5-b]PYRIDINE DERIVATIVES

124

Klenina O.

MOLECULAR DOCKING STUDIES OF 3H-THIAZOLO[4,5-b]PYRIDINE-2-ONE DERIVATIVES AS POTENTIAL COX-1/2 INHIBITORS

125

РОЗДІЛ 8. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Барчук О., Студинська-Срока Е., Целецька-Пьонтек Ю., Максимович Н., Заліська О.

ВИВЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ВОДНО-СПИРТОВОГО ЕКСТРАКТУ GALEGA OFFICINALIS L. У ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

127