

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**Національний фармацевтичний університет**

**фармацевтичний факультет**

**кафедра медичної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: «*IN SILICO* ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ТА  
ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ»

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи

Фс18(5.0д)-06

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Данило ВЕРЕМІЙЧУК

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри

медичної хімії, к.фарм.н., доцент

Наталія КОБЗАР

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри

фармацевтичної хімії, д.фарм.н., професор

Сергій ВЛАСОВ

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

Робота присвячена прогнозуванню фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу, які містять піперидиновий, морфоліновий та піперазиновий фрагменти за допомогою *in silico* методів з метою встановлення перспектив подальшого проведення фармакологічних досліджень. Комп'ютерне прогнозування проведено з використанням двох програмних засобів – admetSAR та pkCSM, а також розраховані критерії «drug-like» К. Ліпінського. Встановлено, що сполуки мають перспективне значення для поглиблених досліджень у майбутньому.

Кваліфікаційна робота має загальний об'єм 50 сторінок, складається з 4 розділів, загальних висновків, переліку літературних джерел, містить 6 таблиць та 8 рисунків.

*Ключеві слова:* похідні 1,2,4-тріазолу, *in silico* методи, «drug-like» Ліпінського, фармакокінетичний профіль, токсичність

## ANNOTATION

The work is devoted to predicting the pharmacokinetic and toxicological profile of 1,2,4-triazole derivatives that contain piperidine, morpholine and piperazine fragments using *in silico* methods in order to establish the prospects for further pharmacological studies. Computer forecasting was carried out using two software tools - admetSAR and pkCSM, as well as calculated criteria "drug-like" by K. Lipinsky. It is established that the compounds are of promising importance for in-depth studies in the future.

The qualification paper has a total volume of 50 pages, consists of 4 chapters, general conclusions, a list of literary sources, contains 6 tables and 8 figures.

*Keywords:* 1,2,4-triazole derivatives, *in silico* methods, "drug-like" Lipinski, pharmacokinetic profile, toxicity

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП .....</b>	<b>4</b>
<b>РОЗДІЛ 1. Перспективні субстанції та лікарські препарати, які містять фрагмент 1,2,4-тріазолу (Огляд літератури).....</b>	<b>7</b>
<b>Висновки до розділу 1.....</b>	<b>24</b>
<b>РОЗДІЛ 2. Характеристика та обґрунтування вибору об'єктів та методів дослідження.....</b>	<b>25</b>
2.1. Характеристика об'єктів дослідження.....	25
2.2. Аргументація вибору методів дослідження.....	27
<b>Висновки до розділу 2.....</b>	<b>31</b>
<b>РОЗДІЛ 3. In silico прогнозування біодоступності та фармакокінетичного профілю нових похідних 1,2,4-тріазолу.....</b>	<b>32</b>
3.1. Проведення перевірки сполук щодо відповідності «drug-like» К. Ліпінського.....	32
3.2. Використання методів in silico для прогнозування фармакокінетичного профілю нових речовин.....	34
<b>Експериментальна частина.....</b>	<b>42</b>
<b>Висновки до розділу 3.....</b>	<b>44</b>
<b>РОЗДІЛ 4. Комп'ютерне прогнозування токсичності нових похідних 1,2,4-тріазолу.....</b>	<b>45</b>
<b>Експериментальна частина.....</b>	<b>48</b>
<b>Висновки до розділу 4.....</b>	<b>49</b>
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....</b>	<b>50</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>51</b>
<b>Додатки.....</b>	<b>56</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Сучасний розвиток фармацевтичного ринку в Україні та світі є бурхливим і вимагає все більшої уваги до пошуку нових ефективних лікарських засобів, а також велику купу ресурсів, і не завжди може виправдати певні очікування. Тому на сучасному етапі неодмінною складовою раціонального пошуку лікарських засобів є комп'ютерні дослідження. Вони дозволяють прогнозувати фармакологічні властивості нових сполук, а також досліджувати фармакокінетичні параметри та токсичність потенційних ліків.

Вчені з багатьох країн світу вже тривалий час вивчають властивості похідних 1,2,4-тріазолу, який є добре відомою і дослідженою гетероциклічною системою. Дослідження показали, що ці похідні мають різноманітну біологічну активність, включаючи антибактеріальну, противірусну, протигрибкову, нейролептичну, гіпотензивну, спазмолітичну та інші. Крім того, їх використовують як ліганди в металорганічних комплексах, оптичні відбивачі, напівпродукти для виробництва пластифікаторів, інгібітори корозії, гербіциди, каталізатори та інше.

Недавні тенденції в органічному синтезі однозначно вказують на можливість різноманітної хімічної модифікації 1,2,4-тріазолу шляхом додаткового приєднання фармакофорних замісників у різних положеннях цього гетероциклу. Такі молекули можуть мати різноманітні біологічні властивості і стати об'єктом подальших хімічних досліджень. За останні роки було накопичено значну кількість інформації про біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу, тому актуальним завданням є аналіз та узагальнення даних про біологічні властивості нових молекул, які містять фрагмент 1,2,4-тріазолу.

Для прогнозування фармакокінетичного та токсикологічного профілю сполук, потенційних кандидатів у ліки, в даний час широко використовують *in silico* дослідження. За допомогою цих комп'ютерних методів

прогнозування можна розрахувати такі фармакокінетичні параметри як абсорбція, розподіл, метаболізм, екскреція, а також дослідити токсичність і встановити кореляційну залежність біологічних властивостей хімічних сполук від їх молекулярних властивостей.

**Мета дослідження.** Дослідження за допомогою *in silico* методів фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу, а саме піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіонів з метою встановлення перспектив подальшого проведення фармакологічних досліджень.

**Завдання дослідження:**

- Проаналізувати дані літератури щодо 1,2,4-тріазолу та його похідних, їх фармакологічний профіль;

- Провести аналіз за допомогою програми Mollinspiration Cheminformatics server параметрів біодоступності піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіонів;

- Спрогнозувати за допомогою двох комп'ютерних програм pkCSM та admetSAR фармакокінетичні параметри вищезазначених сполук;

- Спрогнозувати за допомогою двох комп'ютерних програм pkCSM та admetSAR токсичність піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіонів;

- Зробити висновок про перспективність проведення подальших експериментальних фармакологічних досліджень цих сполук.

**Об'єкт дослідження.** Похідні 1,2,4-тріазолу, а саме піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони.

**Предмет дослідження.** Online прогноз біодоступності, фармакокінетичних параметрів і токсичності нових субстанцій, які є піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісними похідними 1,2,4-тріазолу.

**Методи дослідження.** Дослідження фармакокінетичних та токсикологічних параметрів речовин проводили за допомогою програм pkCSM та admetSAR, дослідження біодоступності піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних похідних 1,2,4-тріазолу проводили з використанням програми Mollinspiration Cheminformatics server.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати *in silico* дослідження фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу показали, що морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони відповідають встановленим молекулярним стандартам для потенційних лікарських препаратів, мають прийнятні фармакокінетичні параметри та токсичність і можуть бути рекомендовані для подальших синтетичних та фармакологічних досліджень.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати досліджень були представлені у вигляді тез та доповіді на XXIX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів». За результатами конференції був одержаний відповідний сертифікат та грамота.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступної частини, 4 розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, який містить 47 джерел, викладена на 50 сторінках, включає 6 таблиць, 8 рисунків.

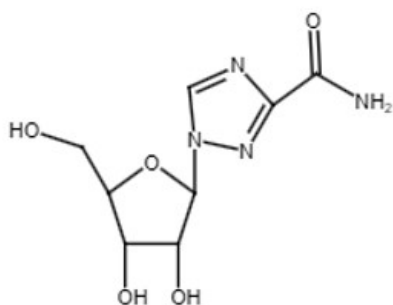
## РОЗДІЛ 1

### ПЕРСПЕКТИВНІ СУБСТАНЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ФРАГМЕНТ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

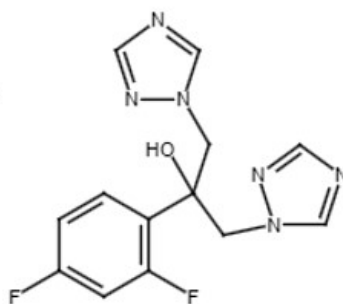
В останні роки відбувається стрімкий розвиток фармацевтичної промисловості та хімічних технологій, що ставить перед науковцями чергові завдання з розробки нових лікарських засобів. Один із найважливіших напрямків досліджень у цій сфері полягає в пошуку нових активних сполук, які б могли бути використані для лікування різних захворювань. Саме цьому, великої уваги надається дослідженню похідних 1,2,4-тріазолу, які відомі своїми біологічними властивостями та можуть мати потенційне застосування як у фармації, так і в інших галузях.

1,2,4-Тріазол є п'ятичленним,  $\pi$ -надлишковим, ароматичним гетероциклом азоту, що складається з двох атомів вуглецю та трьох атомів азоту, присутніх у 1-, 2- та 4-положеннях кільця. Усі атоми в 1,2,4-тріазолах  $sp^2$ -гібридизовані та мають  $6\pi$ -електрони, делокалізовані по кільцю, що відповідає за його ароматичний характер. Він також відомий як s-тріазол (симетричний). 1,2,4-Тріазол існує у двох таутомерних формах, відомих як 1H-1,2,4-тріазол і 4H-1,2,4-тріазол, і їх дуже важко розділити через швидке взаємне перетворення. З них 1,2,4-тріазоли широко досліджуються через їх значний потенціал: зв'язування та стабільність [1]. Механізм дії 1,2,4-тріазолу пов'язаний з його взаємодією з рецепторами GABA, які є ключовими регуляторами нейронної активності в центральній нервовій системі. Зокрема, 1,2,4-тріазол може діяти як модулятор бензодіазепінових рецепторів GABA-A. Ці рецептори є одними з найважливіших регуляторів нервової активності і забезпечують гальмування в нервовій системі. Бензодіазепіни, такі як діазепам та клоназепам, взаємодіють з бензодіазепіновими рецепторами GABA-A та підсилюють їх дію. Аналогічно, 1,2,4-тріазол може взаємодіяти з бензодіазепіновими рецепторами GABA-A і підсилювати дію GABA, що призводить до

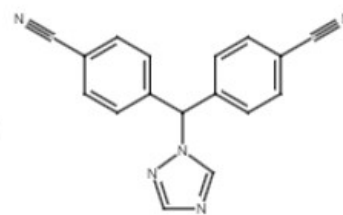
зменшення нервової активності і сприяє анксиолітичному, седативному та снодійному ефектам.[2] Незліченну кількість 1,2,4-тріазолів було включено до широкого асортименту реставраційно значущих препаратів, включаючи протимікробні [3], антиоксидантні [4], протипухлинні [5], противірусні [6], протизапальні [7], протитуберкульозні [8], антигіпертензивні [9], антиуреазні [10], протисудомні, антидіабетичні [11], антидепресанти [12] тощо.



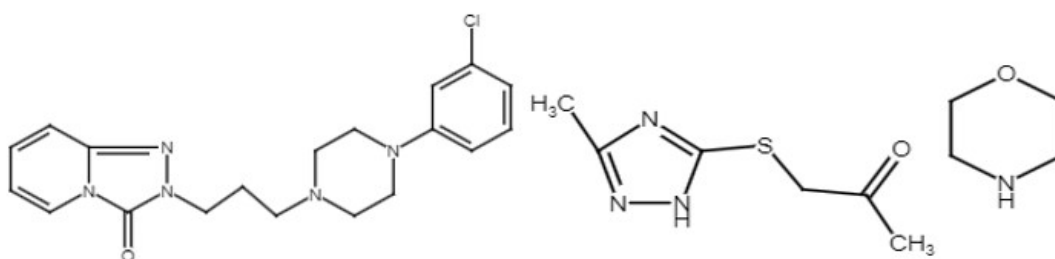
Рибавірин



Флуконазол



Летразол



Тразодон

Тіотріазолін

Рисунок 1.1. Хімічні структури лікарських препаратів, похідних 1,2,4-тріазолу

У 1960-х роках Janseen Group виявила першу сполуку цього класу. Тріазол, який зазвичай називають піродіазолом, є азотистим гетероциклічним фрагментом і має молекулярну формулу  $C_2H_3N_3$ . Тріазольне ядро присутнє як центральний структурний компонент у ряді класів лікарських засобів, таких



як антибактеріальні, протигрибкові, протипухлинні, антиоксидантні, противірусні, протизапальні, анальгетичні, протиепілептичні, антигіпертензивні, антидепресанти, протидіабетичні, протизапальні та протитуберкульозні. Встановлення зв'язку структура-активність необхідне для подальшої раціональної розробки 1,2,4-тріазолвмісних синтетичних систем проти чутливих та лікарськостійких патогенів.



Рисунок 1.2. Спектр біологічної активності тріазолів

Експериментально доведено, що невелика кількість іонів металів, які входять до структури 1,2,4-тріазолу, підвищує активність молекул [13]. Зокрема, основи Шиффа, що мають нуклеофільний замісник  $\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$  і  $-\text{NH}_2$  в орто-положенні азометинової групи, мають відповідні структури для координації з іонами металів, утворюючи більш стабільні металохелати. Унікальні властивості хелатів, які діють як проміжний зв'язок між звичайними органічними та неорганічними сполуками, надають інноваційні можливості в галузі фармацевтичної хімії [14].

Людство страждає від смертельних інфекційних захворювань, викликаних широким класом грампозитивних та грамнегативних бактерій, які, як тепер доведено, стійкі до дії багатьох антибіотиків. Отже, існує потреба в розробці нових класів антибактеріальних агентів для боротьби з мультирезистентними патогенами. Поліпшення перехресних атомів у плані нових утворень шляхом заміни різних фармакофорів в одній структурі, що призводить до сумішей із розширеною антимікробною дією [15].

Потенційний підхід до подолання проблеми резистентності полягає в розробці інноваційних агентів з іншим механізмом дії, щоб не виникало перехресної резистентності з існуючими терапевтичними препаратами. Антибіотики можуть порушити процеси, необхідні для росту та розмноження бактеріальних клітин, і вони є ефективною зброєю для боротьби з бактеріальними інфекціями. Однак надмірне та неправильне застосування антибіотиків призводить до підвищення антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що створює велику потребу в розробці нових ефективних препаратів. Молекули, що містять тріазоловий фрагмент, мають широкий спектр дії проти групи клінічно важливих бактерій, включаючи стійкі до ліків патогени [16].

Системні грибкові інфекції є небезпечними для життя та стають все більш поширеними у хворих з ослабленим імунітетом. В даний час препарати групи тріазолу (флуконазол, ітраконазол, вориконазол і позаконазол) є протигрибковими засобами, які найчастіше використовують у клінічній терапії. Вони мають широкий спектр дії та меншу токсичність порівняно з імідазоловими протигрибковими препаратами [17]. Однак резистентність до азолів з'являється, і це може створити серйозну проблему для здоров'я в майбутньому. Крім того, тріазолові препарати часто асоціюються з гепатотоксичністю та мають обмежений протигрибковий спектр. Отже, залишається привабливим розробка нових похідних тріазолу, які мають більш широкий протигрибковий спектр і вищі терапевтичні індекси. В останні кілька років SAR протигрибкових тріазолів широко вивчався. Тому

поточні дослідницькі зусилля в основному зосереджені на оптимізації бічного ланцюга, приєднаного до фармакофора. Оптимізація бічного ланцюга призвела до розробки нових сполук з кращою фармакологічною активністю. Тріазолові протигрибкові препарати потужно діють шляхом пригнічення активності цитохром-Р450-залежного ферменту, ланостерол 14а-деметилази (CYP51), який є ключовим ферментом у біосинтезі ергостеролу грибів [18].

Лю та ін. синтезував серію похідних 1-(заміщеного біарилокси)-2-(2,4-дифторфеніл)-3-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)пропан-2-олу та оцінили їх протигрибкову активність проти восьми патогенних для людини грибів *in vitro*. Сімнадцять сполук показали активність у 4-64 рази вищу, ніж вориконазол, проти *Candida albicans*. Зв'язок «структура–активність» чітко свідчить про те, що введення біарилокси-заміщеного ланцюга значно посилює протигрибкову активність аналогів тріазолу проти видів *Candida* [19]. Отримані результати, безсумнівно, є значущими для фармацевтичної науки, оскільки грибові інфекції широко поширені та мають здатність розвивати резистентність до препаратів, які представлені на фармацевтичному ринку.

Серед усіх хвороб серцеві захворювання посідають перше місце за смертністю. Останнім часом стало відомо, що значну роль у пошкодженні міокарду відіграє нездатність енергетичної системи кардіоміоцитів утилізувати кисень. Внаслідок цього посилюється утворення вільнорадикальних, активних форм кисню, що сприяє пошкодженню функціонально важливих білків, нуклеїнових кислот та інших структур кардіоміоцитів, що неминуче призводить до розвитку та прогресування ішемічного ураження міокарда. Щодо цього, то зараз активно розробляються та впроваджуються в клінічну практику фармакологічні препарати протиішемічного захисту міокарда – антигіпоксанти. З цією метою досліджено антигіпоксичну активність сполук ряду S-заміщених 1,2,4-біс-1,2,4-тріазолів, під час дослідження яких встановлено певну закономірність, а саме, введення ацетильного радикала в молекулу зумовлює посилення

антигіпоксичного ефекту, а введення феноцильної групи за атомом сірки призвело до зменшення цього ефекту [20]. Найбільша активність встановлена для 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропан-2-ону. В ході дослідження встановлено певну закономірність, а саме: введення в молекулу ацетильного радикала викликає посилення антигіпоксичного ефекту, а введення феноцильної групи за атомом сірки призводить до зменшення цього ефекту [20].

Однак не варто забувати, що найпоширенішою причиною серцево-судинних захворювань є атеросклероз. Атеросклероз - це захворювання, яке вражає артеріальні судини внаслідок розростання сполучної тканини та утворення артеріальних бляшок. Ця патологія призводить до інфарктів та інсультів. До недавнього часу це захворювання вважалося хворобою старості, але з кожним роком це захворювання «молодшає». Тому дуже важливо шукати нові сполуки, які проявлятимуть гіполіпідемічну активність. Серед морфолінієвих солей 2-(4-R-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислот виявлено сполуки, які показали досить високі результати [21]. Формування атеросклерозу визначали за рівнем кількох показників: загального холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїнів, тригліцеридів, рівня холестерину в тканинах аорти. За результатами дослідження встановлено цікаві закономірності залежності структура-дія. Так, при переході від 2-метилфенільного до 4-бромфенільного і 2-метоксифенільного радикалів у положенні атома N4 ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфоліну 2-(5-(4-піридил))-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату спостерігається поступова втрата гіпохолестеринемічної активності. При заміні метильного радикала на фенільний або 2-метилфенільний радикал у положенні атома ядра 1,2,4-тріазолу в морфоліні молекула 2-(5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат демонструвала поступову втрату гіпотригліцеридемічної активності. Всього проаналізовано дванадцять сполук, з яких найбільшу активність за всіма показниками виявив морфолін 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат. 4-тріазол-3-ілтіоацетат показав поступову втрату гіпотригліцеридемічної активності[22].

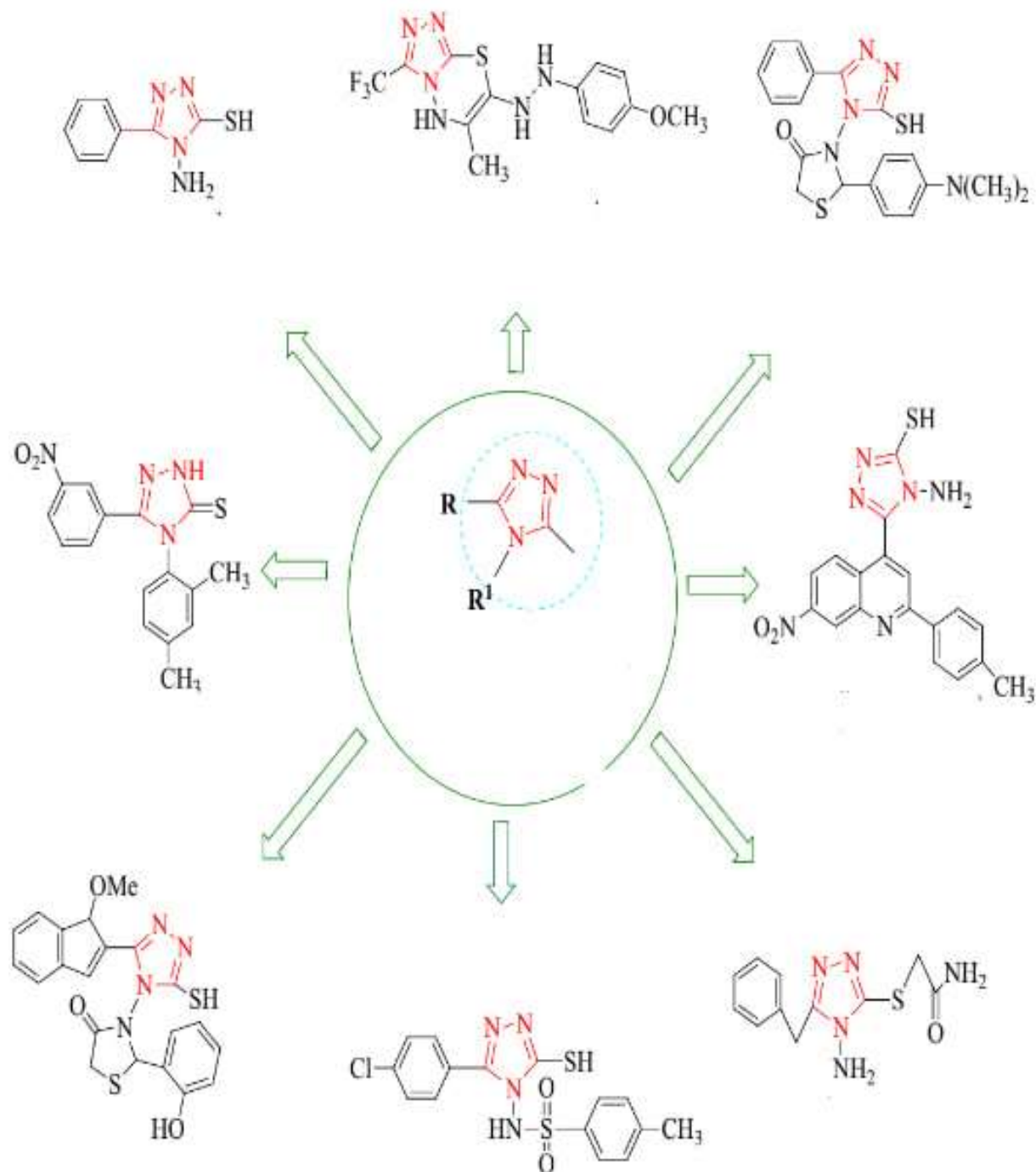


Рисунок 1.3. Хімічні структури похідних 1,2,4-тріазолу з різними біологічними профілями

Існують численні структури гетероциклічного кільця, які були сплановані таким чином, щоб гарантувати їх адекватність зв'язку з побудовами рецепторів після основних модифікацій. Це є надзвичайною

перевагою для спеціалістів і дає довгострокові клінічні досягнення. Однією з причин цього є тріазоли, які були в основі дослідження. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом наступних 20 років близько 30 мільйонів людей будуть інфіковані. Таким чином, лікування інфекцій стало важливим і складним питанням через розвиток кількості мікробних патогенів, безпечних для багатьох препаратів. Незважаючи на величезну кількість антитоксинів і хіміотерапевтичних препаратів, доступних для клінічного використання, це складне питання через зростання кількості мікробних патогенів, безпечних для багатьох препаратів. Незважаючи на величезну кількість антитоксинів і хіміотерапевтичних засобів, доступних для клінічного використання, розвиток резистенції змусив продовжити пошук нових антимікробних засобів. 1,2,4-тріазоли та їхні похідні розглядають як перспективні протимікробні засоби [23].

Рак — це клас захворювань, при яких група клітин демонструє неконтрольований ріст (поділ за межі норми), інвазію (вторгнення в сусідні тканини та їх руйнування), а іноді й метастази (поширення в інші місця в організмі через лімфу або кров). Ці три злякисні властивості раку відрізняють їх від доброякісних пухлин, які є самообмеженими, не інвазуються та не метастазують. Більшість видів раку утворюють пухлини, але деякі, наприклад лейкемія, ні. Рак може вражати людей будь-якого віку, навіть плід, але ризик більшості різновидів зростає з віком. Рак є причиною близько 13% усіх смертей [24]. Незважаючи на прогрес у дослідженні раку, загальна виживаність онкологічних пацієнтів залишається низькою. Внутрішня та набута резистентність до лікування та токсичність, що обмежує дозу, спричинена вузьким терапевтичним діапазоном багатьох протипухлинних препаратів, визнається перешкодою для ефективного лікування раку. Для пошуку більш селективних і нових сполук була розроблена нова серія похідних тріазолу, які мають корисне терапевтичне вікно для їх цитоселективної токсичності для стійких до ліків ракових клітин при тестуванні проти чутливих до ліків і стійких до ліків недрібноклітинного

раку легенів клітинної лінії H460 і H460taxR. Оскільки H460taxR експресує надмірну кількість P-gr, ці протипухлинні сполуки, очевидно, не були субстратами P-gr на основі їхньої цитотоксичності [24]. Протипухлинні властивості похідних тріазолу, швидше за все, можна пояснити їхньою спорідненістю до протипухлинних біомішеней, таких як JNK-стимулюючої фосфатази-1 (JSP-1), фактору некрозу пухлини  $TNF\alpha$ , антиапоптотичного біокомплексу Bcl-XL-BH3, рецептору інтегрину  $\alpha v\beta 3$  та інших. Необхідно підкреслити, що комбінація матриці тріазолу з іншими гетероциклами є добре відомим підходом для нарощування молекул, подібних до ліків, що дозволяє досягти нових фармакологічних профілів або шляхом посилення їх дії, або зниження токсичності. Однак лікарська стійкість, неселективність та токсичність багатьох протипухлинних препаратів обмежують їхнє клінічне застосування. Отже, відкриття та розробка більш ефективних та сильнодіючих протипухлинних агентів є одним із найважливіших клінічних завдань у сучасній медичній хімії [24].

Засоби для профілактики раку зменшують або вбивають вільні радикали і, отже, захищають клітини від окисного пошкодження. Таким чином, широка робота спрямована на пошук нових засобів профілактики раку, щоб запобігти шкоді, спричиненій дією вільних радикалів. Ліки з протираковим агентом і властивостями боротьби з вільними радикалами розглядаються для запобігання та лікування захворювань, законно пов'язаних із відсутністю здатності організму до зміцнення клітин. Механізми профілактики раку в організмі, включаючи ферментативні каркаси (супероксиддисмутаза, каталаза) і як рідини (глутатіон-GSH і аскорбат), так і неводні фуражири (поживна речовина E), можуть керувати окислювальними процедурами [24]. Повідомляється, що 1,2,4-тріазольний фрагмент сильно взаємодіє з гемовим залізом, а ароматичні замісники в тріазолі дуже ефективно взаємодіють з активним центром ароматази [4]. Дослідження показують, що значні хіміотерапевтичні засоби, наприклад, летрозол, анастрозол і ворозол, що містять субпідгрупи 1,2,4-тріазолового

ланцюга, на даний момент використовуються для лікування злоякісних новоутворень.

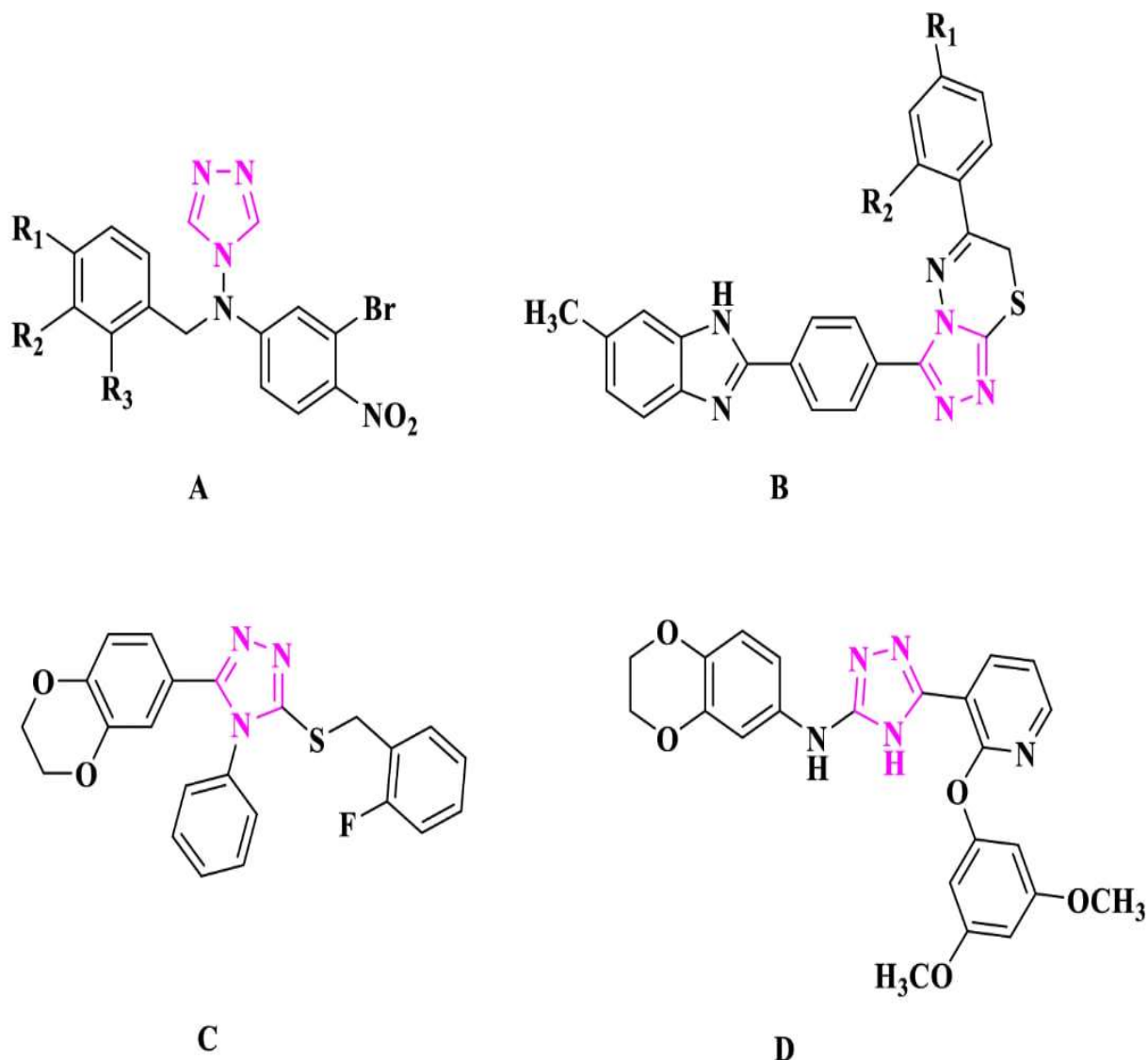


Рисунок 1.4. Будова похідних 1,2,4-тріазолу з протипухлинною активністю

Терапевтично активні молекули можна використовувати як провідні структури, які можна додатково оптимізувати для отримання найменш токсичних потужних молекул у медицині.

Sztanke та ін. досліджували 3-незаміщені та 3-заміщені-7-арил-5Н-6,7-дигідромідазо[2,1-с][1,2,4]тріазоли, які були оцінені на їх цитотоксичну активність проти трьох типів ракових клітин: клітинна лінія кавказької аденокарциноми товстої кишки людини – LS180 (ECACC 87021202), клітинна лінія карциноми матки людини – SiHa (ECACC 85060701) і



клітинна лінія клітин карциноми молочної залози людини – T47D (ECACC 85102201) і виявила, що вони найбільш ефективні *in vitro* проти раку людини лінії клітин аденокарциноми товстої кишки (LS180) [25]. Було встановлено, що імідазотріазол має цитотоксичну дію на структуру ДНК клітинної лінії раку молочної залози (T47D) при використанні кометного аналізу. Було виявлено, що одна зі сполук має ефективність щодо розриву ланцюга ДНК порівняно з контрольною ДНК. Крім того, спостерігалось значне зниження життєздатності людських лейкозних клітин RPMI 8226, оброблених різними концентраціями імідазотріазолів, що свідчить про те, що вони можуть мати антипроліферативні властивості [25].

Препарат ізоніазид, який є антимікобактеріальним засобом, застосовується для лікування туберкульозу протягом понад 50 років. Нещодавно виникла проблема побічних ефектів та поява лікарськостійкого туберкульозу. Серйозною проблемою в лікуванні туберкульозу є його висока заразність, тому протитуберкульозний характер дії похідних тріазолу є важливим напрямком пошуку. Класична форма туберкульозу найчастіше викликана трьома видами мікобактерій: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* і *Mycobacterium africanum*. Як виявилось, похідні тріазолу мають специфічну протитуберкульозну дію [26, 27]. Подальші структурні модифікації цих похідних можуть призвести до розробки протитуберкульозних препаратів.

Дослідники Dixit та співавтори [28] розробили та синтезували кілька гібридних тріазолів (рис. 1.5), які були оцінені за їх здатність інгібувати ріст та розвиток штамів мікобактерій туберкульозу Mtb H 37 Rv та *M. smegmatis* mc2155. Для оцінки цитотоксичності щодо еукаріотичних клітин було проведено додаткові тести на фармакологічно активних сполуках. Дані сполуки проявили більшу ефективність і меншу токсичність відносно еукаріотичних клітин, коли було визначено їх здатність інгібувати ріст та розвиток Mtb H 37 Rv. Крім того, виявлено синергетичну дію з

протитуберкульозними препаратами першої та другої ліній при вторинній оцінці росту та пригнічення [28].

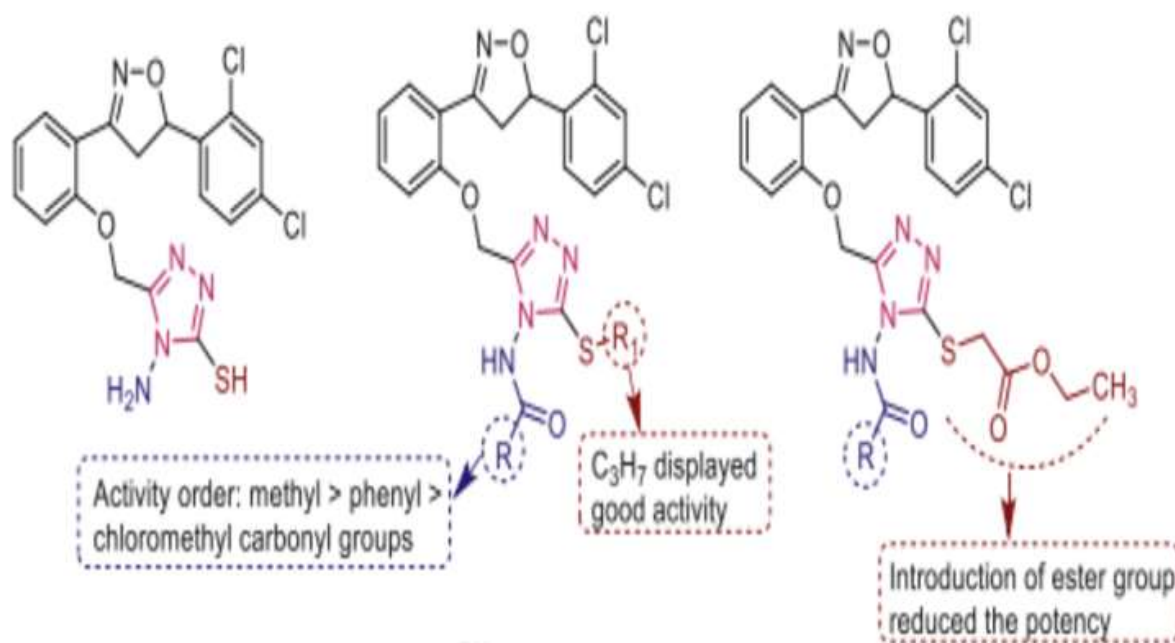


Рисунок 1.5. Цитотоксична активність похідних 1,2,4-тріазолів проти видів *Mycobacterium tuberculosis* H37RV (Mtb H37Rv)

Паразитарні захворювання, включаючи кишкові паразитарні інфекції, що викликані різними видами паразитів становлять серйозну медичну та соціально-економічну проблему. За оцінками, у всьому світі інфекції, викликані кишковими паразитами, вражають 3,5 мільярда людей. 450 Мільйонів з яких мають симптоми та проблеми зі здоров'ям як прямий наслідок захворювання.

Нематоди значною мірою відповідальні за ці захворювання, включаючи *Ascaris lumbricoides*, *Trichiuris trichiuria*, *Ancylostoma duodenale* і *Strongyloides stercoralis*. В даний час для лікування паразитарних захворювань, викликаних гельмінтами, використовується вузька група препаратів, в основному альбендазол, мебендазол. Антигельмінтні засоби характеризуються різноманітністю структур і механізмів дії, що ускладнює

розробку простого шляху в пошуку нових лікарських засобів. Незважаючи на гостру потребу в нових протипаразитарних препаратах, у тому числі антигельмінтиках, препаратів нового покоління досі немає. Цей брак інвестицій у дослідження в основному спричинений тим фактом, що немає зацікавленості з боку фармацевтичної промисловості, оскільки більшість паразитарних захворювань зустрічається в бідних країнах і існує високий ризик неповернення інвестицій [29]. Проте в останні роки спостерігається підвищення стійкості гельмінтів до доступних препаратів, тому важливо проводити наукові дослідження з використанням як природних, так і синтетичних хімічних сполук для отримання нових ефективних антигельмінтних препаратів. Механізм дії похідних 1,2,4-тріазолу як антигельмінтних засобів полягає в їх взаємодії з мікротрубочками у клітинах гельмінтів, що призводить до зупинки розмноження та поділу клітин, та в кінцевому результаті - смерті паразита. Похідні 1,2,4-тріазолу забезпечують блокування полімеризації мікротрубочок - структур, які гельмінти використовують для руху та підтримки форми свого тіла. Це призводить до зупинки руху та розвитку гельмінтів, що врешті-решт дозволяє організму хазяїна боротися з інфекцією та повернути нормальну функцію травного тракту.

Синтезована сполука 3-(3-(4-заміщений-феніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл)-2-фенілтіазолідин-4-он і 4-(6-заміщений-феніл-[1,2,4]тріазоло-[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл)фенол, отримана за допомогою 4-гідроксибензойної кислоти, яка перетворюється на 4-(4-аміно-5-меркапто-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)фенол при конденсації з гідразонами меркаптобензальдегіду, наданими заміщеними ароматичними альдегідами, які при конденсації з тіогліколевою кислотою, показаний на рис.1.6 [30].

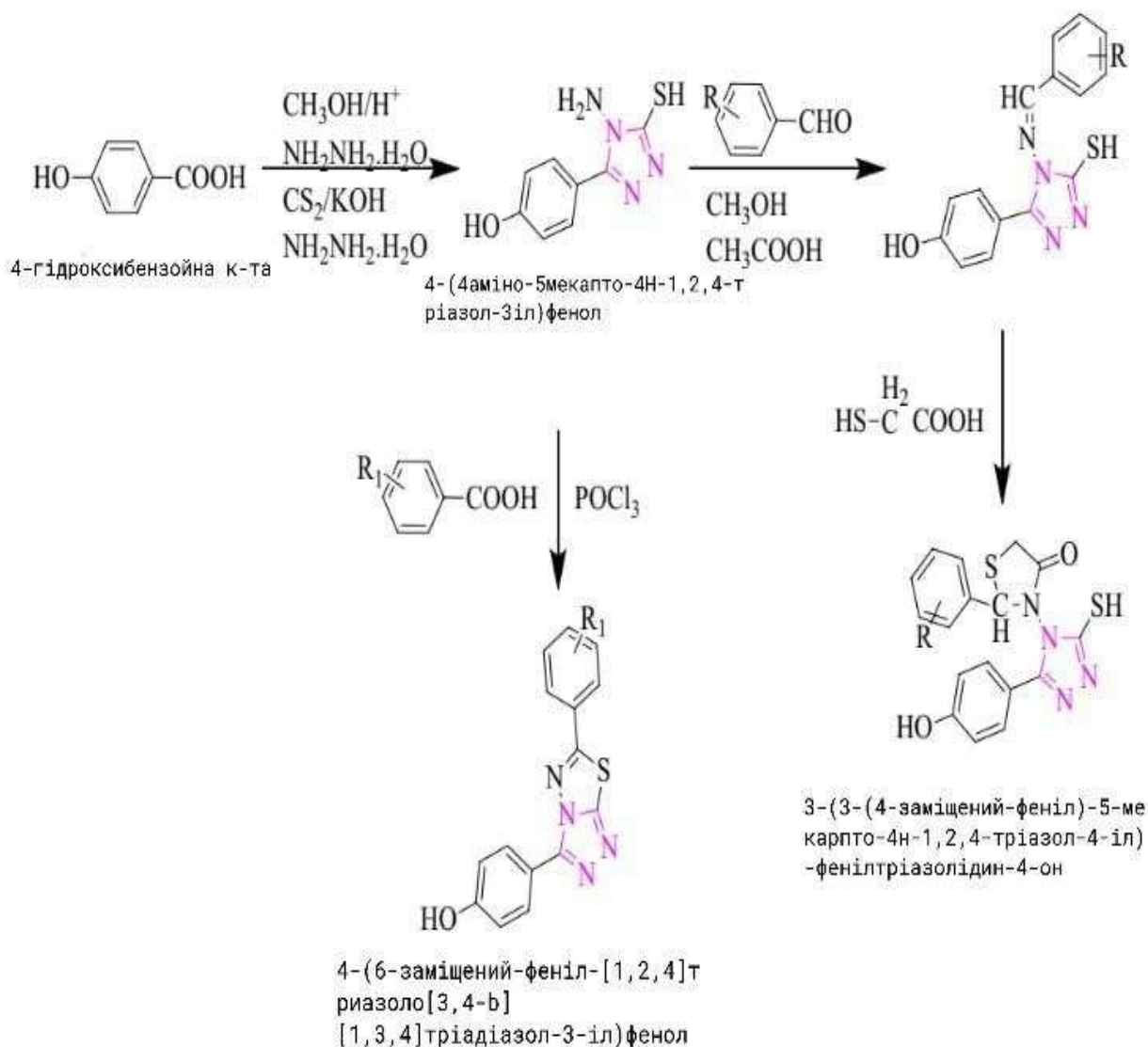


Рисунок 1.6. Синтез 4-(6-заміщеного-феніл-[1,2,4]тріазоло[3,4-в][1,3,4]тріадіазол-3-іл)фенолу

Синтезована сполука 6-(феноксиметил)-3-(піридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-в][1,3,4]заміщений тіадіазолмає синтетичний корінь ізонікотиногідразиду, який був замінений на 2-ізонікотиноїлгідразинкарбодитіоат калію. Потім сіль, 2-ізонікотиноїлгідразинкарбодитіоат калію обробляли гідразингідратом, отримуючи 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол, який реагував з різними карбоновими кислотами з отриманням сполуки (феноксиметил)-3-(піридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-в][1,3,4], як показано на рис.1.7 [30].

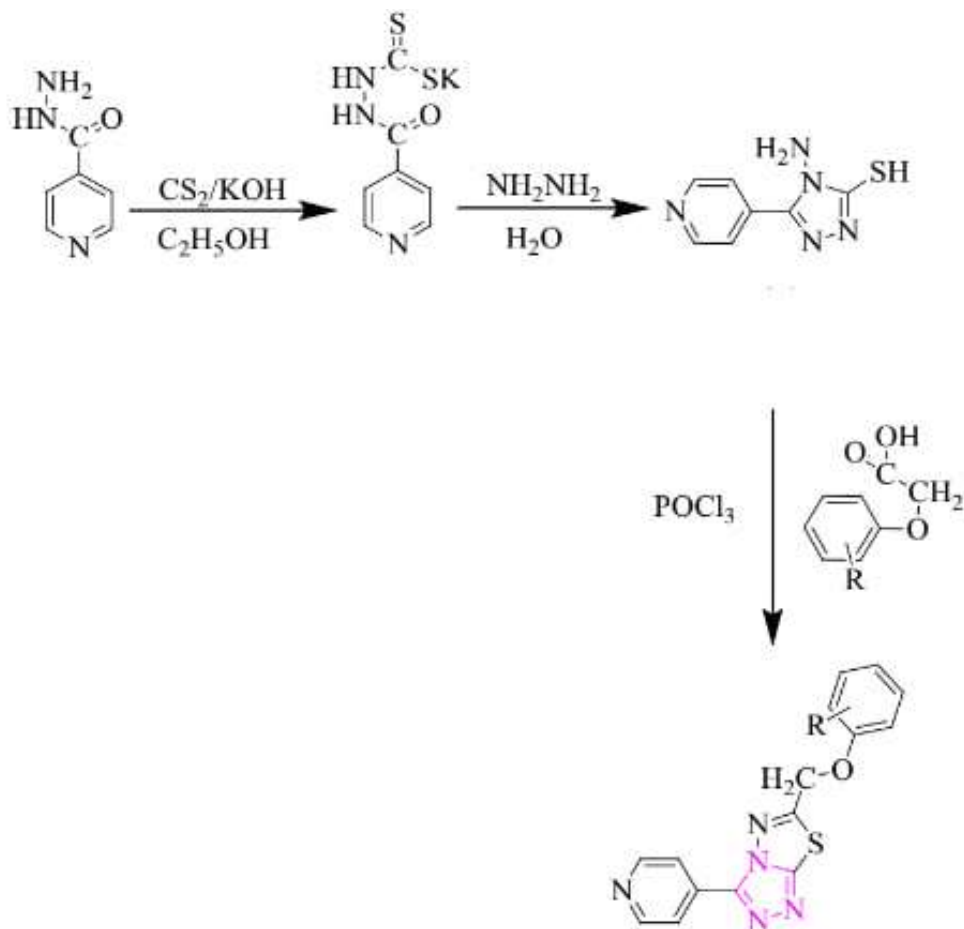


Рисунок 1.7. Синтез 6-(феноксиметил)-3-(піридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло-[1,3,4]заміщеного тіадіазолу

Група вчених провела цікаві дослідження протівірусної активності 1,2,4-тріазолвмісних сполук [31]. Вивчали активність відносно вірусів, гепатиту С, грипу А і В, герпесу першого і другого типів та ін. В якості базового засобу обрано вже відомий препарат Рибавірин, до складу якого входить 1,2,4-тріазольний фрагмент. Отримано аналоги рибавірину, які мають вініларильний замісник у п'ятому положенні тріазольного кільця (Е та Z ізомери). Після вивчення цієї активності стало відомо, що високоактивними є тільки Е-ізомери, а Z-ізомери неактивні. Після аналізу зв'язку «структура-дія» стало відомо, що висока активність Е-ізомерів пов'язана з жорстким зв'язком між тріазолом і арильним кільцем, а також за

рахунок наявності ліпофільного замісника в пара-положенні арильного кільця [32]. Інша група вчених одержала кілька ацетамідзаміщених аналогів доравірину, який є нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази і використовується для лікування ВІЛ-інфекції [33]. Більшість отриманих сполук показали інгібіторні властивості щодо ВІЛ, але сполука, яка мала 1,2,4-тріазольний замісник в амідному фрагменті, показала результат, що перевищує препарат порівняння доравірин.

Також похідні 1,2,4-тріазолу використовують і в інших сферах, наприклад, в агрохімічній галузі. Їх застосовують як регулятори росту рослин та фунгіциди. Так, тріадимефон є фунгіцидом, який містить 1,2,4-тріазол, і його механізм дії полягає в інгібуванні стеролів у грибах, що призводить до порушення клітинної мембрани та знищення грибка [34].

В біологічних дослідженнях похідні 1,2,4-тріазолу вивчаються також на наявність потенційних антиоксидантних, протизапальних та антикоагулянтних властивостей. Наприклад, деякі похідні 1,2,4-тріазолу виявили антиоксидантну активність завдяки їх здатності знижувати рівень реактивних форм кисню та нітрогену, які спричиняють окисні пошкодження клітин та тканин. Також похідні 1,2,4-тріазолу можуть виявляти антикоагулянтну активність, що полягає в інгібуванні ферментів, які беруть участь у процесах згортання крові. Це може бути корисним для розробки нових лікарських засобів для лікування та профілактики тромбозу та інших захворювань, пов'язаних з порушеннями згортання крові [35].

Похідні 1,2,4-тріазолу також досліджують в контексті розробки нових лікарських засобів для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера та Паркінсона. Деякі похідні 1,2,4-тріазолу виявили здатність інгібувати ацетилхолінестеразу, фермент, який розщеплює ацетилхолін – нейромедіатор, що грає важливу роль в процесах навчання та запам'ятовування. Інгібування ацетилхолінестерази може збільшити рівень ацетилхоліну в мозку, що може мати позитивний вплив на пам'ять та когнітивні функції [35].

У ході роботи опрацьовано наукові статті з метою аналізу та узагальнення відомих даних про біологічну активність в ряду похідних 1,2,4-тріазолу. Отримані результати свідчать про перспективність цих похідних, оскільки вони демонструють досить широкий спектр біологічної активності та низьку токсичність.

### **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

1. Узагальнено, систематизовано та проаналізовано дані літератури щодо похідних 1,2,4-тріазолу, їх фармакологічної активності, зв'язку «структура – дія».
2. Встановлено, що сполуки, які містять у своїй структурі фрагмент 1,2,4-тріазолу, проявляють широкий спектр фармакологічної активності.
3. Виявлено, що 1,2,4-тріазол є важливим фармакофором для створення нових лікарських засобів, потенційних кандидатів у ліки, а дослідження похідних 1,2,4-тріазолу є актуальними і перспективними напрямом.



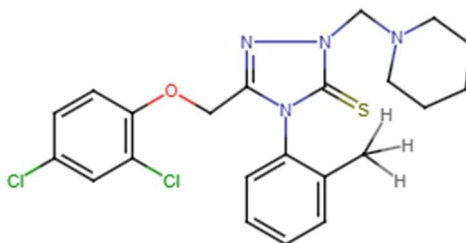
## РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОБ'ЄКТІВ ТА  
МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1 Характеристика об'єктів дослідження

Аналіз даних літератури показав, що похідні 1,2,4,-тріазолу є перспективними сполуками в плані пошуку нових лікарських засобів, тому об'єктами дослідження були обрані піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони наступної структури:

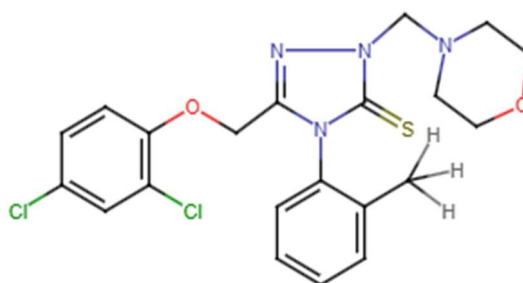
Досліджувана сполука №1



**IA**

3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1-[(піперидин-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіон

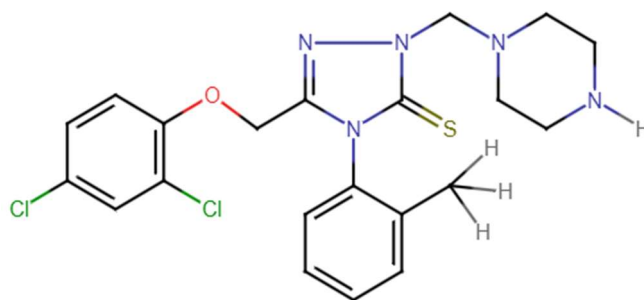
Досліджувана сполука №2



**IB**

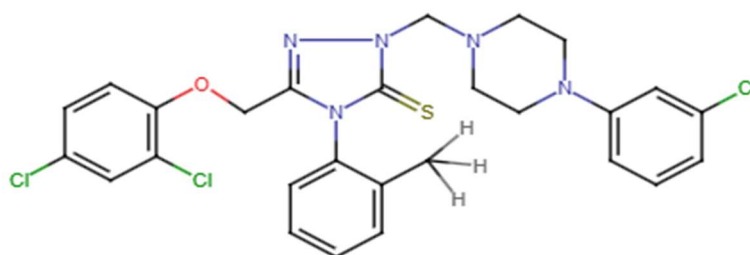
3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1-[(морфолін-4-іл)метил]-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіон

## Досліджувана сполука №3

**IC**

3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1-[(піперазин-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіон

## Досліджувана сполука №4

**ID**

1-{[4-(3-хлорфеніл)піперазин-1-іл]метил}-3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіон

Рисунок 2.1. Об'єкти дослідження

Важливими факторами при розробці та створенні ліків, а також при виборі сполук, кандидатів в ліки, мають їх біодоступність, фармакокінетичні та токсикологічні параметри, чому і присвячені наші подальші дослідження.

Надалі досліджувані сполуки будуть позначені як IA, IB, IC, ID.

## 2.2. Аргументація вибору методів дослідження.

In silico дослідження стали дуже значущими в 21 столітті, особливо в області розробки нових лікарських засобів. Використання комп'ютерних методів моделювання та імітації хімічних та біологічних процесів дозволяє здійснювати більш ефективну та швидку розробку нових препаратів, зменшувати витрати на дослідження та скорочувати час, необхідний для їх випробування. In silico дослідження дають можливість швидко визначити, як новий лікарський засіб буде взаємодіяти зі структурами білків та інших біомолекул, що дозволяє зробити передбачення щодо його ефективності та безпечності до того, як проводити клінічні дослідження. Це сприяє економії часу та коштів, а також зменшенню кількості невдалої розробки та небезпечних препаратів. Крім того, in silico дослідження можуть допомогти в ідентифікації нових мішеней для лікування різних захворювань та в оцінці ефективності потенційних препаратів для цих мішеней. Це дозволяє зосередитися на препаратах, що мають найбільший потенціал, та зменшує ризики витрат на невдалі розробки [36]

In silico дослідження базуються на математичних моделях та алгоритмах, які використовують комп'ютерну обробку даних для передбачення та аналізу можливих взаємодій між молекулами та біологічними системами. Один з основних механізмів дії in silico досліджень - це використання комп'ютерної симуляції для передбачення взаємодії між молекулою лікарського засобу та цільовою білковою мішенню. Це можливо завдяки розробці математичних моделей, які дозволяють віртуально розглядати можливі взаємодії між лікарськими засобами та біологічними системами, що забезпечує більш швидкий та ефективний відбір потенційних кандидатів в ліки. Ці дослідження можуть використовуватися для прогнозування фармакокінетичних властивостей лікарських засобів, таких як швидкість метаболізму, розподіл, виділення та накопичення в тканинах організму. Це дозволяє підвищити ефективність та безпечність, оскільки

можна відбирати препарати з меншими ризиками побічних ефектів та більшим потенціалом лікування [36].

Отже, *in silico* дослідження мають велике значення у вивченні та розробці нових лікарських засобів та вдосконаленні процесу їх виробництва. Ці дослідження дозволяють значно зменшити час та витрати на етапі відбору та випробування потенційних препаратів, забезпечують ефективність та безпеку застосування лікарських засобів та відкривають нові можливості для боротьби з хворобами у майбутньому. Значимість *in silico* досліджень у 21 столітті важко переоцінити, оскільки вони дозволяють швидко та ефективно розробляти нові лікарські засоби, забезпечувати їх безпечність та ефективність, зменшувати витрати та ризики на етапах відбору та випробування [37]. У майбутньому *in silico* дослідження стануть ще більш ефективними завдяки розвитку комп'ютерних технологій та аналітичних методів, що дозволять вивчати більш складні системи та прогнозувати їх дію з ще більшою точністю. Крім того, *in silico* дослідження стануть дедалі більш доступними завдяки зменшенню вартості комп'ютерних технологій та розвитку відкритих баз даних.

Для прогнозування фармакокінетичних властивостей токсичності досліджених сполук були використані веб-сервіс pkCSM та admedSAR.

pkCSM (Pharmacokinetics and toxicity of Chemical Substances prediction using Machine learning) - це комп'ютерна програма, яка використовується для прогнозування фармакокінетичних властивостей та токсичності хімічних сполук. pkCSM використовується в дослідженнях фармакології та токсикології для прогнозування властивостей потенційних лікарських речовин та виявлення можливих токсичних ефектів. Крім того, програма може використовуватись для експертної оцінки наявних фармацевтичних речовин або хімічних сполук, що використовуються в інших галузях [38].

Застосування pkCSM базується на аналізі структурних властивостей сполук та їх взаємодії з біологічними системами. Програма використовує алгоритми машинного навчання, які побудовані на основі навчальних

наборів даних, що містять інформацію про фармакокінетичні властивості та токсичність хімічних сполук [38].

При використанні pkCSM, програма автоматично обчислює різні фармакокінетичні параметри та токсичність сполуки на основі моделей машинного навчання. Такі моделі створюються шляхом аналізу великої кількості даних, що містять інформацію про взаємодію хімічних сполук з біологічними системами, а також про їх фармакокінетичні властивості та токсичність. У pkCSM ми дослідили 20 предикторів, з яких 7 значень з адсорбції, 4 - розподілу, 7 - метаболізм та 2 - значення екскреції.

Другий сервіс, за допомогою якого ми прогнозували фармакокінетичні та токсикологічні параметри - admetSAR, який означає «Adaptive Multiple Endpoint Regression for QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) of ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity)». Це сервіс для прогнозування властивостей лікарських сполук, пов'язаних з їхнім впливом на здоров'я людини, таких як абсорбція, розподіл, метаболізм, виділення та токсичність. Він базується на комп'ютерному прогнозуванні на основі структури молекул, що дозволяє прискорити процес розробки нових лікарських засобів та зменшити витрати на дослідження. Механізм роботи admetSAR базується на кількох квантитативних моделях, що використовуються для прогнозування фармакологічних властивостей молекул. Зокрема, це можливо завдяки машинному навчанню на основі наборів даних з публічних баз даних та літературних джерел. admetSAR може прогнозувати такі параметри як абсорбція, розподіл по тканинах, метаболізм та виділення (ADME), а також токсичність (Toxicity) та безпека (Safety) молекул. Сервіс приймає на вхід молекулярні структури у форматах SMILES, SDF або MOL2 та повертає результати у вигляді таблиць, що містять прогнозовані значення різних параметрів та рекомендації щодо подальшого дослідження [39]. В цілому, механізм роботи admetSAR полягає в застосуванні різноманітних статистичних та машинно-навчальних методів

для прогнозування фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей молекул на основі їх молекулярної структури.

У pkCSM та admetSAR ми дослідили 29 предиктори, з яких 7 значень з адсорбції, 5 - розподілу, 7 - метаболізму, 2 - екскреції та 8 значень токсичності. Усі значення порівняння представлені у вигляді таблиць.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Об'єктами *in silico* досліджень були обрані піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокс)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони.

2. Використання комп'ютерних методів моделювання дозволяє здійснювати більш ефективну та швидку розробку нових препаратів, що може ефективно впливати на майбутні розробки лікарських засобів.

3. Досліджено 29 різних показників предикторів фармакокінетики, за допомогою онлайн-сервісів pkCSM та admetSAR.

**РОЗДІЛ 3**  
**IN SILICO ПРОГНОЗУВАННЯ**  
**БІОДОСТУПНОСТІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ**  
**НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ**

**3.1. Проведення перевірки сполук щодо відповідності «drug-like»  
К. Ліпінського**

Правило П'яти Ліпінського - це емпіричне правило, що використовується для оцінки можливості успішного розроблення нового лікарського засобу. Це правило визначає п'ять параметрів, які повинні бути враховані при розробці нового лікарського засобу.

Проведення досліджень на правило П'яти Ліпінського є важливим для кількох причин:

1. Прогнозування успішності: дослідження на правило П'яти Ліпінського дозволяють прогнозувати успішність розроблення нового лікарського засобу. Це допомагає зменшити кількість провалених проєктів і зекономити кошти та час, які були б витрачені на розробку лікарських засобів, які мали б високу ймовірність провалу.

2. Оцінка можливостей для подальшого розвитку: дослідження на правило П'яти Ліпінського дозволяють оцінити можливості подальшого розвитку нового лікарського засобу. Це допомагає розробникам зосередитися на лікарських засобах, які мають високі шанси на успіх.

3. Покращення безпеки лікарських засобів: дослідження на правило П'яти Ліпінського можуть допомогти зменшити ризик виникнення побічних ефектів лікарських засобів. Це дозволяє зробити ліки безпечнішими для пацієнтів і зменшити ризик ускладнень [40].

Узагальнюючи, проведення досліджень на правило П'яти Ліпінського є важливим для зменшення кількості провалених проєктів, зосередження на лікарських засобах з високими шансами на успіх та покращення їх безпеки. Це дозволяє економити кошти та час на розробку нових препаратів, які не



мають шансів на успіх, і зосереджувати зусилля на лікарських засобах з високою ефективністю та безпечністю.

Для здійснення цих досліджень ми використали веб-сервіс Mollinspiration Cheminformatics, також ми обрали додатковий показник для збільшення та порівняння властивостей, цей показник - площа доступної поверхні молекули (TPSA), його значення додані до загальної таблиці.

Згідно з правилом П'яти Ліпінського, сполука повинна відповідати наступним критеріям для того, щоб вважатися перспективною [41]:

1. Для виявлення біологічної активності подібних за структурою речовин, необхідно дотримуватися оптимального рівня ліпофільності, який відповідає певній логарифмічній (параболічній) залежності. Крім того, значення  $\log P$  повинно бути **меншим за 5**.

2. Молекулярна маса (MW) **менша за 500**.

3. Кількість водневих зв'язків (Н-бондів) акцепторів та донорів повинна бути **менше за 10**.

4. Кількість атомів водню (Н-атомів) акцепторів та донорів повинна бути **менше за 5**.

5. Кількість зв'язків, що обертаються (RotB) повинна бути **не більше 10**.

6. Площа доступної поверхні молекули повинна бути **не більше 140**.

Дослідження основних критеріїв молекулярних властивостей показало, що морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони відповідають усім критеріям «drug-like» К. Ліпінського та можуть вважатися перспективними сполуками для подальших досліджень. Піперидин- та хлорфенілпіперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони відповідають критеріям «drug-like» не за всіма показниками, зокрема мають значення молекулярної маси дещо >500 г/моль й коефіцієнт розподілу ( $\log P$ ) > 5, що може зменшити їх ефективність,

але відповідають іншим критеріям. - низький TPSA та мінімальне число донорів та акцепторів водню.

Результати розрахунків за допомогою програми Mollinspiration наведені у таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Значення параметрів біодоступності нових похідних 1,2,4-тріазолу

Номер сполуки	Молекулярна маса (MW)	Коефіцієнт розподілу Log P	Кількість акцепторів водневого зв'язку (Ha)	Кількість донорів водневого зв'язку (Hd)	Кількість зв'язків, що обертаються (RotB)	Площа доступної поверхні молекули (TPSA)
IA	505,51	6,62	6	0	7	35,23
IB	465,41	4,30	6	0	6	44,47
IC	464,42	3,75	6	1	6	47,26
ID	574,97	6,70	6	0	7	38,47
<b>Максимально допустиме значення критеріїв</b>						
	500	5,6	10	5	≤10	140

### 3.2. Використання методів *in silico* для прогнозування фармакокінетичного профілю нових речовин.

Показник адсорбції (або Log P) - це показник, який використовується для оцінки розподілу хімічної сполуки між водою та органічним розчинником, як правило, октанолом. Цей показник може вказувати на те, наскільки легко хімічна сполука може проникнути через біологічні мембрани, такі як клітинні мембрани, які є бар'єрами для багатьох речовин. Log P вимірюється в одиницях логарифмічного співвідношення концентрацій сполук у розчинниках. Якщо показник Log P більше 0, то сполука більш розчинна в органічному розчиннику, ніж у воді. Якщо Log P менше 0, то сполука більш розчинна в воді, ніж у органічному розчиннику. Це пов'язано з тим, що вода є полярним розчинником, а органічні розчинники, як правило, неполярні. Показник адсорбції також може використовуватися для оцінки

потенційного токсичного ефекту хімічних сполук. Наприклад, сполуки з високим значенням  $\text{Log } P$  можуть бути токсичними, оскільки вони можуть накопичуватися в жировій тканині та перебувати в організмі довший час, що може призводити до токсичних ефектів. З іншого боку, сполуки з низьким значенням  $\text{Log } P$  можуть бути менш токсичними, оскільки вони швидше виділяються з організму через нирки та інші вивідні системи [42].

Клітинна лінія Caco-2 є моделлю людського кишкового епітелію, і її використовують для вивчення проникності різних хімічних сполук через кишковий бар'єр. Цей метод дозволяє оцінювати, наскільки швидко хімічна сполука може проникнути через кишковий епітелій, тобто наскільки ефективно вона може всмоктатися в кров. Як правило, хімічні сполуки з вищим значенням  $\text{Log } P_{app}$  швидше та ефективніше проникають через кишковий бар'єр та можуть краще всмоктуватися в кров, що може забезпечити більш ефективну та швидку дію лікарського засобу [43].

Показник "всмоктування в кишечнику" відображає кількість лікарського засобу, яка всмоктується в кров через стінки кишечника від загальної дози, яка була прийнята пацієнтом, результат цього предиктора дозволяє встановлювати оптимальні дози для досягнення максимальної ефективності та мінімізації побічних ефектів.

Константа проникності шкіри ( $\text{log } K_p$ ) - це показник, який відображає здатність сполуки проникати через шкірний бар'єр.

P-глікопротеїни є мембранними білками, які відіграють важливу роль в транспорті лікарських речовин через клітинну мембрану. Оскільки більшість лікарських речовин мають різні взаємодії з P-глікопротеїнами, вимірювання цих показників дозволяє прогнозувати можливість проникнення лікарських речовин через клітинну мембрану.

P-глікопротеїн I і II інгібітори - це показники, які відображають можливість лікарської речовини інгібувати взаємодію P-глікопротеїнів з іншими речовинами. Вимірювання цих показників дозволяє оцінити можливість лікарської речовини взаємодіяти з P-глікопротеїнами та



Згідно отриманих результатів розрахунку ADME-параметрів абсорбції досліджувані сполуки мають гарну абсорбцію, що характеризується високою розрахованою прогнозованою проникністю в кишечнику ( $\log P_{app}$  0,85- 1,38 x  $10^{-6}$  см/с) і значним відсотком всмоктування в кишечнику (в межах 90% за даними  $pkCSM$  і більше 99% - за даними  $admetSAR$ ). Сполуки будуть не дуже гарно проникати через шкіру (середній  $\log K_p$  становить -2,75 при прийнятному значенні  $\geq -2,5$ ). Згідно результатів прогнозування 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1[(піперидин-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіон може бути субстратом Р-глікопротеїну, який здійснює виведення токсинів і ксенобіотиків з клітини. Що стосується інших сполук, то результати, отримані за допомогою програм  $pkCSM$  та  $admetSAR$ , відрізняються. Всі сполуки можуть інгібувати Р-глікопротеїн, що може вказувати на їх здатність регулювати фізіологічні функції Р-глікопротеїну. Єдиним показником, що не розраховується в програмі  $admetSAR$  є константа проникності шкіри ( $\log K_p$ ), тому порівняння значень даного показника неможливе.

Інша важлива група предикторів включає предиктори, пов'язані з розподілом лікарських засобів в організмі.

Об'єм розподілу  $VD_{ss}$  є важливим показником, який описує, як лікарський засіб розподіляється в організмі після його введення. Це може бути корисно для оцінки дозування та ефективності лікарського засобу, а також для визначення режиму його застосування.

Фракція не зв'язана з білками та фракція зв'язана з білками - це два показники, які вказують на кількість лікарського засобу, яка не зв'язана з білками крові та кількість лікарського засобу, яка зв'язана з білками крові відповідно. Фракція не зв'язана з білками вказує на кількість лікарського засобу, яка вільно циркулює в крові та є доступною для фільтрації через нирки та інші органи, які відповідають за виділення лікарських засобів з організму [45]. Високі значення цього показника можуть свідчити про високу ефективність лікарського засобу, адже він може швидко та легко покидати

організм через видільні органи. Фракція зв'язана з білками вказує на кількість лікарського засобу, яка зв'язана з білками крові, такими як альбумін, трансферрин та інші. Це означає, що ця частина лікарського засобу не є доступною для фільтрації через нирки та інші органи, які відповідають за виділення лікарських засобів з організму. Високі значення цього показника можуть свідчити про те, що лікарський засіб має високу силу взаємодії до білків крові, що може збільшити тривалість його дії в організмі. Однак, високі значення цього показника також можуть вказувати на те, що лікарський засіб може взаємодіяти з іншими ліками, які також зв'язані з білками крові, що може зменшити їх ефективність.

Значення показника ВВВ проникності може допомогти в зрозумінні можливості лікарського засобу проникнути крізь ГЕБ, отже, дозволяє передбачити його ефективність в лікуванні центрально-нервових захворювань [42].

Показник  $\log PS$  вказує на здатність лікарського засобу проникати через ГЕБ і впливати на центральну нервову систему. На відміну від значення ВВВ, яке вказує на сам факт проникнення лікарського засобу через ГЕБ, значення  $\log PS$  вказує на його рівень проникності [44].

Результати досліджень предикторів розподілу, із використанням двох програм pkCSM та admetSAR представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

### Предиктори розподілу нових похідних 1,2,4-тріазолу

<b>Розподіл</b>								
Предиктори	IA		IB		IC		ID	
	pkCSM	admetSAR	pkCSM	admetSAR	pkCSM	admetSAR	pkCSM	admetSAR
VD <sub>ss</sub> об'єм розподілу (log L/kg)	1,263	-	0,85	-	1,446	-	0,979	-
Фракція не зв'язана з	0,05	-	0,186	-	0,188	-	0,088	-

білками								
Фракція зв'язана з білками	-	0,1	-	0,11	-	0,12	-	0,07
BBB (ГЕБ) проникність (logBB)	0,190	0,220	0,192	0,186	0,281	0,269	0,409	0,410
CNS (ЦНС) проникність log PS	-1,361	-	-1,653	-	-1,9	-	-1,037	-

Всі сполуки мають достатньо високий розподіл в плазмі крові ( $(\log L/kg > 0,15)$ ), піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфеноксид)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони добре проникають через ГЕБ і здатні проникати до ЦНС. Також, неможливо порівняти значення предиктора об'єму розподілу, оскільки програма admetSAR його не розраховує. Крім того, існує розбіжність між показниками "Фракція не зв'язана з білками", який розраховується програмою pkCSM, та "Фракція зв'язана з білками", який розраховується програмою admetSAR.

Ще одна група важливих предикторів, які були спрогнозовані, це предиктори, що стосуються метаболізму лікарських засобів. Ці показники вказують на взаємодію лікарського засобу з різними ізоформами цитохрому P450 - ферментів, що забезпечують метаболізм лікарських засобів в організмі людини. CYP3A4 є одним з найбільш важливих ферментів у печінці, який метаболізує багато лікарських засобів. Якщо лікарський засіб є субстратом для CYP3A4, то це може вплинути на його ефективність та безпеку. Наприклад, якщо лікарський засіб метаболізується CYP3A4 і одночасно вживається з інгібітором цього ферменту, то це може призвести до збільшення концентрації лікарського засобу в крові і підвищення ризику виникнення побічних ефектів.





Всі сполуки можуть виявитись субстратами для ізоформи CYP3A4, що вказує на можливість метаболізуватися цим ферментом, а також можуть інгібувати ізоформу CYP3A4.

Остання група важливих предикторів, які біли розраховані, показники екскреції. Показник екскреції є важливим фармакокінетичним параметром, який вказує на швидкість видалення лікарських речовин з організму. Цей показник відображає об'єм крові, який очищується від лікарського засобу за одиницю часу.

Екскреція лікарських речовин залежить від багатьох факторів, включаючи роботу нирок, печінки та інших органів. Швидкість екскреції може впливати на ефективність лікування та безпеку, оскільки накопичення лікарських речовин в організмі може призвести до токсичних ефектів. Загальний кліренс характеризує швидкість, з якою лікарський засіб виводиться з організму. Він визначається як об'єм крові, який очищується від лікарського засобу за одиницю часу. Загальний кліренс включає в себе всі шляхи елімінації лікарського засобу з організму, такі як виділення з нирок, жовчі, легенів і шкіри. Нирковий транспортер OAT2 є важливим мішеневим білком для проникнення лікарських засобів через ниркову бар'єрну мембрану [45]. OAT2 бере участь у транспортуванні багатьох лікарських засобів, включаючи антибіотики, протизапальні засоби, антиканцерогенні препарати та інші.

Оцінка того, чи є лікарський засіб субстратом OAT2, може бути важливим кроком у визначенні його фармакокінетичних властивостей та ефективності в лікуванні. Якщо лікарський засіб є субстратом OAT2, це може мати наслідки для його дозування та режиму прийому. Наприклад, якщо OAT2 транспортує лікарський засіб з високим обсягом розподілу, то можуть знадобитися більші дози для досягнення достатньої концентрації у нирках [30].

Результати досліджень предикторів екскреції із використанням двох програм pkCSM та admetSAR представлені в таблиці 3.5

Таблиця 3.5

## Предиктори метаболізму нових похідних 1,2,4-тріазолу

Екскреція								
Предиктори	IA		IB		IC		ID	
	pkCSM	admetSAR	pkCSM	admetSAR	pkCSM	admetSAR	pkCSM	admetSAR
Загальний кліренс log ml/min/kg	0,102	-	0,564	-	0,461	-	0,316	-
Нирковий субстрат OCT2 Категорія (Так/Ні)	Ні	Ні	Так	Так	Так	Так	Ні	Ні

Середнє значення логарифмічного коефіцієнту кліренсу похідних 1,2,4-тріазолу становить 0.36 (мінімальне - 0.102 для 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1-[(піперидин-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіону та максимальне 0.564 для 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1-[(морфолін-4-іл)метил]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіону). Відповідно до прогнозування морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіони можуть бути субстратами OCT2.

**Експериментальна частина**

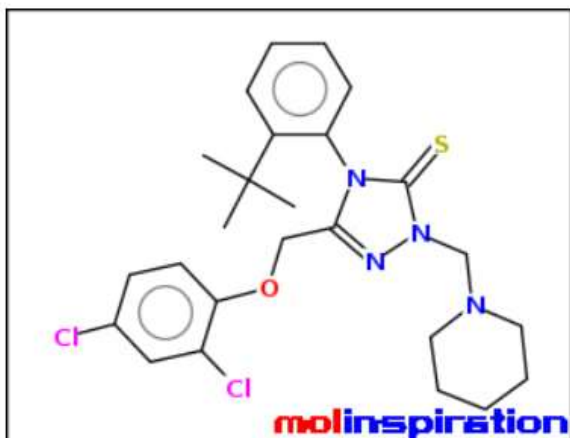
*Комп'ютерне прогнозування біодоступності.*

Спочатку синтезовану сполуку **IA**, сгенерували у 2D вигляді за допомогою веб-сервісу Molinspiration, після чого для зручності перевели у вигляд mSMILES. mSMILES - текстове представлення молекулярної структури хімічної сполуки у майбутньому їх будемо використовувати й у інших веб-сервісах pkCSM та admetSAR.

Вигляд SMILES для субстанції **IA** виглядає наступним чином:  
CC(C)(C)C1=CC=CC=C1N1C(=S)N(CN2CCCCC2)N=C1COC1=C(Cl)C=C(Cl)C=C1.

На першому етапі дослідження, ми використовуємо mSMILES, для оцінки параметрів, що визначають відповідність сполуки Правилам п'яти Ліпінського [46].

originalSMILES CC(C)(C)C1=CC=CC=C1N1C(=S)N(CN2CCCCC2)N=C1COC1=C(Cl)C=C(Cl)C=C1  
 miSMILES: CC(C)(C)C1=CC=CC=C1N1C(=S)N(CN2CCCCC2)N=C1COC1=C(Cl)C=C(Cl)C=C1



[Molinspiration property engine](#) v2022.08

<a href="#">miLogP</a>	6.62
<a href="#">TPSA</a>	35.23
natoms	33
<a href="#">Mw</a>	505.51
nON	5
nOHNH	0
<a href="#">nviolations</a>	2
nrotb	7
<a href="#">volume</a>	443.10

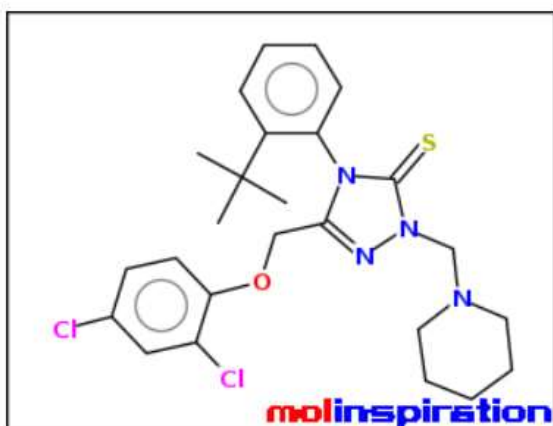
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

### *Комп'ютерне прогнозування фармакокінетичних властивостей*

Другим кроком для проведення *in silico* досліджень, було проведення прогнозування фармакокінетичних досліджень, на прикладі досліджуваної сполуки **IA**, за допомогою тієї ж самої mSMILES, ми провели аналіз з використанням сервісів pkCSM та admetSAR, для отримання результатів предикторів: адсорбції, розподілу, метаболізму, екскреції та метаболізму.

originalSMILES CC(C)(C)C1=CC=CC=C1N1C(=S)N(CN2CCCCC2)N=C1COC1=C(Cl)C=C(Cl)C=C1  
 miSMILES: CC(C)(C)C1=CC=CC=C1N1C(=S)N(CN2CCCCC2)N=C1COC1=C(Cl)C=C(Cl)C=C1



[Molinspiration bioactivity score](#) v2022.08

GPCR ligand	-0.35
Ion channel modulator	-0.54
Kinase inhibitor	-0.65
Nuclear receptor ligand	-0.58
Protease inhibitor	-0.71
Enzyme inhibitor	-0.54

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено перевірку відповідності фізико-хімічних параметрів похідних 1,2,4-тріазолу - піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіонів критеріям «drug-like» К. Ліпінського за допомогою програми Mollinspiration Cheminformatics server.
2. Спрогнозовано за допомогою двох комп'ютерних програм pkCSM та admetSAR фармакокінетичні параметри вищезазначених сполук, а саме параметри абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення.
3. Встановлено, що за результатами обох програм морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіони мають сприятливі фармакокінетичні характеристики.

## РОЗДІЛ 4

### КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Випробування токсичності нових сполук є важливим для процесу розробки ліків. Модельні дослідження токсичності на різних біологічних системах виявляють специфічні для виду, органу та дози токсичні ефекти досліджуваного продукту. Токсичність речовин можна спостерігати шляхом вивчення випадкового впливу речовини досліджень *in vitro* з використанням клітин/клітинних ліній впливу *in vivo* на експериментальних тварин. Цей огляд головним чином зосереджений на різних експериментальних моделях тварин і методах, що використовуються для тестування токсичності речовин. Модельні дослідження на токсичність допомагають розрахувати «Рівень неспостережених побічних ефектів», який необхідний для початку клінічної оцінки досліджуваних продуктів.

Токсичність - це міра того, наскільки шкідливим може бути хімічна речовина, фізичний агент або біологічний агент для живих організмів. Токсичність залежить від дози, тривалості впливу, шляху введення і характеристик самої речовини або агента. Існують різні типи токсичності, такі як акумулятивна токсичність, яка виникає при довготривалому впливі низьких доз речовини, тератогенна токсичність, яка може призвести до вад розвитку плоду, і канцерогенна токсичність, яка може спричинити ракові захворювання [47]. Механізми токсичності можуть бути різними, включаючи пряму токсичність, коли речовина або агент безпосередньо пошкоджує клітини, або індуковану токсичність, коли токсичні ефекти виникають через інтеракції між речовиною або агентом та клітинами або системами організму.

Тест Еймса (англ. Ames test) - це метод для визначення того, чи є хімічна речовина мутагенною, тобто чи може вона спричиняти зміни в генетичному матеріалі клітин. Тест був розроблений британським біохіміком Брюсом Еймсом у 1970-х роках і зараз є широко використовуваним інструментом для оцінки безпеки хімічних речовин.

У тесті Еймса використовуються бактерії, які містять мутований ген, що забезпечує їх відсутність або низьку рівень активності в рісткових середовищах без певної амінокислоти. Якщо речовина є мутагенною і здатна викликати мутації в генетичному матеріалі бактерій, то вони зможуть вирости в такому середовищі і утворити колонії. Тест Еймса є швидким, ефективним і дешевим способом оцінки потенційної мутагенності хімічних речовин.

Позитивний тест Еймса вказує на можливу мутагенну дію хімічної речовини, тобто на її здатність викликати зміни в генетичному матеріалі клітин. Такі зміни можуть призвести до виникнення ракових захворювань, генетичних хвороб або вад розвитку у майбутньому.

Негативний тест Еймса вказує на те, що хімічна речовина, що була протестована, не проявила мутагенну дію на бактерії. Це означає, що ймовірність того, що ця речовина може викликати зміни в генетичному матеріалі клітин, менша [47]. Однак, негативний тест Еймса не може повністю виключити можливість мутагенної дії речовини.

Показник LD50 (Lethal Dose 50) - це доза речовини, яка є летальною для 50% тварин, що були піддані дослідженню. Цей показник використовується для оцінки токсичності хімічних речовин та їх впливу на живі організми. LD50 дозволяє оцінити, наскільки токсична речовина, і яку кількість речовини може бути безпечно використана. Зазвичай, чим менше значення LD50, тим більш токсичною вважається речовина. У модельних дослідженнях *in silico*, показник LD50 визначається за допомогою математичних моделей, які враховують фізично-хімічні та біохімічні властивості речовини, її взаємодію з клітинами і тканинами, а також шляхи її метаболізму та виведення з організму.

Одержані значення предикторів різних видів токсичності, які розраховані двома програмами, представлені в таблиці 4.1.



(Так/Ні)								
Нефротоксичність	Ні	Ні	Так	Так	Так	Так	Ні	Ні

Гостра токсичність (LD50) досліджуваних похідних була розрахована in silico двома програмами pkCSM та admetSAR, є близькою для всіх сполук і склала 2,52-2,77 mmol/kg, всі сполуки є малотоксичними, канцерогенність відсутня за результатами тесту Еймса, речовини не викликають сенсibilізацію шкіри, можуть бути кардіотоксичними з вірогідністю 50%, сполука із морфоліновим циклом може бути гепатотоксичною, у інших сполук результати різняться за результатами розрахунків двох програм.

### Експериментальна частина

Прогнозування токсичності піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних похідних 1,2,4-тріазолу, проводились за допомогою веб-сервісів pkCSM та admetSAR.

На прикладі сполуки IA одержали її mSMILES: CC(C)(C)C1=CC=CC=C1N1C(=S)N(CN2CCCCC2)N=C1COC1=C(Cl)C=C(Cl)C=C1, аналогічно одержали mSMILES інших похідних 1,2,4-тріазолу (сполук 1B-1D). Використовуючи послідовність mSMILE формату провели прогнозування показників токсичності в двох програмах pkCSM та admetSAR.



## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Проведено прогнозування токсичності піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних похідних 1,2,4-тріазолу за допомогою онлайн сервісів pkCSM та admetSAR.

2. Встановлено, що сполуки є малотоксичними, не викликають сенсibilізацію шкіри, але деякі з досліджувальних сполук виявили небажані побічні ефекти, такі як гепато- та нефротоксичність, хоча дані за результатами двох програм різняться; вирогідність кардіотоксичності складає 50%.

3. З'ясовано, що для всіх досліджуваних піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних похідних 1,2,4-тріазолу канцерогенність за тестом Еймса відсутня за результатами двох програм pkCSM і admetSAR.

### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

- Проаналізовано дані літератури щодо 1,2,4-тріазолу та його похідних, їх фармакологічний профіль;
- Проведено аналіз за допомогою програми Mollinspiration Cheminformatics server параметрів біодоступності піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних 3-[(2,4-дихлорфенокс)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіонів;
- Спрогнозовано за допомогою двох комп'ютерних програм pkCSM та admetSAR фармакокінетичні параметри вищезазначених сполук;
- Спрогнозовано за допомогою двох комп'ютерних програм pkCSM та admetSAR токсичність піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних 3-[(2,4-дихлорфенокс)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіонів;
- Встановлено, що морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокс)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіони мають сприятливі параметри біодоступності та фармакокінетичні характеристики, є малотоксичними, не є канцерогенними та не викликають сенсibiliзації шкіри. Підводячи підсумки отриманих результатів, можна зробити висновок, що ці сполуки є перспективними для подальших фармакологічних досліджень.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. A linear trinuclear oxidodiperoxido-molybdenum (VI) complex with single triazole bridges: catalytic activity in epoxidation, alcoholysis and acetalization reactions / M.M. Antunes, T.R. Amarante, A.A. Valente et al. *Chem Cat Chem*. 2018. 10 (13). P. 2782–2791.
2. Studies on the anticonvulsant activity and influence on GABA-ergic neurotransmission of 1,2,4-triazole-3-thione-based compounds / T. Plech, B. Kapron, J.J Luszczki et al. *Molecules*. 2014. 19 (8). P. 11279–11299.
3. Kushwaha K., Kaushik N., Jain S.C. Design and synthesis of novel 2H-chromen-2-one derivatives bearing 1,2,4-triazole moiety as lead antimicrobials. *Bioorg. Med. Chem*. 2014. 24 (7). P. 1795–1801.
4. Antioxidant activity of some substituted 1,2,4-triazolo-5-thione Schiff base / P. Valentina, K. Ilango, M. Deepthi et al. *J. Pharma. Sci. Res*. 2009. 11. P. 112-113.
5. Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannichbases derived from 1, 2, 4-triazoles / B.S. Holla, B. Veerendra, M.K. Shivananda et al. *Eur. J. Med. Chem*. 2013. 38(7-8). P. 759–767.
6. Synthesis and evaluation of antibacterial and antioxidant activity of novel 2-phenyl-quinoline analogs derivatized at position 4 with aromatically substituted 4H-1,2,4-triazoles / D. Verbanac, R. Malik, M. Chand et al. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem*. 2016. 31(2). P.104–110.
7. 1,2,4-Triazole/oxime hybrids as new strategy for nitric oxide donors: synthesis, anti-inflammatory, ulcerogenicity and antiproliferative activities / G.E.D.A. Abuo-Rahma, M. Abdel-Aziz, E.A. Beshr et al. *Eur. J. Med. Chem*. 2014. 71. P. 185–198.
8. Synthesis of some novel 2-substituted 5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents / G.S. Kumar, Y. Rajendraprasad, B.P. Mallikarjuna et al. *Eur. J. Med. Chem*. 2010. 45(5). P 2063–2074.

9. Design, synthesis and biological evaluation of 1,2,4-triazole bearing 5-substituted biphenyl-2-sulfonamide derivatives as potential anti-hypertensive candidates / J. Liu, Q. Liu, X. Yang et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. 21(24). P. 7742–775.

10. Synthesis, antibacterial, antielastase, antiurease, and antioxidant activities of new methoxy substituted bis-1,2,4-triazole derivatives / B.B. Sokmen, N. Gumrukcuoglu, S. Ugras et al. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 2013. 28(1). P. 72–77.

11. Faidallah H.M., Khan K.A., Asiri A.M. Synthesis and biological evaluation of new 3,5-di(trifluoromethyl)-1,2,4-triazole-sulfonylurea and thiourea derivatives as antidiabetic and anti-microbial agents. *J. F. Chem.* 2012. 132(11). P. 870–877.

12. Synthesis, antidepressant and antimicrobial activities of some novel stearic acid analogues / S. Jubie, P.N. Ramesh, P. Dhanabal et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. 54. P. 931–935.

13. Zafar W., Sumrra S.H. Chohan Z.H. A review: Pharmacological aspects of metal based 1,2,4-triazole derived Schiff bases. *European journal of medicinal chemistry.* 2021. 222. 113602. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113602

14. El-Sayed R., Khairou K.S. Propoxylated fatty thiazole, pyrazole, triazole and pyrrole derivatives with antimicrobial and surface activity. *J. Surfactants Deterg.* 2015. 18(4). P. 661–673.

15. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities / H. Bayrak, A. Demirbas, N. Demirbas et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. 44(11). P. 4362–4366.

16. Xu Z. 1,2,4-Triazole-containing hybrids with potential antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *European journal of medicinal chemistry,* 2020. 206. 112686.

17. Antimicrobial and antiurease activities of newly synthesized morpholine derivatives containing an azole nucleus / H. Bektas, S. Ceylan, N. Demirba et al. *Med. Chem. Res.* 2013. 22(8). P. 3629–3639.

18. S. Campoy, J.L. Adrio. Antifungals. *Biochem. Pharmacol.* 2017. 133. P. 86-96.
19. Liu P, Zhu S, Xie W. Synthesis and SAR studies of biaryloxy-substituted triazoles as antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018. 18. P. 3261–3265.
20. Карпун Є.О., Парченко В.В. Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Фармац. журн.* 2020. 75(6). С. 56-64.
21. Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-триазолу / І. М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітько та ін. / *Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики.* 2013. 1. С. 15-17.
22. Design and Synthesis of 1,2,4-Triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazine Derivatives as a Novel Template for Analgesic / Seyma Sert-Ozgun, Banu C. Tel, Elif I. Somuncuoglu et all. *Anti-Inflammatory Activity.* 2017. 5. P.117-118.
23. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives / H. Bektaş, N. Karaali, D. Şahin et all. *Molecules.* 2010. 15(4). P. 2427–2438.
24. Edwards P J. Thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells. *Drug Discovery Today.* 2013. 13. P. 1107–1108.
25. Sztanke K, Tuzimski T, Rzymowska J. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. 43. P. 404–419.
26. Synthesis and antimycobacterial activity of 1-(B-D-Ribofuranosyl)-4-coumarinyloxymethyl-/coumarinyl-1,2,3-triazole / S. Srivastava, D. Bimal, K. Bohra et all. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. 50. P. 268–281.
27. Design, synthesis and in vitro anti-tuberculosis activity of benzo[6,7]cyclohepta[1,2-b]pyridine-1,2,3-triazole derivatives / Y. Sajja, S. Vanguru, H.R. Vulupala et all. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2017. 27. P. 5119–5121.

28. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents /G. V. Suresh Kumar, Y. Rajendraprasad, B.P. Mallikarjuna et all. *Europ. J. of Medicinal Chemistry*. 2010. 45. P. 2063–2074.

29. Novel antihelmintic activity of tinidazole coordination compounds. Relevance of the metal ion and structural properties / I. Alfaro-Fuentes, R. Castro-Ramírez, N. Ortiz-Pastrana et all. *J. Inorg. Biochem*. 2017. 176. P. 159–167.

30. Dixit D., Verma P.K., Marwaha, R. K. A review on “triazoles”: their chemistry, synthesis and pharmacological potentials. *J. of the Iranian Chem. Soc.* 2021. 18(10). P. 2535–2565.

31. Simurova N.V., Maiboroda O.I. Antiviral activity of 1,2,4-triazole derivatives (microreview). *Chemistry of heterocyclic compounds*. 2021.57(4). P. 420-422.

32. An alternative route to the arylvinyltriazole nucleosides / M.V Chudinov, A.N. Prutkov, A.V. Matveev et all. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2016. 26(14). P. 3223-3225.

33. Design, synthesis and biological evaluation of novel acetamide-substituted doravirine and its prodrugs as potent HIV-1 NNRTIs. / Z. Wang, Z. Yu, D. Kang et all. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2019. 27(3). 447-456.

34. Schiller D.S, Fung H.B. Posaconazole: an extended-spectrum triazoleantifungal agent. *Clin Ther*. 2007. 29(9). P. 1862–1886.

35. Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity evaluation of 1,2,4-triazole and its derivatives as a potential scaffold for the synthesis of drugs against prostaglandinendoperoxide synthase / B. Khan, A. Naiyer, F. Athar et all. *J. Bi omol. Struct. Dyn*. 2020. 7. P. 98-100.

36. In silico methods and tools for drug discovery / B. Shaker, S Ahmad, J. Lee et all. *Computers in Biology and Medicine*. 2021. 137. 104851.

37. A technology for improving aqueous solubility of drug / J. Henriques, P.L. Falé, R. Pacheco et all. *J. Pharm*. 2020. 22. P. 577–586.

38. J.G.M. Mvondo, A. Matondo, D.T. Mawete et al. In silico ADMET properties of quinine derivatives using SwissADME and pkCSM Webservers, *Int. J. Trop. Dis. Health.* 2021. 42. P.111-112.
39. Awortwe, C., Fasinu, P.S., Rosenkranz, B. Application of Caco-2 cell line in herb-drug interaction studies: Current approaches and challenges. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014. 17(1). P. 111–119.
40. Editorial: In silicomethods for drug design and discovery / S. Brogi, T.C. Ramalho, K. Kuca et al. *Front. Chem.* 2020. 8. P. 612.
41. Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties / B. Chandrasekaran, S.N. Abed, O. Al-Attraqchi et al. *Dosage Form Design Parameters.* 2018. P. 731–755.
42. Basic Pharmacologic Principles. / V.K. Bhosle, G. Altit, J. Autmizguine et al. *Fetal and Neonatal Physiology.* 2017. P. 187–201.
43. Predicting skin permeability by means of computational approaches: Reliability and caveats in pharmaceutical studies / B. Pecoraro, M. Tutone, E. Hoffman et al. *J. Chem. Inf. Model.* 2019. 59 (5). P. 1759–1771.
44. Berezhkovskiy L.M. The connection between the steady state ( $V_{ss}$ ) and terminal ( $V_{\beta}$ ) volumes of distribution in linear pharmacokinetics and the general proof that  $V_{\beta} \geq V_{ss}$ . *J. Pharm. Sci.* 2007. 96 (6). P. 1638–1652.
45. 1, 25-D3 protects from cerebral ischemia by maintaining BBB permeability via PPAR- $\gamma$  activation / T. Guo, Y. Wang, Y. Guo et al. *Front. Cell. Neuroscience.* 2018. 12. P. 480.
46. Discovery of novel diaryl urea derivatives bearing a triazole moiety as potential antitumor agents / M. Qin, S. Yan, L. Wang, et al. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2016. 115. P. 1–13.
47. Increased BBB permeability enhances activation of microglia and exacerbates loss of dendritic spines after transient global cerebral ischemia / F. Ju, Y. Ran, L. Zhu et al. *Front. Cell. Neuroscience.* 2018. 12. P. 480. P. 236.

## **ДОДАТКИ**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ  
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ  
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року  
м. Харків

Харків  
НФаУ  
2023

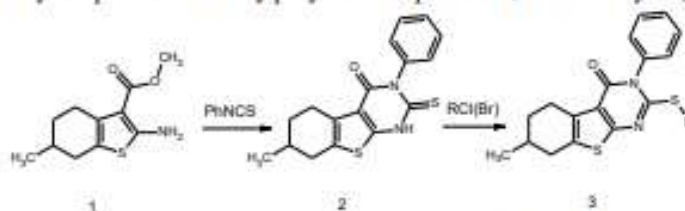
Секція 1  
«СИНТЕЗ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН»

проявляють протівірусну активність проти ентеровірусів та вірусу папіломи людини, проявляють протипухлинну дію.

**Мета дослідження.** Ми поставили собі за мету синтезувати ряд потенційно біологічно активних похідних 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із тіозамісниками для подальших досліджень їх біологічної активності.

**Матеріали та методи.** Для розуміння проблеми та отримання оглядової інформації були використані відкриті джерела Internet. Для аналізу отриманих літературних даних використовували методи індукції і дедукції, метод порівняння. Синтетичні дослідження проведені методами органічного синтезу, а для доведення будови використані методи спектроскопії ЯМР.

**Результати дослідження.** Для отримання рядів 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із 2-*S*-алкільними замісником різної природи, а саме стильними, стил ацетатним, 2-оксо-2-фенілетильним, бензильним та ацетамідними необхідно було формування проміжну 2-тіоксо-2,3-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-онову систему за взаємодією легко доступного метилового естеру (1) з фенілізотіоціанатом. Впровадження даної методики експериментально дозволило синтезувати в дві стадії ключовий тіон (2), який далі було проалкільовано у результаті отримано цільові сполуки (3).



**Висновки.** Розроблена синтетична процедура, яка дозволила легко отримати потенційно біологічно активні 2-*S*-алкільні 7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-они.

### IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ТА ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Веремійчук Д.О., Сулейман М.М., Єрьоміна Г.О.

Науковий керівник: Кобзар Н.П.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

kobzar.np@gmail.com

**Вступ.** Для прогнозування фармакокінетичного та токсикологічного профілю нових хімічних сполук, потенційних кандидатів у ліки, в даний час широко використовують *in silico* дослідження. За допомогою цих комп'ютерних методів прогнозування можна розрахувати такі фармакокінетичні параметри як абсорбція, розподіл, метаболізм, екскреція, а також дослідити токсичність і встановити кореляційну залежність біологічних властивостей хімічних сполук від їх молекулярних властивостей.

Аналіз даних літератури показав, що наявність у структурі речовини гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу обумовлює прояв різноманітної фармакологічної активності. Похідні 1,2,4-тріазолу проявляють протизапальну, протигрибкову, протівірусну, протипухлинну, гепатопротекторну, антидепресивну та інші види біологічної активності. Фармакологічний

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

потенціал цієї групи похідних ще не вичерпаний, а тому актуальним є пошук біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазолу, вивчення їх фармакологічної активності та фармакокінетичних та токсикологічних параметрів.

**Мета дослідження.** Дослідження за допомогою *in silico* методів фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу, а саме піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіонів з метою встановлення перспектив подальшого проведення фармакологічних досліджень.

**Матеріали та методи.** Дослідження фармакокінетичних та токсикологічних параметрів речовин проводили за допомогою програм pkCSM та admetSAR, дослідження біодоступності похідних 1,2,4-тріазолу проводили з використанням програми Mollinspiration Cheminformatics server.

**Результати дослідження.** Дослідження основних критеріїв молекулярних властивостей показало, що морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони відповідають усім критеріям «drug-like» К. Ліпінського та можуть вважатися перспективними сполуками для подальших досліджень. Піперидино- та хлорфенілпіперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони відповідають критеріям «drug-like» не за всіма показниками, зокрема мають значення молекулярної маси  $>500$  г/моль й коефіцієнт розподілу (Log P)  $> 5$ , що може зменшити їх ефективність, але відповідають іншим критеріям.

Оцінка параметрів абсорбції та розподілу показала, що досліджувані сполуки характеризуються високою прогнозованою проникністю ( $\log P_{app}$  0.85- 1.38  $\times 10^{-6}$  см/с) і значним відсотком всмоктування в кишечнику (в межах 90%), що свідчить про гарну абсорбцію. Згідно отриманих розрахунків, середнє значення логарифмічного коефіцієнта проникності шкіри  $\log K_p$  становить -2.75. Згідно результатів прогнозування, 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1-[(піперидин-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіон може бути субстратом Р-глікопротеїну, який здійснює виведення токсинів і ксенобіотиків з клітини. Що стосується інших сполук, то результати, отримані за допомогою програм pkCSM та admetSAR, відрізняються. Всі сполуки можуть інгібувати цей білок, що може вказувати на їх здатність регулювати фізіологічні функції Р-глікопротеїну, обмежуючи активне поглинання та розподіл цих сполук. Всі похідні мають достатньо високий розподіл в плазмі крові, здатні проникати до ЦНС. Всі сполуки можуть виявитись субстратами для ізоформи CYP3A4, що вказує на можливість метаболізуватися цим ферментом.

Середнє значення логарифмічного коефіцієнту кліренсу похідних 1,2,4-тріазолу становить 0.36 (мінімальне -0.102 для 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1-[(піперидин-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіону та максимальне 0.564 для 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-1-[(морфолін-4-іл)метил]-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіону). Відповідно до прогнозування морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіони можуть бути субстратами OCT2.

Гостра токсичність (LD50) досліджуваних похідних була розрахована *in silico* двома програмами pkCSM та admetSAR, є близькою для всіх сполук і склала 2.52-2.77 mmol/kg. Всі сполуки є малотоксичними, канцерогенність відсутня, речовини не викликають сенсibilізацію шкіри, але з вірогідністю 50% можуть бути кардіотоксичними. Деякі похідні можуть мати гепато- та нефротоксичність, хоча дані різняться за результатами двох програм прогнозування.

**Висновки.** Результати *in silico* дослідження фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу показали, що морфоліно- та піперазиновмісні 3-[(2,4-

## Продовження додатку А

Секція І  
«СИНТЕЗ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН»

дихлорфеноксидметил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіонін відповідають встановленим молекулярним стандартам для потенційних лікарських препаратів, мають прийнятні фармакокінетичні параметри та токсичність і можуть бути рекомендовані для подальших синтетичних та фармакологічних досліджень.

**КАРБОНОВІ КИСЛОТИ В ДІЄТИЧНИХ ДОБАВКАХ**

Горда А.О.

Науковий керівник: Шпичак Т.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

anastasiagorda0@gmail.com

**Вступ.** Карбонові кислоти, як поширені представники органічних сполук, є біологічно активними речовинами і природними фармакофорами, знайшли широке застосування у сучасних дієтичних добавках (ДД), здатні впливати та регулювати фізіологічні функції організму. Як відомо, ДД не є лікарськими засобами. Це фармакологічні або природні аналоги природних комплексів, які потрібні для нормального функціонування організму людини, і належать, згідно з класифікацією, до нутрицевтиків. Карбонові кислоти входять до складу багатьох ДД, які застосовуються в спортивній і відновлювальній медицині, косметології, геріатрії, кардіології тощо. Вони можуть міститися у складі харчових продуктів, напоїв, або використовуватися самостійно в різних формах, з метою забезпечення організму людини необхідною кількістю окремих карбонових кислот, зокрема, амінокислот, поліненасичених і жирних кислот.

**Мета дослідження.** Дослідити сучасний стан використання карбонових кислот як складових сучасних дієтичних добавок та їх вплив на організм.

**Матеріали та методи.** Аналіз літературних джерел з тематики, оцінка і систематизація отриманих знань.

**Результати дослідження.** Вважається, що органічні кислоти з різною хімічною структурою мають загальний механізм дії: змінюють внутрішньоклітинний рівень рН грам-негативних бактерій, руйнують їх клітинні мембрани та пригнічують основні обмінні процеси. Крім цього, вони знижують енергетичний потенціал і акумулюють токсичні аніони в бактеріальній клітині. Впливають на загальний стан, регулюють азотистий обмін, зміцнюють судини.

Буригтінова (янтарна) кислота – сильний антиоксидант спрямованої мітохондріальної дії, який на клітинному рівні має омолоджуючий ефект. Це ДД для живої клітини, отруєної алкоголем. Використовується тими, хто займається спортом, сприяє швидшому пристосуванню до зростаючих фізичних навантажень, знімає больові відчуття в натруджених м'язах. Може використовуватись при серцево-судинних захворюваннях, у неврології, ендокринології, пульмонології.

Комплекси поліненасичених омега-3 та омега-6 карбонових кислот (вітамін F) –  $\alpha$ -ліноленова кислота (омега-3), ейкозапентаєнова кислота (омега-3), докозагексаєнова кислота (омега-3), лінолева кислота (омега-6), арахідонова кислота (омега-6) – надзвичайно важливий для серцево-судинної системи, підвищує імунітет, зменшує запальні процеси в організмі. Через нестачу поліненасичених омега-3 кислот зростає ризик розвитку серцевих захворювань. Омега-3 ненасичені жирні кислоти – ейкозапентаєнова кислота та докозагексаєнова кислота у великих кількостях містяться в рибі та морепродуктах. Відома також  $\alpha$ -ліноленова кислота



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

**Веремійчук Д.О., Сулейман М.М., Єрьоміна Г.О.**  
**Науковий керівник: Кобзар Н.П.**

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ГРАМОТА

нагороджується

**Веремійчук Данило**

у секційному засіданні студентського  
наукового товариства кафедри  
медичної хімії

XXIX Міжнародна науково-практична  
конференція молодих вчених та студентів  
**«Актуальні питання створення нових  
лікарських засобів»**

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.  
м. Харків



**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра медичної хімії  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувачка кафедри**  
**медичної хімії**

---

**Ліна ПЕРЕХОДА**  
« 22 » серпня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Данила ВЕРЕМІЙЧУКА**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «*In silico* дослідження фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу»  
керівник кваліфікаційної роботи: Наталія КОБЗАР, к.фарм.н., доцент  
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: аналіз даних літератури щодо фармакологічних властивостей, використання в медичній практиці похідних 1,2,4-тріазолу, застосування *in silico* методів при створенні нових лікарських засобів для прогнозування біодоступності, фармакокінетичних та токсикологічних параметрів.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести огляд літератури щодо похідних 1,2,4-тріазолу, їх фармакологічних властивостей, обрати об'єкти та методи дослідження, провести прогнозування параметрів біодоступності, фармакокінетичного та токсикологічного профілю за допомогою *in silico* методів, проаналізувати отримані результати та зробити висновок про можливість подальших фармакологічних досліджень.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 6, рисунків – 8

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Наталія КОБЗАР, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	Вересень 2022	Вересень 2022
2	Наталія КОБЗАР, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	Листопад 2022	Листопад 2022
3	Наталія КОБЗАР, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	Січень 2023	Січень 2023
4	Наталія КОБЗАР, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	Лютий 2023	Лютий 2023

7. Дата видачі завдання: « 22 » серпня 2022 року

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури щодо похідних 1,2,4-тріазолу, їх фармакологічних властивостей та застосування в медицині.	Вересень-жовтень 2022	<b>виконано</b>
2	Теоретичне обґрунтування вибору об'єктів та методів дослідження. Проектування дизайну роботи.	Листопад 2022	<b>виконано</b>
3	Прогнозування біодоступності досліджуваних сполук.	Грудень 2022	<b>виконано</b>
4	Прогнозування фармакокінетичного профілю.	Січень 2023	<b>виконано</b>
5	Прогнозування токсичності.	Лютий 2023	<b>виконано</b>
6	Обробка і узагальнення отриманих результатів.	Березень 2023	<b>виконано</b>
7	Оформлення кваліфікаційної роботи і надання в Екзаменаційну комісію.	Квітень 2023	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Данило ВЕРЕМІЙЧУК

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Наталія КОБЗАР



**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 06 березня 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Веремійчук Данило Олександрович	<i>In silico</i> дослідження фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу	<i>In silico</i> study of the pharmacokinetic and toxicological profile of 1,2,4-triazole derivatives	доц. Кобзар Н. П.	проф. Власов С. В.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко



**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 112769 від «30 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Веремійчука Данила Олександровича, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «*In silico* дослідження фармако-кінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу / *In silico* study of the pharmaco-kinetic and toxicological profile of 1,2,4-triazole derivatives», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,  
професор



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

2%

22%

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Данила ВЕРЕМІЙЧУКА**

**на тему: «*In silico* дослідження фармакокінетичного та токсикологічного  
профілю похідних 1,2,4-тріазолу».**

**Актуальність теми.** Цікавими об'єктами для хімічних та фармакологічних досліджень є сполуки, які в одній молекулі містять каркас 1,2,4-тріазолу та інші фармакофорні замісники. Оптимізувати пошук нових лікарських засобів, які б мали гарні фармакологічні, фармакокінетичні та токсикологічні параметри дозволяють *in silico* методи. Вони дають змогу заощадити кошти, а також зменшити кількість піддослідних тварин при проведенні експериментальних досліджень.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Практична цінність результатів кваліфікаційної роботи полягає в отриманні даних щодо біодоступності, фармакокінетичних та токсикологічних параметрів піперидино-, морфоліно- та піперазиновмісних 3-[(2,4-дихлорфенокси)метил]-4-(2-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіонів за допомогою сучасних комп'ютерних програм. Результати дослідження можуть бути використані при подальшому цілеспрямованому пошуку біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазолу.

**Оцінка роботи.** Робота виконана на високому науковому рівні, одержані результати надійні, висновки логічні та обґрунтовані. Загальна оцінка роботи є позитивною.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.**

Кваліфікаційна робота Данила ВЕРЕМІЙЧУКА за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Наталія КОБЗАР

«07» квітня 2023 р.

**РЕЦЕНЗІЯ**

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація

**Данила ВЕРЕМІЙЧУКА**

на тему: *«In silico»* дослідження фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу».

**Актуальність теми.** Наявність у структурі речовин гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу обумовлює прояв різноманітної фармакологічної активності. Фармакологічний потенціал цієї групи похідних ще не вичерпаний, а тому актуальним є пошук біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазолу, вивчення їх фармакологічної активності та фармакокінетичних та токсикологічних параметрів. Для прогнозування фармакокінетичного та токсикологічного профілю сполук, потенційних кандидатів у ліки, в даний час широко використовують *in silico* дослідження.

**Теоретичний рівень роботи.** Усі наукові положення і висновки, сформульовані в роботі, ґрунтуються на одержаних результатах теоретичних і експериментальних досліджень, викладені коректно і є науково обґрунтованими.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** За результатами *in silico* прогнозування були визначені та рекомендовані перспективні сполуки для подальших фармакологічних досліджень.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Результати, отримані в кваліфікаційній роботі, можуть використовуватись для подальших синтетичних та фармакологічних досліджень серед похідних 1,2,4-тріазолу.

**Недоліки роботи.** Суттєвих недоліків у роботі не виявлено.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Данила ВЕРЕМІЙЧУКА відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент \_\_\_\_\_

проф. Сергій ВЛАСОВ

«14» квітня 2023 р.

**ВИТЯГ**

**з протоколу засідання кафедри медичної хімії**

**№ 10 від 21 квітня 2023 р.**

**ПРИСУТНІ:**

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, доц. Вадим ЗУБКОВ,  
доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ,  
доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита  
СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фс18(5,0д)-06 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Данила ВЕРЕМІЙЧУКА на тему: «*In silico* дослідження фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу»

**СЛУХАЛИ:** доповідь здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фс18(5,0д)-06 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Данила ВЕРЕМІЙЧУКА на тему: «*In silico* дослідження фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу», керівник – доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Наталія КОБЗАР.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Данила ВЕРЕМІЙЧУКА до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,  
професор**

**Ліна ПЕРЕХОДА**

**Секретар кафедри медичної хімії,  
доцент**

**Марина РАХІМОВА**

# НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## ПОДАННЯ

### 1. ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Данило ВЕРЕМІЙЧУК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «In silico дослідження фармакокінетичного та токсикологічного профілю похідних 1,2,4-тріазолу»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Данило ВЕРЕМІЙЧУК у повному обсязі виконав кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і допускається до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Наталія КОБЗАР

«07» квітня 2023 р.

### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Данило ВЕРЕМІЙЧУК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри  
медичної хімії

\_\_\_\_\_

Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 15 » червня 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Лена ДАВТЯН/