

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.792'857.4.057.03/.04

DOI: 10.32352/0367-3057.5.23.05

Т. С. ТРОФІМОВА ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-3416-978X>), канд. мед. наук,

А. С. ГОЦУЛЯ ² (<https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>), д-р фарм. наук

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

² Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

АЛКІЛПОХІДНИ 7'-((3-МЕРКАПТО-4-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)-МЕТИЛ)-3-МЕТИЛКСАНТИНУ: СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, 3-метилксантин, синтез, властивості, докінг

АНОТАЦІЯ

Фармакофорні центри молекули відіграють ключову роль у розумінні взаємодії лікарських засобів з їх мішенями в організмі та у створенні нових біологічно активних сполук. Вони дають змогу розробляти лікарські засоби зі специфічними фармакологічними властивостями та високою селективністю і безпечністю. Фрагменти ксантину або 1,2,4-триазолу в структурі речовини сприяють формуванню фармакофорних центрів та біологічної активності.

Метою роботи був синтез S-алкілпохідних 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину та попереднє встановлення фармакокінетичного профілю методами *in silico*.

Вихідний 3-метилксантин було перетворено у 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантин. Одержаний тіол підлягав S-алкілюванню за участю галогеналканів. Будову та індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Фармакокінетичні параметри речовин на відповідність критеріям лікоподібності було оцінено за допомогою *on-line* платформи SwissADME.

Синтезовані речовини у *in silico* дослідженнях продемонстрували у своїй більшості здатність долати такі фільтри лікоподібності як Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge, що предиктивно визначає позитивний фармакокінетичний профіль досліджених сполук. Одержані значення таких дескрипторів як молекулярна рефракція та загальна площа полярних поверхонь молекул, а також показники ліпофільності лише посилюють висловлену думку.

Синтезовано 10 S-алкілпохідних 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину шляхом структурного перетворення 3-метилксантину з проміжним формуванням фрагмента 1,2,4-триазолу з SH-групою по 3 положенню, за якою було введено алкільні замісники. Здійснено предиктивну оцінку фармакокінетичної складової параметрів лікоподібності, що дало змогу обґрунтувати доцільність подальшого дослідження сполук із метою створення перспективної біологічно активної субстанції.

T. S. TROFIMOVA ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-3416-978X>),

A. S. GOTSULIA ² (<https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>)

¹ Bogomolets National Medical University

² Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

ALKYL DERIVATIVES OF 7'-((3-MERCAPTO-4-METHYL-1,2,4-TRIAZOL-5-YL)-METHYL)-3-METHYLYXANTHINE: SYNTHESIS AND PROPERTIES

Key words: 1,2,4-triazole, 3-methylxanthine, synthesis, properties, docking

ABSTRACT

The pharmacophore centers of a molecule play a key role in understanding the interaction of drugs with their targets in the body and in the creation of new biologically active compounds. They enable the development of drugs with specific pharmacological properties, high selectivity and safety. Fragments of xanthine

© Т. С. Трофімова, А. С. Гоцуля, 2023

or 1,2,4-triazole in the structure of the substance contribute to the formation of pharmacophore centers and biological activity.

The aim of the study was to synthesize *S*-alkyl derivatives of 7-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3-methylxanthine and to determine the pharmacokinetic profile by *in silico* methods.

The starting 3-methylxanthine was converted to 7-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3-methylxanthine. The resulting thiol was subjected to *S*-alkylation with halogenalkanes. The structure and identity of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy and chromatography-mass spectrometry. The pharmacokinetic parameters of the compounds and their compliance with the drug-like criteria were evaluated using the SwissADME on-line platform.

The synthesized substances showed in the *in silico* studies were mostly able to overcome such drug-like filters as Lipinski, Gose, Weber, Egan, and Mugge, which predictively predetermines the positive pharmacokinetic profile of the studied compounds. The obtained values of such descriptors as molecular refraction and total area of polar surfaces of molecules, as well as lipophilicity indicators, only reinforce the above opinion.

10 *S*-alkyl derivatives of 7-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3-methylxanthine were synthesized by the structural transformation of 3-methylxanthine with the intermediate formation of 1,2,4-triazole fragment with a SH-group at position 3, after which alkyl substituents were introduced. Predictive evaluation of the pharmacokinetic component of the drug-like parameters was performed, which allowed to substantiate the feasibility of further study of compounds to create a promising biologically active substance.

Вступ

Гетероциклічні сполуки є важливими складовими багатьох лікарських засобів та біологічно активних сполук. Постійні дослідження у цьому напрямі допомагають відкривати нові можливості для медичної практики та поліпшення якості життя людей, що передбачає підвищення ефективності та оптимізацію лікування, сприяє розробленню нових терапевтичних підходів та доступності ефективних ліків для всіх верств населення [1, 2]. Серед важливих аспектів вибору конкретного гетероциклу для успішного конструювання цільових молекул є попередні успіхи у створенні лікарських засобів з антимікробною, протигрибковою та діуретичною активністю [3–6]. Особливо привабливо в цьому аспекті для хімічної модифікації виглядають похідні ксантину та 1,2,4-триазолу завдяки здатності включатись у важливі біологічні процеси, що дає змогу за їх участю, наприклад, створювати протиракові лікарські засоби (анастрозол, летрозол) [3, 7–9].

В основі таких лікарських засобів як теофілін, доксофілін, амінофілін знаходиться саме ксантин. Висока протигрибкова активність флуконазолу, вориконазолу, равуконазолу зумовлена передусім наявністю в їх структурі 1,2,4-триазолового синтону. Поєднання в межах однієї молекули зазначених структур призвело до одержання біологічно активних речовин з діуретичною, аналгетичною, протизапальною та протигрибковою активністю [10, 11].

Таким чином, одержання нових сполук, які поєднують фрагменти 1,2,4-триазолу та ксантину і дослідження їх властивостей є актуальним напрямом наукової роботи.

Метою роботи був синтез *S*-алкілпохідних 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину та попереднє встановлення фармакокінетичного профілю методами *in silico*.

Матеріали та методи дослідження

Із використанням традиційних методів органічного синтезу було одержано *S*-алкілпохідні 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксанти-

ну. Ідентифікацію речовин виконано ^1H ЯМР спектроскопією (спектрометр Varian-Mercury 400, Varian, США) та елементним аналізом (аналізатор Elementar vario EL cube, Elementar Analysensysteme, Німеччина), індивідуальність – методом хромато-мас-спектрометрії (хроматограф Agilent 1260 Infinity HPLC зі спектрометром Agilent 6120, Agilent, Palo Alto, США, метод іонізації – електроспрей). Температуру плавлення встановлювали з використанням Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100, SRS, США.

Вихідний 3-метилксантин (1) було модифіковано шляхом введення в 7 положення залишку *n*-пропілетаноату (2) (рисунк). Далі за участю естерного фрагмента було здійснено гідразиноліз (3). Наступний етап було реалізовано за участю метилізотіоціанату та гідразидної групи проміжного інтермедіату (4). Наступний крок – лужна гетероциклізація (5). Подальший напрямок трансформації був пов'язаний із S-алкілуванням (6.1–6.10) (рисунк).

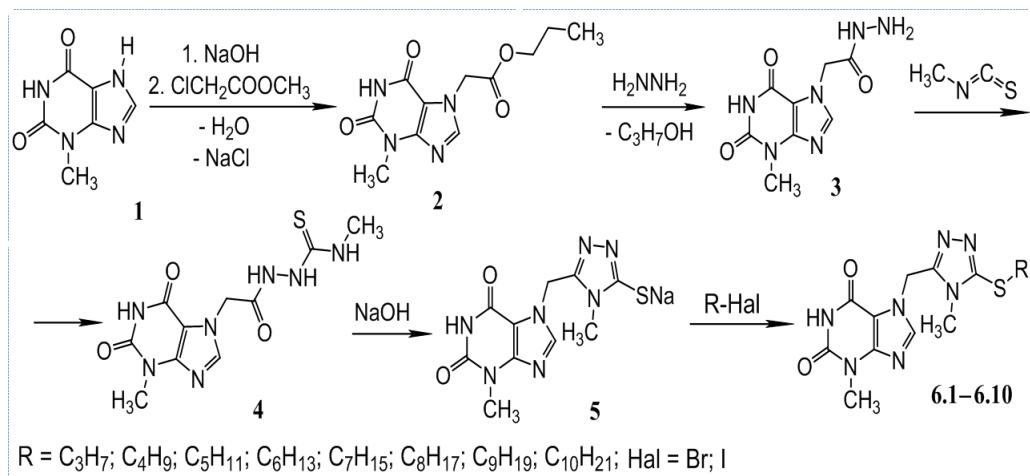


Рис. Схема синтезу цільових продуктів хімічного перетворення

Проп-1-іл-2-(3-метилксантин-7-іл)етаноат (2). До 0,055 моль NaHCO_3 у 150 мл диметилформаміду (ДМФА) додають 0,05 моль 3-метилксантину (1) та нагрівають 10 хв. Потім додають 0,055 моль проп-1-ілхлороетаноату і кип'ятять 2 год. Після охолодження додають рівну кількість води. Залишок розчиняється, потім знову випадає. Осад фільтрують, промивають водою. Кристалізують із суміші вода–1,4-діоксан (1:1). Біла кристалічна речовина, практично нерозчинна у воді, розчинна в етанолі, 1,4-діоксані, ДМФА. Вихід 83%. $T_{\text{пл}} = 247\text{--}248\text{ }^\circ\text{C}$.

Гідразид 2-(3-метилксантин-7-іл)етанової кислоти (3). До нагрітого розчину 0,05 моль естеру 2 у 170 мл етанолу додають 0,5 моль гідразин гідрату. Нагрівають 1 год. Утворений осад фільтрують, промивають водою і сушать. Кристалізують із суміші вода–ДМФА (1:1). Біла аморфна речовина, практично нерозчинна у воді, ацетоні, розчиняється у етанолі, 1,4-діоксані. Вихід 86%. $T_{\text{пл}} = 210\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$.

2-(2-(3-Метилксантин-7-іл)ацетил)-N-метилгідразинкарботіоамід (4). Суміш 0,05 моль гідразиду 3, 150 мл 1,4-діоксану та 60 мл води нагрівають до розчинення. До розчину додають еквівалентну кількість CH_3NCS , кип'ятять 30 хв, охолоджують та додають 100 мл води. Утворений осад фільтрують, промивають водою, пропан-2-олом. Кристалізують із суміші вода–1,4-діоксан (1: 3). Біла криста-

лічна речовина, практично нерозчинна у воді та етанолі, розчинна у 1,4-діоксані. Вихід 74%. $T_{\text{пл}} > 300$ °С.

7-((3-Меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантин (**5**). Суміш 0,01 моль сполуки **4**, 0,01 моль NaOH та 50 мл води кип'ячать 2 год, після охолодження додають до фільтрату 2 мл концентрованої CH_3COOH . Одержаний осад відфільтровують, промивають водою. Кристалізують із ДМФА. Біла кристалічна речовина. Вихід 81%. $T_{\text{пл}} = 298\text{--}300$ °С.

S-алкілпохідні 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-3-метилксантину (**6.1–6.10**). До суміші 0,005 моль тіолу **5** та 0,005 моль NaOH у 50 мл пропан-2-олу додають 0,005 моль галогеналкану ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{Hal}$, $n = 1\text{--}10$, Hal = I (**6.1**), Br (**6.2–6.10**)). Нагрівають 2 год, охолоджують, осад промивають водою. Кристалізують із метанолу. Білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні в 1,4-діоксані, розчинні в спиртах при нагріванні та ДМФА.

Використання он-лайн платформи SwissADME дало змогу згенерувати низку фізико-хімічних параметрів (розчинність у воді, молекулярна рефракція і топологічна площа поверхні), показників ліпофільності (iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT), фармакокінетики (абсорція у шлунково-кишковому тракті, подолання епідермального бар'єру та інгібування низки цитохромів).

Результати дослідження та обговорення

Синтезовані *S*-алкілпохідні 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину – білі кристалічні речовини, розчинні в спиртах при нагріванні, в ДМФА та диметилсульфоксиді, малорозчинні в 1,4-діоксані, практично нерозчинні у воді.

Спектри ^1H ЯМР демонструють, що протони *S*-алкільних фрагментів (**6.1–6.10**) резонують у сильній частині поля у вигляді сигналів із різноманітною інтенсивністю в області 3,18–0,84 м. ч. Наприклад, сигнали метильних протонів тіометильного фрагмента проявляються у вигляді синглетів при 2,71 м. ч. Більшість мультиплетних сигналів протонів метиленових фрагментів ($\text{S-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CH}_3$, $n = 1\text{--}8$) реєструються у більш сильному полі (1,74–1,16 м. ч.). Сигнали протонів метиленового фрагмента, який безпосередньо зв'язаний з Сульфуром ($\text{S-CH}_2\text{-}$), проявляються у вигляді триплету і знаходяться в діапазоні при 3,17–3,11 м. ч. Збільшення довжини *S*-алкільного ланцюга призводить до незначного зміщення сигналів протонів метильної групи у більш інтенсивну область магнітного поля, що відбувається в результаті впливу індуктивного ефекту. Протони метильного замісника триазолового та ксантинового фрагментів проявляються у вигляді синглетів при 3,59–3,58 м. ч. та при 3,35–3,34 м. ч. відповідно. Необхідно також зазначити наявність синглетного сигналу NH-групи ксантинового синтону при 10,49–10,48 м. ч.

У хромато-мас-спектрах реєструються індивідуальні піки квазімолекулярних іонів $[\text{M}+1]$, які мають високу інтенсивність, що підтверджує будову та індивідуальність сполук.

6.1. Вихід = 68%. $T_{\text{пл}} = 161\text{--}163$ °С. ^1H ЯМР, δ (м. ч.): 10,49 (с, 1H, N^1H ксантин), 8,27 (с, 1H, C^8H ксантин), 4,88 (с, 2H, CH_2), 3,59 (с, 3H, N^4CH_3 триазол), 3,34 (с, 3H, N^3CH_3 ксантин), 2,71 (с, 3H, SCH_3). Елементний аналіз $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, %: C 42,99; H 4,26; N 31,90; S 10,43; знайдено, %: C 42,87; H 4,25; N 31,98; S 10,46. ВЕРХ: $m/z = 308$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

6.2. Вихід = 77%. $T_{\text{пл}} = 176\text{--}178$ °С. ^1H ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,49 (с, 1H, N^1H ксантин), 8,27 (с, 1H, C^8H ксантин), 4,88 (с, 2H, CH_2), 3,59 (с, 3H, N^4CH_3 триазол),

3,35 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,17 (кв, $J = 6,3$, 2Н, SCH₂CH₃), 1,35 (т, $J = 11,4$, 3Н, SCH₂CH₃). Елементний аналіз C₁₂H₁₅N₇O₂S, %: С 44,85; Н 4,71; N 30,51; S 9,98; знайдено, %: С 44,97; Н 4,72; N 30,43; S 9,95. ВЕРХ: $m/z = 322$ [M+H⁺].

6.3. Вихід = 69%. T_{пл} = 154–155 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,27 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,11 (т, $J = 8,1$, 2Н, SCH₂C₂H₅), 1,74–1,70 (м, 2Н, SCH₂CH₂CH₃), 0,99 (т, $J = 5,3$, 3Н, S(CH₂)₂CH₃). Елементний аналіз C₁₃H₁₇N₇O₂S, %: С 46,56; Н 5,11; N 29,23; S 9,56; знайдено: С 46,43; Н 5,12; N 29,15; S 9,59. ВЕРХ: $m/z = 350$ [M+H⁺].

6.4. Вихід = 63%. T_{пл} = 158–160 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,49 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,28 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,58 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,35 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,12 (т, $J = 8,3$, 2Н, SCH₂C₃H₇), 1,69–1,65 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₂H₅), 1,47–1,42 (м, 2Н, S(CH₂)₂CH₂CH₃), 0,93 (т, $J = 5,3$, 3Н, S(CH₂)₃CH₃). Елементний аналіз C₁₄H₁₉N₇O₂S, %: С 48,12; Н 5,48; N 28,06; S 9,18; знайдено: С 48,00; Н 5,47; N 28,13; S 9,20. ВЕРХ: $m/z = 350$ [M+H⁺].

6.5. Вихід = 75%. T_{пл} = 144–146 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,49 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,27 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,13 (т, $J = 7,4$, 2Н, SCH₂C₄H₉), 1,72–1,67 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₃H₇), 1,45–1,36 (м, 4Н, S(CH₂)₂(CH₂)₂CH₃), 0,90 (т, $J = 5,6$, 3Н, S(CH₂)₄CH₃). Елементний аналіз C₁₅H₂₁N₇O₂S, %: С 49,57; Н 5,82; N 26,98; S 8,82 знайдено: С 49,69; Н 5,81; N 27,05; S 8,80. ВЕРХ: $m/z = 364$ [M+H⁺].

6.6. Вихід = 67%. T_{пл} = 140–142 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,28 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,58 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,11 (т, $J = 7,9$, 2Н, SCH₂C₅H₁₁), 1,68–1,65 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₄H₉), 1,34–1,23 (м, 6Н, S(CH₂)₂(CH₂)₃CH₃), 0,90–0,85 (м, 3Н, S(CH₂)₅CH₃). Елементний аналіз C₁₆H₂₃N₇O₂S, %: С 50,91; Н 6,14; N 25,98; S 8,49; знайдено: С 50,77; Н 6,13; N 26,05; S 8,51. ВЕРХ: $m/z = 378$ [M+H⁺].

6.7. Вихід = 64%. T_{пл} = 126–128 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,27 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,58 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,35 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,13 (т, $J = 7,8$, 2Н, SCH₂C₆H₁₃), 1,70–1,66 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₅H₁₁), 1,35–1,24 (м, 8Н, S(CH₂)₂(CH₂)₄CH₃), 0,89–0,85 (м, 3Н, S(CH₂)₆CH₃). Елементний аналіз C₁₇H₂₅N₇O₂S, %: С 52,16; Н 6,44; N 25,04; S 8,19; знайдено: С 52,30; Н 6,45; N 24,98; S 8,17. ВЕРХ: $m/z = 392$ [M+H⁺].

6.8. Вихід = 80%. T_{пл} = 137–139 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,49 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,29 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,35 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,12 (т, $J = 7,9$, 2Н, SCH₂C₇H₁₅), 1,71–1,67 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₆H₁₃), 1,38–1,26 (м, 10Н, S(CH₂)₂(CH₂)₅CH₃), 0,92–0,88 (м, 3Н, S(CH₂)₈CH₃). Елементний аналіз C₁₈H₂₇N₇O₂S, %: С 53,31; Н 6,71; N 24,18; S 7,91; знайдено: С 53,18; Н 6,70; N 24,22; S 7,92. ВЕРХ: $m/z = 406$ [M+H⁺].

6.9. Вихід = 69%. T_{пл} = 117–119 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,27 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,11 (т, $J = 7,9$, 2Н, SCH₂C₈H₁₇), 1,69–1,66 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₇H₁₅), 1,34–1,23 (м, 12Н, S(CH₂)₂(CH₂)₆CH₃), 0,90–0,86 (м, 3Н, S(CH₂)₈CH₃). Елементний аналіз C₁₉H₂₉N₇O₂S, %: С 54,39; Н 6,97; N 23,37; S 7,64; знайдено: С 54,54; Н 6,96; N 23,43; S 7,62. ВЕРХ: $m/z = 420$ [M+H⁺].

6.10. Вихід = 72%. T_{пл} = 124–126 °С. ¹Н ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 10,48 (с, 1Н, N¹Н ксантин), 8,28 (с, 1Н, C⁸Н ксантин), 4,88 (с, 2Н, CH₂), 3,59 (с, 3Н, N⁴CH₃ триазол), 3,34 (с, 3Н, N³CH₃ ксантин), 3,12 (т, $J = 7,9$, 2Н, SCH₂C₉H₁₉), 1,69–1,65 (м, 2Н, SCH₂CH₂C₈H₁₇), 1,36–1,32 (м, 2Н, S(CH₂)₂CH₂C₇H₁₅), 1,25–1,16 (м, 12Н, S(CH₂)₃(CH₂)₆CH₃), 0,88–0,84

(м, 3Н, S(CH₂)₉CH₃). Елементний аналіз C₂₀H₃₁N₇O₂S, %: С 55,40; Н 7,21; N 22,61; S 7,39; знайдено: С 55,54; Н 7,20; N 22,67; S 7,37. ВЕРХ: m/z= 448 [M+H⁺].

Наступним етапом досліджень стало предиктивне визначення загального фармакокінетичного профілю синтезованих сполук, що успішно було реалізовано за допомогою SwissADME *on-line* платформи. Відповідно до одержаних даних, молекулярна рефракція (MP) усіх сполук знаходиться в межах інтервалу 40–130, що відповідає необхідному діапазону. Також усі сполуки відповідають дескриптору топологічної площини полярної поверхні (TPSA), який пов'язаний із подоланням гематоенцефалічного бар'єру – значення в межах від 20 до 130 Å² (таблиця).

Т а б л и ц я

Результати ADME аналізу синтезованих сполук

Показник	Сполука									
	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10
MP	78,19	82,99	87,80	92,61	97,42	102,22	107,03	111,84	116,64	121,45
TPSA, Å ²	128,69									
iLOGP	1,43	1,64	1,93	2,20	2,31	2,67	2,92	3,30	3,26	3,62
XLOGP3	-0,63	-0,27	0,26	0,62	1,16	1,70	2,24	2,78	3,32	3,87
WLOGP	-0,68	-0,29	0,10	0,49	0,88	1,27	1,66	2,05	2,44	2,83
MLOGP	0,47	0,75	1,02	1,28	1,54	1,79	2,03	2,27	2,50	2,73
SILICOS-IT	0,00	0,35	0,71	1,08	1,46	1,84	2,23	2,62	3,02	3,42
Log P _{ов}	0,12	0,44	0,80	1,14	1,47	1,85	2,22	2,61	2,91	3,29
Lipinski	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ghose	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Veber	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Egan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Muegge	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ШКА	Висока									
Log K _p , см/с	-8,62	-8,45	-8,16	-7,99	-7,69	-7,40	-7,10	-6,80	-6,50	-6,20

Відповідно до одержаних значень середнього арифметичного показників XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT, iLOGP (Log P_{ов}) усі сполуки (6.1–6.10) мають необхідний рівень ліпофільності. Сполуки 6.2–6.8 успішно долають фільтри лікоподібності Ліпінського (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) та Muegge (Bayer). Сполука 6.1 не долає Ghose, сполуки 6.9, 6.10 – Veber. Взагалі, всі синтезовані сполуки 6.1–6.10 характеризуються високою вірогідністю шлунково-кишкової адсорбції (ШКА). Проаналізовано параметр log K_p (см/с) з інтервалом значень від -6,20 до -8,62 см/с, що говорить про незначні можливості проникнення даних речовин крізь шкіру (таблиця).

Висновки

1. З використанням традиційних методів органічного синтезу було одержано нові S-алкілпохідні 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину.

2. Будову та чистоту синтезованих сполук доведено елементним аналізом, ¹H ЯМР-спектроскопією, хромато-мас-спектрометрією.

3. ADME аналіз синтезованих сполук дає змогу попередньо визначити їх як перспективні речовини для подальших досліджень із метою створення оригінальної біологічно активної субстанції.

Список використаної літератури

1. Can N. Ö., Acar Ç. U., Sağlık B. N. et al. Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14 α -demethylase inhibitors // J. Chem. – 2017. – Article ID 9387102. – 15 p. <https://doi.org/10.1155/2017/9387102>
2. Othman A. A., Kihel M., Amara S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // Arab. J. Chem. – 2019. – V. 12 (7). – P. 1660–1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>
3. Romanenko N. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. G. et al. Synthesis, physicochemical properties, and diuretic activity of 8-aminosubstituted 7-ethyltheophyllines // Chemistry of Natural Compounds. – 2021. – V. 57 (1). – P. 133–135. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03297-y>
4. Shcherbyna R., Panasenko O., Polonets O. et al. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes // J. Fac. Pharm. Ankara. – 2021. – N 45 (3). – P. 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
5. Safonov A. Method of synthesis novel N⁷-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides // J. Fac. Pharm. Ankara. – 2020. – V. 44 (2). – P. 242–252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
6. Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N. Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety // J. Fac. Pharm. Ankara. – 2020. – V. 44 (1). – P. 70–88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
7. Fedotov S. O., Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T. Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazolo [3,4-f][1,2,4]triazine-3-thiol // J. Fac. Pharm. Ankara. – 2023. – V. 47 (2). – P. 336–348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>
8. Sonawane R., Mohite S. Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening // Asian J. Res. Chem. – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>
9. Амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатної кислоти, який виявляє діуретичну, протизапальну та анагетичну дію. Пат. 61715 Україна: МПК (2011.01), C07D 473/00; u201100457. Заявл. 17.01.2011 р.; Опубл. 25.07.2011 р., бюл. № 14.
10. 3-Бензил-7-[(4-феніл-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-8-пропілксантин, який виявляє протигрибкову дію. Пат. 117190 Україна: МПК (2006), C07D 473/00, A61P 17/00; u201610914. Заявл. 31.10.2016 р.; Опубл. 26.06.2017 р., бюл. № 12.

References

1. Can N. Ö., Acar Ç. U., Sağlık B. N. et al. Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14 α -demethylase inhibitors // J. Chem. – 2017. – Article ID 9387102. – 15 p. <https://doi.org/10.1155/2017/9387102>
2. Othman A. A., Kihel M., Amara S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // Arab. J. Chem. – 2019. – V. 12 (7). – P. 1660–1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>
3. Romanenko N. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. G. et al. Synthesis, physicochemical properties, and diuretic activity of 8-aminosubstituted 7-ethyltheophyllines // Chemistry of Natural Compounds. – 2021. – V. 57 (1). – P. 133–135. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03297-y>
4. Shcherbyna R., Panasenko O., Polonets O. et al. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes // J. Fac. Pharm. Ankara. – 2021. – N 45 (3). – P. 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
5. Safonov A. Method of synthesis novel N⁷-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides // J. Fac. Pharm. Ankara. – 2020. – V. 44 (2). – P. 242–252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
6. Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N. Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety // J. Fac. Pharm. Ankara. – 2020. – V. 44 (1). – P. 70–88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
7. Fedotov S. O., Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T. Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d]-[1,2,4]triazolo [3,4-f][1,2,4]triazine-3-thiol // J. Fac. Pharm. Ankara. – 2023. – V. 47 (2). – P. 336–348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>

8. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening // *Asian J. Res. Chem.* – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>

9. Amid 4-fenil-5-(3'-metylsantynil-7')metyl-1,2,4-tryazolil-3-tio-atsetatnoi kysloty, yakyi vyivliaie diuretychnu, protyzapalnu ta analhetychnu dii. Pat. 61715 Ukraina: MPK (2011.01), C07D 473/00; u201100457. Zaiavl. 17.01.2011 r.; Opubl. 25.07.2011 r., biul. № 14.

10. 3-Benzyl-7-[(4-fenil-5-merkpto-1,2,4-tryazol-3-il)metyl]-8-propil-ksantyn, yakyi vyivliaie protyhrybkovu diiu. Pat. 117190 Ukraina: MPK (2006), C07D 473/00, A61P 17/00; u201610914. Zaiavl. 31.10.2016 r.; Opubl. 26.06.2017 r., biul. № 12.

Надійшла до редакції 20 вересня 2023 р.
Прийнято до друку 12 жовтня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами:

andrey.goculya@gmail.com
(А. С. Гоцуля)