

# PHARMACEUTICAL SCIENCES

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ АМІДІВ 2-(5-МЕТИЛ-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ЕТАНОВОЇ КИСЛОТИ

**Трофімова Тетяна Сергіївна**

к. мед. н., доцент

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,  
м. Київ, Україна

**Гоцуля Андрій Сергійович**

д. фарм. н., доцент

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
м. Запоріжжя, Україна

**Вступ.** Система 1,2,4-триазолу вже довела наявність значного потенціалу у створенні нових та практично затребуваних лікарських засобів. У цьому контексті необхідно згадати протигрибкові лікарські засоби (флуконазол, вориконазол, равуконазол, терконазол, ітраконазол та сертаконазол – інгібітори синтезу грибкового ергостеролу), протиракові засоби (анастрозол, ворозол та летрозол – інгібітори ароматази), протимігренозних ліків (різатриптан селективний агоніст 5-HT<sub>1B</sub>- та 5-HT<sub>1D</sub>-рецепторів), антидоти у випадку отруєння металами (деферазірокс - хелатоутворюючий реагент, що застосовується для зв'язування надлишку іонів Fe<sup>3+</sup>), засоби з анксиолітичною дією (альпразолам та триазолам – вплив на чутливі до γ-аміномасляної кислоти бенздіазепінові рецептори), противірусні ліки (рибавірин – інгібітор синтезу РНК та ДНК вірусів).

Таким чином, наявні наукові здобутки обґрунтовують реалізацію досить значних можливостей у створенні похідних 1,2,4-триазолу та дослідженні властивостей цих сполук, що робить таку роботу актуальною та перспективною і справляє враження безсумнівного теоретичного і практичного інтересу.

**Метою роботи** був цілеспрямований синтез, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей амідів 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти.

Досягнення зазначеної мети передбачало вирішення наступних *задач*:

- 1) здійснити синтез 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу;
- 2) запропонувати раціональний метод одержання амідів 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти;
- 4) підтвердити будову та дослідити фізико-хімічні властивості всіх одержаних сполук;
- 5) встановити потенціал можливого проявлення певних видів біологічної активності доступними методами хемоінформатики;
- б) за результатами предиктивних досліджень фармакологічного потенціалу визначити найбільш перспективну сполуку і рекомендувати її до подальших більш розширених пошукових досліджень.

**Методи дослідження.** Вихідними речовинами для синтезу 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу були карбон (IV) сульфід, амоніак та 2-метоксіанілін. При взаємодії етилацетату та гідразин гідрату в середовищі етанолу було синтезовано гідразид, який в реакції з 2-метоксифенілізотіоціанатом, одержаним на першій стадії, перетворювався на 2-ацетил-*N*-(2-метоксифеніл)гідразинкарботіоамід. Синтезований продукт піддавалась лужній внутрішньомолекулярній гетероциклізації з утворенням тіону. Виділений 5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіол далі піддавався хімічній трансформації за участю метилового естеру 2-хлороетанової кислоти в диметилформаміді з додаванням еквівалентної кількості натрій гідроксиду. Амід 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти були одержані двома методами. Перший метод полягав у взаємодії відповідного 5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіолу з 2-хлороацетамідом в середовищі етанолу з додаванням еквівалентної кількості лугу. Другий метод передбачав взаємодію метил-2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етаноату з еквівалентною

кількістю аміну в середовищі етанолу.

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук визначались у відповідності до Державної Фармакопеї України. Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі MPA100 (SRS, США). ІЧ-спектри ( $4000-400\text{ см}^{-1}$ ) було знято на модулі ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR (Bruker optics, Німеччина). УФ-спектри визначали на спектрометрі Analytic Jena Specord 200. До ідентифікації також був залучений елементний аналізатор Elementar Vario L cube.  $^1\text{H}$  ЯМР спектри були записані на спектрометрі “Varian-Mercury 400” з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту в розчині ДМСО- $d_6$ . Хромато-мас спектри були одержані за допомогою рідинного хроматографу “Agilent 1260 Infinity HPLC” оснащеним спектрометром “Agilent 6120” (метод іонізації – електроспрей).

Докінгові дослідження здійснювали з використанням програми AutoDock, структури біомішеней отримано з Protein Data Bank. Дана ланка досліджень була проведена з використанням пакету програм. На першому етапі була проведена підготовка молекул ліганда, яка включала використання програм Open Vabel 3.1.1 та MGL Tools-1.5.6. Далі була виконана підготовка молекули рецептора, яка ґрунтувалась на використанні програм BIOVIA та MGL Tools. Потім було проведене відтворення мап для реалізації докінгу. Тут були залучені знову MGL Tools та AUTOGRID. Подальша робота була пов'язана з програмою AutoDock 4.2.6.

Наступний етап роботи передбачав предиктивне визначення фармакінетичних параметрів та оцінку лікоподібності, а також визначення ряду фізико-хімічних показників за допомогою веб-інструменту «SwissADME». Так, були оцінені молекулярна, кількість важких атомів, кількість ароматичних важких атомів, відсоток  $sp^3$ -гібридних атомів Карбону, кількість обертових зв'язків, кількість акцепторів та донорів водневого зв'язку, молярна рефракційна здатність, топологічна площа полярної поверхні. Показник ліпофільності вираховувався методом виявлення консенсусного значення Log P в ряду показників iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT. Також

важливим є показник розчинності у воді, який визначався також комплексно (ESOL,  $A_i$ , SILICOS-IT).

Фармакокінетичні параметри визначались здатністю до кишково шлункової адсорбції та проникнення через шкіру, можливістю подолання гематоенцефалічного бар'єру, здатністю бути субстратом Р-глікопротеїну. Також до зазначеного переліку можна додати перспективи інгібування ряду цитохромів шляхом впливу на CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4.

Загальна відповідність критеріям лікоподібності визначалась за допомогою показника біодоступності (Abbot), попередження Бренка та PAINS з врахуванням синтетичної доступності.

Для експрес-оцінки біодоступності використовувався радар SwissADME, який залучає показники ліпофільності, розміру, полярності, розчинності, гнучкості та насиченості.

**Результати та обговорення.** Аналіз результатів докінгу синтезованих сполук до активного центру ЦОГ-2 дозволяє стверджувати про формування широкого спектру міжмолекулярних хімічних зв'язків, серед яких можна відзначити міжмолекулярні водневі хімічні зв'язки, Карбон-Гідроген зв'язки, алкіл,  $\pi$ -алкіл та  $\pi$ - $\sigma$  взаємодії взаємодії. Для кількісної оцінки спроможності ЦОГ-2 зв'язувати досліджуванні ліганди у вигляді синтезованих речовин були розраховані значення вільної енергії взаємодії зазначеного ферменту з модельними сполуками. Більшість сполук демонструють значення зазначеного показника на рівні диклофенаку та целекоксибу, що не є дивним враховуючи природу синтезованих речовин.

Майже за всіма показниками фізико-хімічних властивостей, розчинності у воді, ліпофільності, фармакокінетики синтезовані амідні майже повністю відповідають необхідним критеріям. Лише за показником, який визначає проникність крізь шкіру, досліджувані речовини мають певні обмеження. Аналіз діаграм, які кореляційно висвітлюють дескриптори ліпофільності, розміру молекули, полярності, розчинності, коефіцієнту ненасиченості молекули, гнучкості, дозволяє стверджувати про повну відповідність

одержаних молекул зазначеним факторам. Так само покроковий візуальний аналіз діаграми, яка надає експрес-оцінку загальним фармакокінетичним параметрам, дозволяє попередньо стверджувати про можливість активного потрапляння до організму даних сполук крізь кишково-шлунковий тракт. Але в той самий час проникність крізь гематоенцефалічний бар'єр лишається маловірогідною.

**Висновки.** Оптимізовано умови синтезу 5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіолу. Визначено вектор хімічних перетворень, що дозволило з кількісними виходами одержати амід 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти. Структуру всіх речовин доведено з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Доведено високу вірогідність проявлення протизапальних властивостей в ряду синтезованих речовин. Окреслена відповідність властивостей синтезованих сполук необхідним критеріям, які визначають позитивний профіль лікоподібності.