

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми.

В останні роки відмічається негативна тенденція до зростання питомої ваги виразкової хвороби в загальній кількості патологій шлунково-кишкового тракту. Вона діагностується у 8-10% дорослого населення працездатного віку, а серед пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями – майже у 40%. Недоліки фармакотерапії лікування виразкової хвороби, обмежена номенклатура лікарських засобів та наявність у них побічних ефектів є передумовою пошуку нових препаратів серед речовин різноманітних хімічних класів, які б максимально відповідали сучасним вимогам до ефективності та безпеки. Висока реакційна здатність та, як наслідок, значний потенціал хімічної модифікації та високої біологічної дії, привертають увагу вчених до похідних 1,2,4-тріазолу(4H). Структурна подібність (біоізостерність імідазольного та тріазольного циклів) створює передумови для виявлення похідними 1,2,4-тріазолів(4H) гістаміноблокуючої активності, як одного з механізмів противиразкової дії. В той самий час, похідні 1,2,4-тріазолу(4H) добре відомі як структурна основа ефективних засобів з протигрибковою та антибактеріальною активністю, що стало підґрунтям для пошуку в цьому ряду сполук з антихелікобактерною активністю. Однак хімічні властивості 5-заміщених похідних 3-меркапто(тіо)-1,2,4-тріазолу(4H) до цього часу все ще залишаються недостатньо вивченими. Тому розробка методів і синтез нових 5-заміщених похідних 3-меркапто(тіо)-1,2,4-тріазолу(4H), які виявляли б виражену противиразкову дію на фоні низької токсичності і простоти синтезу є актуальним питанням сьогодення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами.

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез нових біологічно активних органічних речовин та їх фокусованих комбінаторних бібліотек» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000944)

Мета та завдання дослідження. Метою даної роботи було моделювання структур і цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-арил(бензил, аліл)-1,2,4-тріазолу(4H); дослідження їх реакційної здатності, фізико-хімічних і противиразкових властивостей, пошук серед них найбільш перспективної речовини противиразкової дії; встановлення закономірностей зв'язку між хімічною будовою і противиразковою дією у вказаному ряду сполук; оцінювання достовірності прогнозу цього виду активності комп'ютерною програмою PASSOnline для визначення найбільш перспективних напрямків дизайну нових сполук противиразкової дії; проведення докінгових досліджень «структури-лідера» до противиразкових біомішеней з метою прогнозування вірогідного механізму дії. Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

1. Провести відбір базових структур 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-, аліл-)-5-(R¹)-феніл(окси-,аміно-,тіо-)метил-1,2,4-тріазолу(4H) на основі *in silico*

розрахунків параметрів біодоступності з використанням *Lipinski like фільтрів* (правило «П'яти»);

2. Провести прогнозування біологічної активності базових структур за допомогою комп'ютерної програми PASSOnline;
3. Визначити оптимальні напрямки структурної модифікації і запланувати на основі базових структур похідні 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-, аліл-)-5- (R¹)-феніл(окси-, аміно-, тіо-)метил-1,2,4-тріазолу (4H) з найбільшою прогнозованою противиразковою активністю;
4. Синтезувати 4-R-феніл(бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазол(4H)-3-тіони як напівпродукти цілеспрямованого синтезу;
5. Розробити препаративні методи синтезу 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл (бензил-, аліл-) -1,2,4-тріазолу (4H);
6. Дослідити фізико-хімічні властивості і довести будову синтезованих сполук сучасними фізико-хімічними методами аналізу;
7. Дослідити противиразкову активність і токсичність синтезованих сполук і на основі отриманих результатів зробити висновки про доцільність подальшого вивчення перспективних сполук;
8. На основі фармакологічних досліджень встановити закономірності «структура-противиразкова активність» в ряду 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл (бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу (4H);
9. Відібрати «структуру-лідер» як прототип препарату для лікування виразкової хвороби;
10. Оцінити достовірність прогнозу противиразкової активності комп'ютерною програмою PASSOnline;
11. Провести докінгові дослідження «структури-лідера» до противиразкових біомішеней з метою прогнозування вірогідного механізму дії;
12. Розробити аналітичні методики для стандартизації найбільш активної сполуки.

Об'єкти дослідження: молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл (бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу (4H) та продуктів їх хімічних перетворень.

Предмет дослідження – молекулярне моделювання, комп'ютерне прогнозування противиразкової активності, синтез нових 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-,аліл-)-1,2,4-тріазолу(4H), що не описані в літературі, дослідження противиразкової активності отриманих сполук, відбір високоактивних сполук для їх поглибленого вивчення як потенційних противиразкових лікарських засобів, докінгові дослідження, встановлення закономірностей «структура-противиразкова активність».

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія УФ- та ЯМР ¹H, тонкошарова хроматографія, елементний аналіз, комп'ютерний метод прогнозування біологічної активності (програма PASSOnline), докінгові дослідження (програма SCIGRESS ліцензія 742F6852C191), стандартні методики вивчення біологічної активності, методи хімічного аналізу, статистичні методи обробки експериментальних даних.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше на основі молекулярного моделювання здійснено синтез, вивчено будову, хімічні та противираzkові властивості 103 нових речовин, що не описані в літературі. Розроблено препаративні методи синтезу анілідів (4-бензил(феніл)-5-феноксиметил-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-ілтіо)оцтової кислоти і 3-фенацил-метилтіо-4-бензил(феніл)-5-феноксиметил-1,2,4-тріазолів(4*H*) шляхом S-алкілювання 4-R-феніл(бензил)-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-тіонів заміщеними хлорацетофенонами та анілідами хлороцтової кислоти; (4-феніл-5-феніламінометил-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-ілтіо)оцтової кислоти і 3-фенацилметилтіо-4-феніл-5-феніламінометил-1,2,4-тріазолів(4*H*) шляхом S-алкілювання 4-R-феніл-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-тіонів заміщеними хлорацетофенонами та анілідами хлороцтової кислоти; анілідів (4-аліл-5-(4-R¹)-фенілтіометил-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-ілтіо)оцтової кислоти і 4-аліл-5-(4-метил)фенілтіометил-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-ілтіо-1-(4-бром)ацетофенону шляхом S-алкілювання 4-R-аліл-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-тіонів заміщеними хлор(бром)ацетофенонами та анілідами хлороцтової кислоти, серед яких виявлені речовини з високою противираzkовою активністю.

Вперше здійснено прогноз фармакологічної активності синтезованих речовин комп'ютерною програмою PASSOnline, вивчено противираzkову активність нових сполук та узагальнено результати біологічного скринінгу. За результатами фармакологічного скринінгу вперше встановлені елементи залежності противираzkової активності від модифікації структури молекул в ряду 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл (бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу (4*H*). Отримана нова «сполука-лідер» як прототип препарату для лікування виразкової хвороби. Вперше на основі молекулярного докінгу обґрунтована здатність перспективної сполуки інгібувати H₂-гістамінові рецептори, фермент мікросомальну простагландинсинтазу та пригнічувати ріст збудника *Helicobacter pylori* як вірогідні механізми противираzkової дії. Вперше розроблено хімічні та фізико-хімічні методи для ідентифікації, кількісного визначення та випробування на чистоту найбільш активної речовини – N-(2-метилфеніл)-2-[(4-метоксифеніл-5-[(4-метилфеніл)аміно]метил}-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацетаміду.

Наукова новизна і пріоритет досліджень підтверджені патентом України на корисну модель № 89537 (25.04.2014).

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновані препаративні методи синтезу, результати фармакологічного скринінгу і виявлені закономірності зв'язку «структура-активність» в ряду 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу(4*H*) мають практичне значення і можуть використовуватися в подальшому пошуку нових біологічно активних субстанцій противираzkової дії. В результаті проведених досліджень:

1. Розроблено препаративні методи синтезу нової групи органічних сполук, встановлено їх противираzkову активність;
2. Поповнено бібліотеку ¹H ЯМР спектрів органічних біологічно активних речовин;

3. Запропоновано нову перспективну «структуру-лідер» як прототип препарату для лікування виразкової хвороби;
4. Проведено докінгові дослідження до противиразкових біомішеней та обґрунтовано здатність «структури-лідера» інгібувати H_2 -гістамінові рецептори, фермент мікросомальну простагландинсинтазу та пригнічувати ріст збудника *Helicobacter pylori* як вірогідні механізми противиразкової дії;
5. Отримано дані про залежність противиразкової активності від будови в ряду 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу(4H), які можуть бути використані для подальшого цілеспрямованого пошуку препаратів для лікування виразкової хвороби;
6. Розроблено аналітичні методики, які можуть бути використані при розробці методів контролю якості на перспективну субстанцію для промислового виробництва.

Методики синтезу нових речовин, результати фармакологічного скринінгу, закономірності зв'язку «структура – активність» та теоретичні висновки впроваджено в науково-дослідну роботу відділу синтезу фізіологічно активних речовин ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та «Інституту фармації Казахського національного медичного університету ім. С. Д. Асфендіярова», а також навчальний процес Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Для поглибленого фармакологічного вивчення рекомендується N-(2-метилфеніл)-2-[(4-метоксифеніл-5-[(4-метилфеніл)аміно]метил}-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацетамід, який проявляє противиразкову активність, що втричі перевищує активність ранітидину при низькій токсичності.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено літературно-патентний пошук джерел інформації за темою дисертаційної роботи;

- експериментальна синтетична частина роботи, яка викладена у дисертації, виконана особисто автором;
- вивчена реакційна здатність синтезованих речовин, здійснено прогнозування біологічної активності, результати синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом;
- проведена інтерпретація та узагальнення результатів спектральних досліджень;
- розроблено методи аналізу нової синтетичної субстанції відповідно до вимог державної фармакопеї України.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (2012 р, м. Харків), XIX Рос. нац. конгресі «Человек и лекарство» (2012, г. Москва), національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (2013, Харків), II научно-практ. конф. с междунар. участием (2013, г.Алматы), XX Рос. Нац. конгресі «Человек и лекарство» (2013, г. Москва), Укр. научно-практ. конф, посвященной 100-летию со дня рождения доктора химических наук профессора Павла Алексеевича Петюнина (2014, г.Харьков), International Scientific And Practical Conference Of

Young Scientists And Student (2015, Kharkov), 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (2015, г. Минск).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, в тому числі 9 статей в наукових виданнях та 8 тез доповідей на науково-практичних конференціях різних рівнів, одержано патент України на корисну модель.

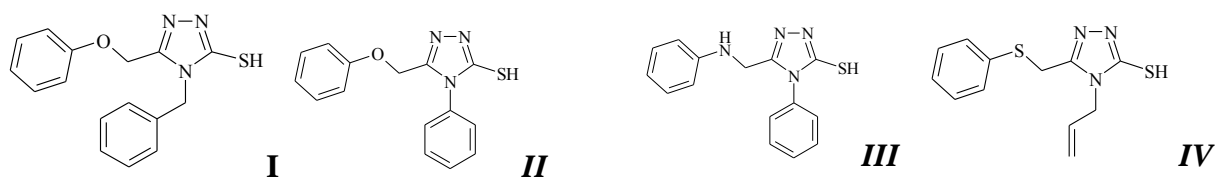
Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 156 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел. Обсяг основного тексту дисертації складає 127 сторінок друкованого тексту. Роботу ілюстровано 27 таблицями, 13 схемами та 14 рисунками. Список використаних джерел містить 138 найменувань, з них 69 – іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1 «Огляд сучасного арсеналу засобів для лікування виразкової хвороби» З метою вибору напрямку досліджень та формування базових структур в огляді літератури (*розділ 1*) проаналізовано сучасний асортимент та механізми дії відомих лікарських засобів для лікування виразкової хвороби. Показано, що практичне застосування в медицині знайшли здебільшого препарати гетероциклічної будови – похідні бензімідазолу, піридину, тіазолу, фурану, бенздіазепіну та 1,2,4-тріазолу(4H). Одним з аспектів огляду є обґрунтування перспективи використання у фармакокорекції виразкової хвороби похідних 1,2,4-тріазолу(4H), що зумовило вибір тематики експериментальних досліджень. В огляді наведені хімічні структури та методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу(4H), що за даними літератури, виявили гістаміноблокуючу або антихелікобактерну активність.

Розділ 2 Планування масиву досліджуваних сполук за допомогою логіко - структурного підходу та комп'ютерного прогнозування противиразкової активності

Аналіз сучасного стану наукових розробок в галузі механізмів дії противиразкових засобів, наведений в огляді літературних джерел, надав підґрунтя для раціонального планування експерименту. Об'єктивними причинами пошуку нових біологічно активних сполук в ряду похідних 3-меркапто(тіо)-1,2,4-тріазолу(4H) є високий синтетичний потенціал цього гетероциклу та можливість на етапі формування 1,2,4-тріазольного циклу вводити різноманітні замісники в 4 та 5-положення. На першому етапі молекулярного моделювання були запропоновані 4 базові структури – 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-, аліл-)-5-(R¹)феніл (окси-, тіо-, аміно-) метил-1,2,4-тріазоли (4H).



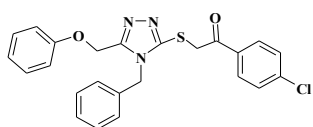
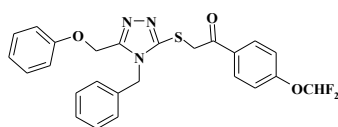
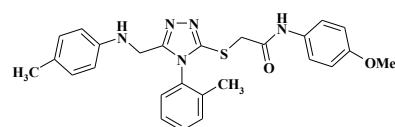
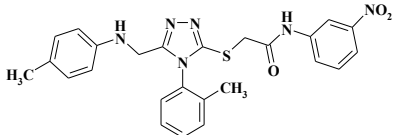
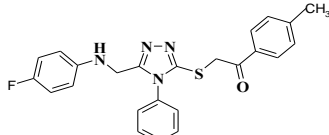
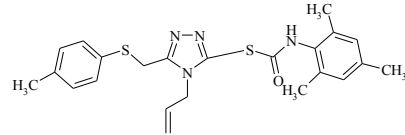
Для базових меркаптотріазолів **I-IV** було проведено *in silico* тестування на відповідність концепції Ліпінські Ліпінські «схожість з ліками». За результатами тестування, досліджувані сполуки **I-IV** можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення, як такі, що мають сприятливі параметри біодоступності. Перспективність базових структур стала підґрунтям для розширення кола їх похідних за рахунок введення в орто-, пара-, мета-положення фенільних радикалів, атома бром, а також «об'ємних» неполярних метильних і *трет*-бутильних замісників. Модифікацією меркаптогрупи шляхом введення в молекулу різних фармакофорних фрагментів нами заплановано понад 100 нових структур 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-*R*-феніл(бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу(4*H*). З метою встановлення впливу на прояв протівиразкової активності наявності або відсутності амідної групи, були заплановані вісім груп сполук (4 групи анілідів та 4 фенонів) (табл. 1). Для з'ясування перспективності синтезу запланованих структур, оптимізації і раціонального планування фармакологічного скринінгу, був здійснений комп'ютерний прогноз спектра біологічної активності за допомогою програми PASSOnline.

Табл. 1

Перспективні групи сполук за результатами PASSOnline прогнозу

Групи сполук	Індекси активності та неактивності (P_a , P_i)	Групи сполук	Індекси активності та неактивності (P_a , P_i)
<p style="text-align: center;">II</p>	Протівиразкова $P_a = 0,53-0,60$ $P_i = 0,01-0,12$ Антихелікобактерна $P_a = 0,59-0,66$ $P_i = 0,06-0,14$	<p style="text-align: center;">V</p>	Протівиразкова $P_a = 0,53-0,55$ $P_i = 0,05-0,08$ Антихелікобактерна $P_a = 0,59-0,66$ $P_i = 0,080-0,11$
<p style="text-align: center;">VI</p>	Протівиразкова $P_a = 0,51-0,55$ $P_i = 0,010-0,12$ Антихелікобактерна $P_a = 0,50-0,56$ $P_i = 0,030-0,11$	<p style="text-align: center;">VII</p>	Протівиразкова $P_a = 0,50-0,64$ $P_i = 0,09-0,08$ Антихелікобактерна $P_a = 0,55-0,62$ $P_i = 0,06-0,10$

Нами враховувалась наявність у прогнозі сполук індексів противиразкової, антихелікобактерної активності або впливу на H_2 -гістамінові рецептори на рівні вище 50%. Як вторинні фармакофори у запланованих сполуках були використані в 4-положенні – фенільні, бензильні, алільні замісники, в 5 положенні – замісники, що містять атоми з неподіленою парою електронів – феноксиметильні, феніламінометильні, фенілтіометильні. За результатами комп'ютерного прогнозування для всіх запланованих структур, перспективними противиразковими агентами можуть бути 4 з 8 груп гіпотетичних сполук. Згідно результатів прогнозу наявність анілідного фрагменту істотно не впливає на прояв запланованими структурами противиразкової активності. Перспективними можуть бути як сполуки з групи анілідів **II.63**, **II.66**, **II.102***, так і сполуки з групи фенонів **II.21** **II.24**, **II.84***.

**II.21****II.24****II.63****II.66****II.84****II.102**

**нумерація сполук відповідає нумерації в дисертаційній роботі*

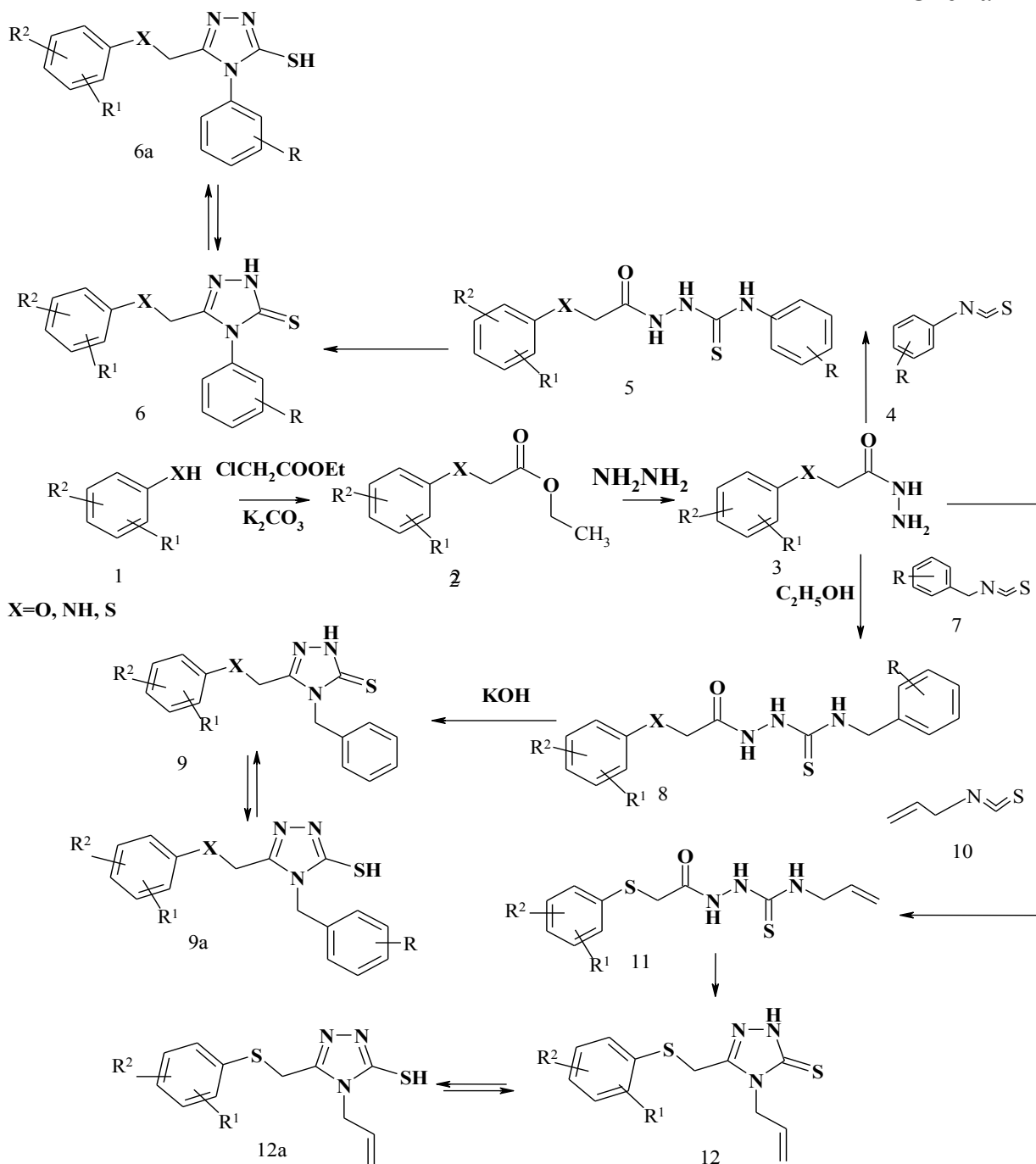
Найбільш перспективною базовою структурою згідно результатів прогнозу є 5-феніламінометил-3-меркапто-1,2,4-тріазол(4H) **III**.

Розділ 3 Синтез 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-*R*-феніл (бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу(4H)

Напівпродукти синтезу – 4-*R*-феніл(бензил-, аліл-)-5-(R^1 , R^2)феніл (окси-, аміно-, тіо-)метил-1,2,4-тріазол-3-тіони. При формуванні гетероциклічного кільця напівпродуктів синтезу заплановані замісники в 4 та 5 положення тріазольного циклу вводились нами вже на стадії циклізації. Для введення в цикл 1,2,4-тріазолу(4H) феноксиметильного замісника як вихідні речовини використовували феноли, феніламінометильної групи – аніліни, тіометильної групи – тіофеноли **1**, які алкілували етилхлорацетатом. Отримані естери **2** піддавали гідразінолізу, продукти реакції – гідразиди **3** вводили в реакцію взаємодії з арилізотіоціанатами **4**, бензилізотіоціанатами **7** та алілізотіоціанатами **10**. Експериментально встановлено, що оптимальними умовами внутрішньомолекулярної циклізації заміщених тіосемікарбазидів **5**, **8** та **11** в цільові 1,2,4-тріазол(4H)-3-тіони є кип'ятіння з 25% надлишком лугу, що дозволило отримати із задовільними виходами напівпродукти синтезу 4-*R*-феніл (бензил-, аліл-)-5-(R^1 , R^2)феніл (окси-, аміно-, тіо-) метил-1,2,4-тріа-

зол(4*H*)-3-тіони **6,9** і **12**, що теоретично можуть існувати в тіольних таутомерних формах **6-6a**, **9-9a** та **12-12a** (Схема 1).

Схема 1

***X=O***

- 6.1** $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{H}$
6.2 $\text{R}=4\text{-Br}$; $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{H}$
6.3 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=4\text{-t-Bu}$; $\text{R}^2=\text{H}$
6.4 $\text{R}=2\text{-CH}_3$; $\text{R}^1=4\text{-t-Bu}$; $\text{R}^2=\text{H}$
6.5 $\text{R}=3\text{-CH}_3$; $\text{R}^1=4\text{-t-Bu}$; $\text{R}^2=\text{H}$
6.6 $\text{R}=4\text{-t-Bu}$; $\text{R}^1=4\text{-CH}_3$; $\text{R}^2=\text{H}$
9.1 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{H}$;
9.2 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=4\text{-Br}$;
9.3 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=4\text{-CH}_3$

X=NH

- 6.7** $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=3\text{-Cl}$;
6.8 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=4\text{-Cl}$;
6.9 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=4\text{-F}$;
6.10 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=2\text{-CH}_3$, $\text{R}^2=6\text{-CH}_3$;
6.11 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=2\text{-CH}_3$, $\text{R}^2=3\text{-Cl}$;
6.12 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}^1=3\text{-Cl}$, $\text{R}^2=4\text{-Cl}$;
6.13 $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}^1=2\text{-CH}_3$, $\text{R}^2=3\text{-Cl}$;
6.14 $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=2\text{-CH}_3$;
6.15 $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}^1=4\text{-Cl}$, $\text{R}^2=\text{H}$;

X=S

- 12.1** $\text{R}^1=\text{t-Bu}$; $\text{R}^2=\text{H}$
12.2 $\text{R}^1=4\text{-CH}_3$; $\text{R}^2=\text{H}$

Будова синтезованих речовин була доведена з використанням елементного аналізу та даних спектроскопії ^1H ЯМР. В ^1H ЯМР спектрах усіх синтезованих напівпродуктів наявний синглет протонів NH-групи на ділянці 13,62-13,89 м.ч, що свідчить про утворення в результаті реакції переважно тійної таутомерної форми сполук **6,9** і **12**.

Сигнали метиленової групи в спектрах усіх 1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів **6, 9** і **12** представлені як дублети на ділянці 4,09-4,30 м.ч. Феніламінометильний залишок проявляється на спектрах сигналами протонів аміногрупи у вигляді триплетів на ділянці 5,21-6,60 м.ч. В усіх спектрах наявні також сигнали ароматичних протонів, які для *n*-заміщених сполук мають вигляд дублету дублетів на ділянці 6,98-7,94 м.ч.

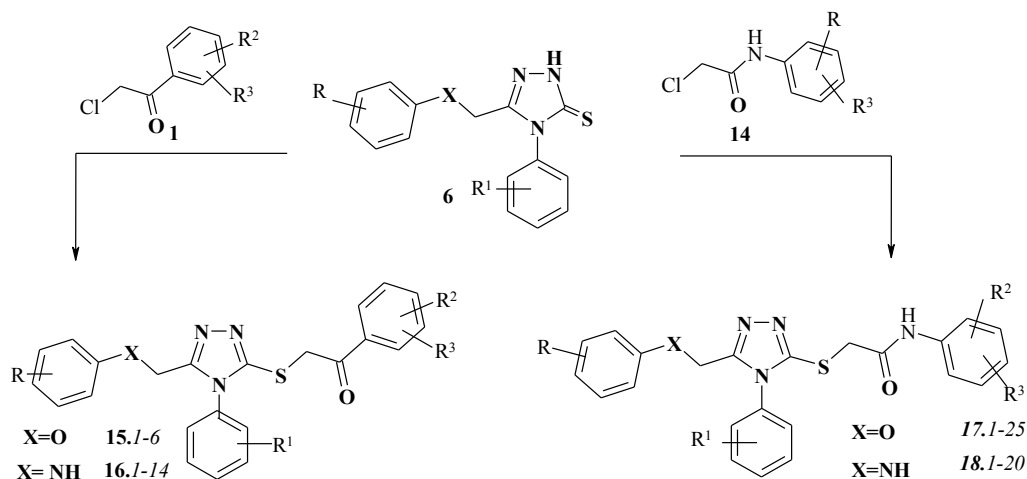
Напівпродукти синтезу отримані з високими виходами та надають різноманітні синтетичні можливості, тому викликають інтерес як базові структурні блоки для модифікації та формування ряду нових біологічно активних речовин.

Синтез цільових продуктів 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл (бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу(4H)

З метою дослідження впливу на прояв протиприжогової активності введення замісників за атомом Сульфору, нами був отриманий ряд нових S-заміщених 1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів.

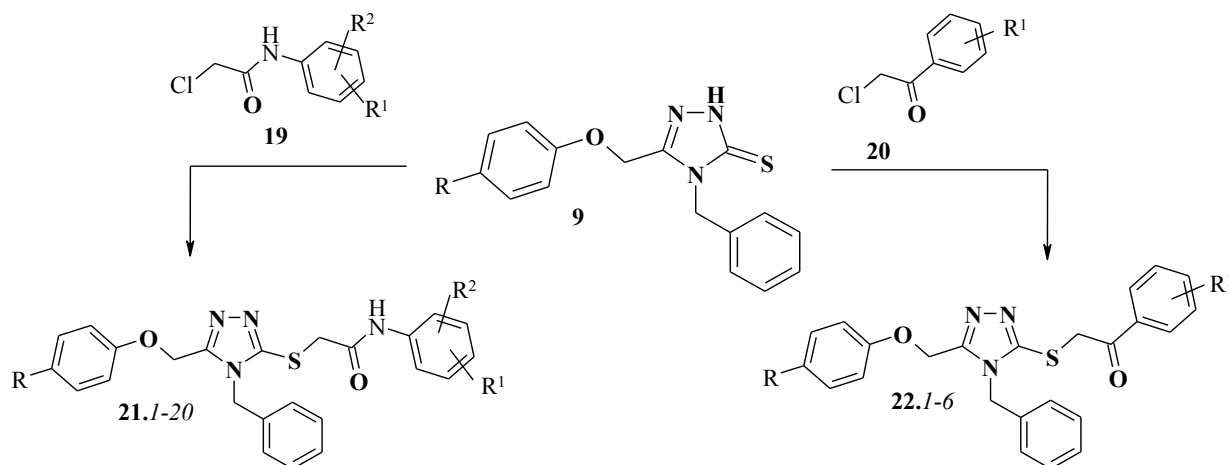
Синтез цільових сполук 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-R-феніл - 1,2,4-тріазолів (4H) **15, 16, 17** та **18** проводили S-алкілюванням 4-R-феніл-1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів **6** в умовах гомогенного основного каталізу. Реакцію алкілювання проводили взаємодією вихідних речовин **6** з хлорацетофенонами **13** та анілідами хлорцтової кислоти **14** в присутності 25% надлишку етанольного розчину калію гідроксиду. Алкілюючі агенти вводили в реакційну суміш, яка була отримана на стадії одержання 1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів. Очищення отриманих цільових сполук здійснювали кристалізацією з етанолу. Спроба збільшення виходів кінцевих продуктів додаванням більше ніж 50%-ого надлишку лугу не привела до очікуваного результату(Схема 2).

Схема 2.



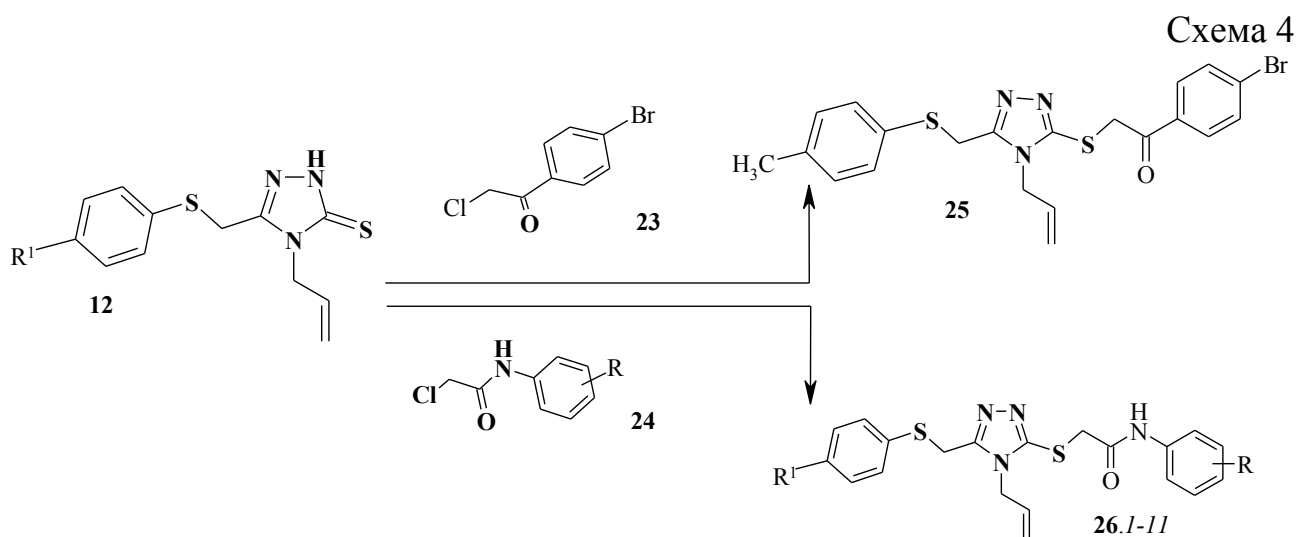
В аналогічних умовах нами були одержані продукти *S*-алкілювання 4-*R*-бензил-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-тіонів **9** – аніліди 2-[4-бензил-5-феноксиметил-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-ілтіо]оцтової кислоти **21** та 3-фенацилметилтіо-4-бензил-5-феноксиметил-1,2,4-тріазоли(4*H*) **22** (Схема 3).

Схема 3.



Для доведення будови цільових речовин використані елементний аналіз та метод ¹H ЯМР -спектроскопії.

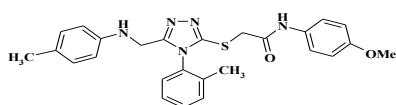
Про успішність реакції алкілювання свідчить зникнення на спектрах цільових продуктів синглетів NH-групи і поява сигналу метиленової групи залишку оцтової кислоти, який як і слід було очікувати, наявний у вигляді синглету на ділянці 4,20-4,37 м.ч. Віднесення сигналів метиленових груп здійснювали відповідно до їх мультиплетності та хімічного зсуву. У спектрах анілідів **17** та **18**, на відміну від спектрів фенонів **15**, **16**, наявний сигнал амідної групи (синглет на ділянці 9,52-10,22 м.ч.). Слід зазначити, що зміна замісників в 5 положенні та варіювання часу проведення реакції суттєво не впливає на виходи цільових продуктів. Продовжуючи подальші дослідження, ми синтезували структурні аналоги **25**, **26** з фенілтіометильним замісником в 5 положенні і алільним – у четвертому (Схема 4). Спроба отримання анілідів 2-[4-аліл-5-(4-*R*¹)-фенілтіометил-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-ілтіо]оцтової кислоти **26**, при нагріванні реакційної суміші до температури 50°C у присутності еквівалентної кількості натрію гідроксиду, виявилася не ефективною. Виходи кінцевих продуктів не перевищували 30%. Зміна умов проведення реакції, а саме кип'ятіння реакційної суміші (при температурі 30-40°C та поступового підвищення до 70°C) з 20% надлишком лугу, привело до збільшення виходів на 35-40%.



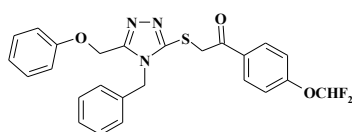
Розділ 4. Протівіразкова активність 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-*R*-феніл (бензил-, аліл-) 1,2,4-тріазолу(4*H*)

Вивчення протівіразкової активності синтезованих сполук проводилось на кафедрі фармакології НФаУ під керівництвом професора Дроговоз С. М. Відбір об'єктів для біологічних досліджень проводили за результатами прогнозування комп'ютерною програмою PASSOnline. Фармакологічні випробовування цілком підтвердили сподівання щодо правильності вибору об'єктів дослідження. Серед нових синтезованих речовин ідентифіковано 6 перспективних речовин з протівіразковою активністю, що не поступаються препарату порівняння ранітидину. Найбільш перспективні субстанції **18.19**, **16.8**, **22.3** – мають слабо виражену (35,66%, 24,09%, 22,02% відповідно), **22.5**, **26.9** – середньо виражену (40, 61%, 39,70% відповідно), **18.17** – високу протівіразкову активність (59,33%) (Рис.1).

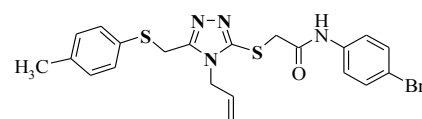
59,33%



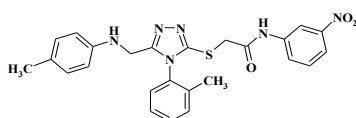
40,61%



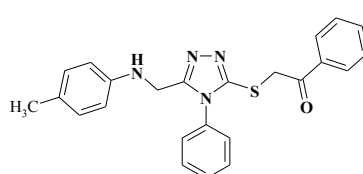
39,70%



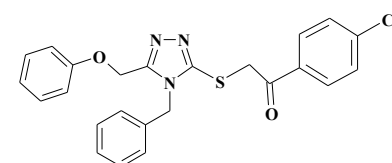
35,66%



24,09%



22,02%



Серед 6 найбільш перспективних субстанцій вибрана «структура-лідер» N-(2-метилфеніл)-2-[(4-метоксифеніл-5-{[(4-метилфеніл)аміно]-метил}-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацетамід як прототип препарату для лікування виразкової хвороби. «Структура-лідер» проявляє противиразкову активність (59,33%), що в три рази перевищує активність ранітидину та має низьку токсичність.

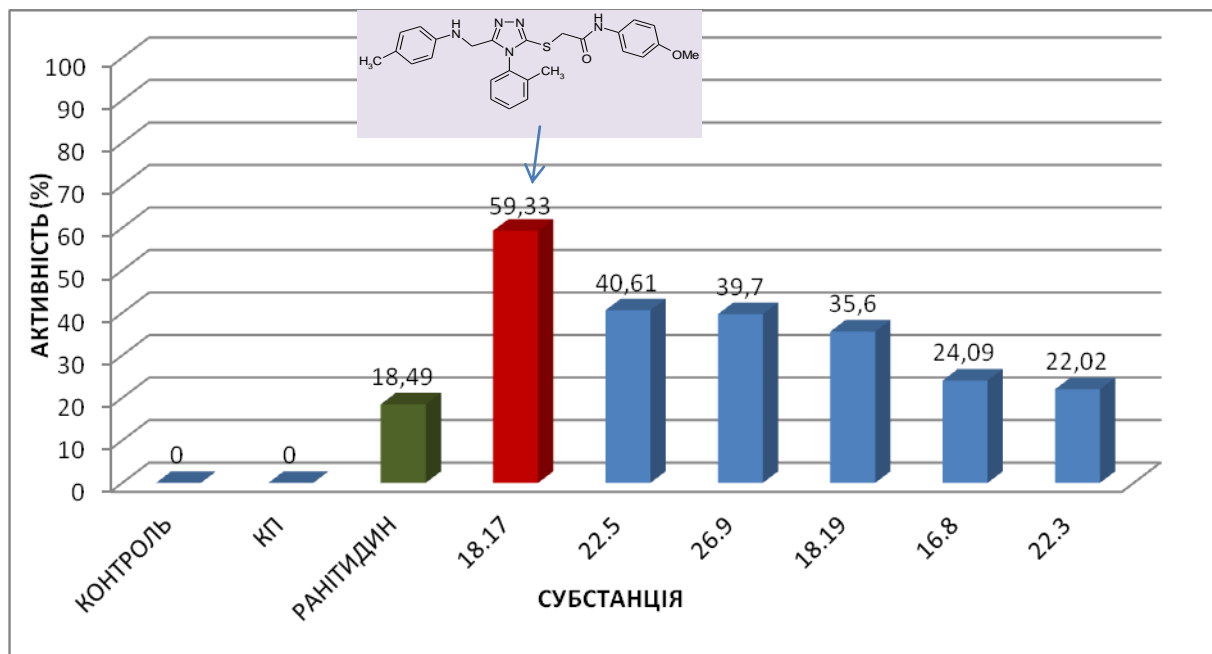
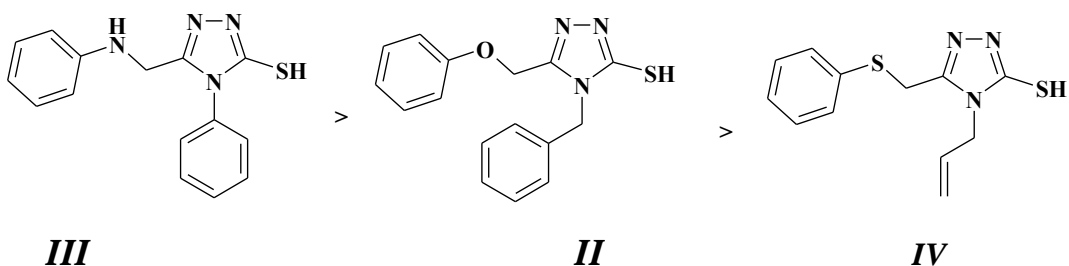


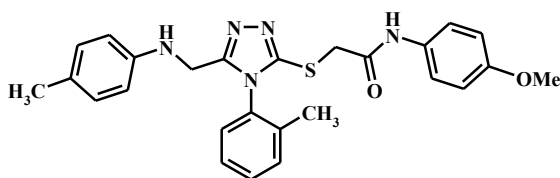
Рис.1. Показники противиразкової дії найбільш перспективних субстанцій

Одержані результати фармакологічного скринінгу противиразкової активності на 75% збігаються з результатами прогнозу комп'ютерної програми PASSOnline. Для визначення перспективних напрямків дизайну засобів противиразкової дії нами був проведений аналіз зв'язку «структура-активність». Найбільший внесок у активність вносить гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу (4H), що має в 5-положенні феніламінометильний, а в 4 – фенільний замісники (базова структура **III**), яку ми пропонуємо як найбільш перспективну для подальших досліджень. У цій групі похідні мають найвищі показники противиразкової активності, серед похідних цього гетероциклу знайдено найбільшу кількість перспективних речовин і «структуру-лідер». Слід відзначити, що заміна в базових структурах феніламінометильного залишку на феноксиметильний (базова структура **II**) чи фенілтіометильний (базова структура **IV**) приводить до зниження противиразкової активності у всіх досліджуваних сполуках.



На основі аналізу кореляції «структура-активність» сформульовано ряд положень для дизайну структури біологічно активних сполук з групи похідних 1,2,4-тріазолу (4H). Позитивно впливає на прояв речовиною противиразкової активності при введенні в різні базові структури **I-IV** введення галогенів, анілідного; N-бензиламідного фрагментів; метильної і метокси-груп; нітрогрупи в анілідному фрагменті. «Антифармакофорами» наявність яких стійко знижує противиразкову активність при введенні в базові структури **I-IV** є трет-бутильний та нафтильний замісники.

Вивчення противиразкової активності дозволило встановити закономірності «будова-дія», а також запропонувати для поглибленого вивчення N-(2-метилфеніл)-2-[(4-метоксифеніл-5-{[(4-метилфеніл)аміно]-метил}-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацетамід як новий потенційний лікарський засіб для лікування виразки, який має активність (59,33%), що в тричі перевищує активність референт препарату ранітидину (18,49%) та низьку токсичність.



Для найбільш активної субстанції проведено докінгові дослідження до потенційних біомішеней H₂-гістамінового рецептора (PDB код 1U19, препарат порівняння Ранітидин), фермента мікросомальної простагландинсинтази (PDB код 3 DWW, препарат порівняння Мізопростол) та збудника *Helicobacter pylori* (PDB ID: 3UX4). За даними докінгу, молекула N-(2-метилфеніл)-2-[(4-метоксифеніл-5-{[(4-метилфеніл)аміно]-метил}-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацетамід утворює комплекс з протеїном 1U19 H₂-гістамінового рецептора за рахунок водневих зв'язків між карбонільним атомом Оксигену і амінокислотами активного сайту протеїну Arg126, Asp123, Gln127, Gln212 і Gln276 (Рис. 2.A). Отримані результати свідчать про можливість утворення стійких комплексів молекули з 1U19, в яких розміщення ліганда в активному центрі рецептора і залишки амінокислот бічних ланцюгів, що приймають участь в утворенні нековалентних зв'язків, є аналогічними геометрії та типам зв'язування гістаміну. Величина скорингової функції Консенсус для перспективної сполуки (-34,35), що обчислена в результаті проведення молекулярного докінгу, свідчить про термодинамічну ймовірність утворення комплексу між молекулою досліджуваної речовини і вказаним рецептором і є зпівставною зі значенням відповідної скорингової функції (-35,03) для Ранітидину. За результатами молекулярного докінгу до іншої біомішені фермента мікросомальної простагландинсинтази «сполука-лідер» має значення скорингової функції Консенсус (-17,54) близьке до значення Мізопростолу

(-15,09) і теоретично може бути інгібітором протеїну цього ферменту (Рис. 2.Б).

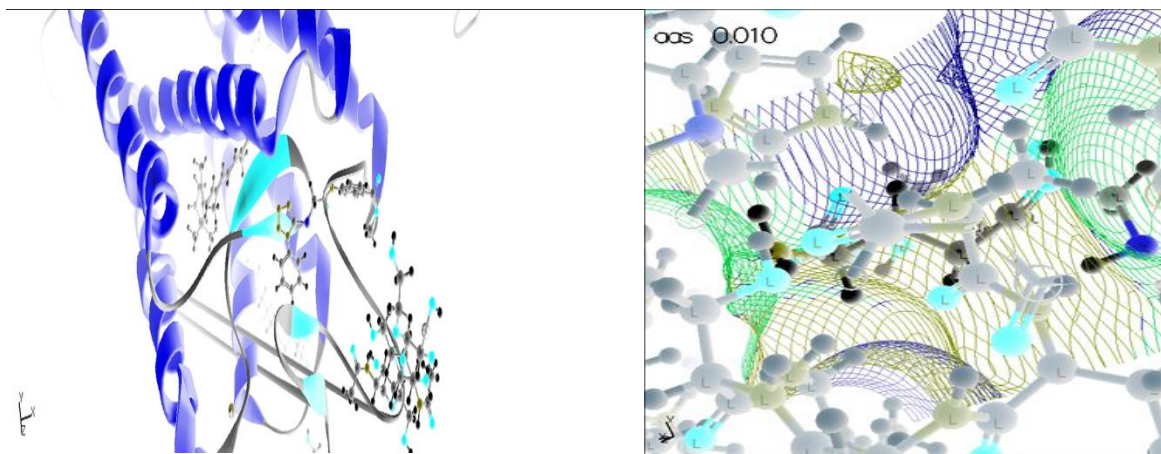


Рис. 2. А) «Структура-лідер» на ділянці зв'язування рецептора (PDB код 1 U19)

Б) «Структура-лідер» на ділянці зв'язування рецептора (PDB код 3 DWW)

Згідно результатів докінгових досліджень, афінитет до протеїну збудника *Helicobacter pylori* (значення скорингової функції Consensus «сполуки-лідера» дорівнює (-13,5)) може свідчити на користь наявності у сполуки антихелікобактерної дії. Отримані результати свідчать про здатність «структури-лідера» інгібувати H_2 -гістамінові, фермент мікросомальну простагландинсинтазу та пригнічувати ріст збудника *Helicobacter pylori* як вірогідні механізми противиразкової дії. Таким чином, за результатами докінгових досліджень «сполука-лідер» має афінитет до різних мішеней, що може свідчити на користь наявності у сполуки мультифакторного механізму дії.

Розділ 5. Розробка методів контролю якості на перспективну субстанцію N-(2-метилфеніл)-2-[(4-метоксифеніл-5-[(4-метилфеніл)аміно]-метил}-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацетамід

Перспективна субстанція є досить зручною в синтезі. Синтез здійснюється в одну стадію з задовільним виходом (71%) з доступних хімічних реагентів – 4-метоксифеніл-5-(4-метил)феніламінометил-1,2,4-тріазол(4H)-3-тіону **6** та N-(2-метилфеніл)ацетаміду хлороцтової кислоти **14**, не вимагає громіздкого технологічного обладнання, тому має перспективу для медичного застосування. Для «структури-лідера» встановлені інтервали температури плавлення та розчинність в різних розчинниках. Для ідентифікації перспективної субстанції як найбільш показові рекомендовано методи УФ- та 1H ЯМР-спектроскопії та ряд хімічних реакцій: з сумішшю кислот сульфатної Р та нітратної Р; з'являється фіолетове забарвлення, яке з часом переходить в вишнево-червоне; з реактивом Драгендорфа - оранжево-червоний осад. Для підтвердження наявності анілідного залишку в молекулі субстанції, речовину піддавали кислотному гідролізу. Утворений в результаті гідролізу 4-метоксіанілін, ідентифікували реакцією діазотування з наступним

азосполученням (червоне забарвлення). Чистоту контролювали методом тонкошарової хроматографії. Обґрунтовано та регламентовано наявність супутніх домішок та розроблено методики їх визначення. Експериментально підтверджено, що кількісний вміст доцільно визначати методом визначення азота після мінералізації сульфатною кислотою.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі, яке полягає в молекулярному моделюванні та цілеспрямованому синтезі нових біологічно активних сполук 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-арил-(бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу(4H), дослідження фізико-хімічних та противиразкових властивостей зазначених сполук, пошук серед них структури найбільш перспективної речовини противиразкової дії.

1. На підставі даних літератури та *in silico* розрахунків для проведення комп'ютерного скринінгу та подальшої хімічної модифікації були відібрані 4 базові структури – 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-, аліл-)-5-(R¹)-феніл (окси-, тіо-, аміно-) метил-1,2,4-тріазолу(4H);

2. Результати тестування 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-, аліл-)-5-(R¹)-феніл (окси-, тіо-, аміно-) метил-1,2,4-тріазолів(4H) на відповідність концепції "схожість з ліками" свідчать, що сполуки можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення, як такі, що мають сприятливі параметри біодоступності;

3. Проведено комп'ютерний PASSOnline прогноз гіпотетичних структур, запланованих на основі 3-меркапто-4-R-феніл(бензил-, аліл-)-5-(R¹)-феніл (окси-, тіо-, аміно-) метил-1,2,4-тріазолів(4H); виявлено, що згідно результатів прогнозу перспективними противиразковими субстанціями можуть бути 4 з 8 досліджуваних груп;

4. Розроблено препаративні методики синтезу 4-R-феніл(бензил-, аліл-)-5-(R¹)-феніл (окси-, тіо-, аміно-) метил-1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів;

5. Запропоновано методи синтезу речовин, що не описані в літературі:

- анілідів 2-[4-бензил(феніл)-5-феноксиметил-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтїо]оцтової кислоти і 3-фенацилметилтіо-4-бензил-5-феноксиметил-1,2,4-тріазолів(4H) шляхом S-алкілювання 4-R-феніл(бензил-)-1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів заміщеними хлорацетофенонами та анілідами хлороцтової кислоти;
- анілідів 2-[4-феніл-5-феніламіно-метил-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтїо]оцтової кислоти і 3-фенацилметилтіо-4-феніл-5-феніламінометил-1,2,4-тріазолів(4H) шляхом S-алкілювання 4-R-феніл-1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів заміщеними хлорацетофенонами та анілідами хлороцтової кислоти;
- анілідів 2-[4-аліл-5-(4-R¹)-фенілтіометил-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтїо]оцтової кислоти і 4-аліл-5-(4-метил) фенілтіометил-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтїо-1-(4-бром)ацетофенону шляхом S-алкілювання 4-R-аліл-1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів заміщеними хлор(бром)ацетофенонами та анілідами хлороцтової кислоти;

6. Структура синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ^1H ЯМР спектроскопії, чистота – методом ТШХ;
7. Проведено оцінку противиразкової активності перспективних сполук 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-*R*-феніл (бензил-, аліл-) 1,2,4-тріазолу (4*H*) та встановлено, що 6 з досліджуваних субстанцій проявляють противиразкову активність, що перевищує активність ранітидину;
8. Виявлена «структура-лідер» N-(2-метилфеніл)-2-[(4-метоксифеніл-5-[(4-метилфеніл)аміно]-метил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацетамід, яка має низьку токсичність та високу противиразкову активність (59,33%), що збігається з результатами прогнозу за допомогою програми PASSOnline;
9. Проведено докінгові дослідження «структури-лідера» до противиразкових мішеней; запропоновані можливі механізми реалізації ефекту; обґрунтована здатність «структури-лідера» інгібувати H_2 -гістамінові рецептори, фермент мікросомальну простагландинсинтазу – та пригнічувати ріст збудника *Helicobacter pylori* як вірогідні механізми противиразкової дії;
10. Проаналізовано закономірності зв'язку «структура - противиразкова активність» в ряду отриманих сполук; встановлено, що найбільший внесок у активність як базова структура вносить гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу (4*H*), що має в 5-положенні феніламінометильний, а в 4 – фенільний замісники, яку ми пропонуємо для подальших досліджень;
11. Розроблені аналітичні методики для стандартизації найбільш активної сполуки, що можуть бути використані при розробці методів контролю якості при промисловому виробництві. Для ідентифікації перспективної субстанції рекомендовано методи УФ- та ^1H ЯМР-спектроскопії та ряд хімічних реакцій; обґрунтовано та регламентовано наявність супутніх домішок та розроблено методики їх визначення; експериментально підтверджено, що кількісний вміст доцільно визначати методом визначення азоту після мінералізації сульфатною кислотою.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Saidov N.B. Synthesis, physico-chemical properties and prognosis of the pharmacological activity of 4-phenyl-5-(1,2,3-benzotriazolyl-1)-3-mercapto-1,2,4-triazole(4*H*) derivatives / N.B.Saidov, I.M.Kadamov, V.A.Georgiyants // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т.10, вип.4 (40). – С. 25-28. *Особистий внесок автора: синтез та інтерпретація спектрів.*
2. Saidov N.B. Synthesis of the new biological active compounds among derivatives of 3-mercapto-4-benzyl-5-methoxyphenyl-1,2,4(4*H*)-triazole / N.B. Saidov, I.M.Kadamov, V.A.Georgiyants // Вісник фармації. – 2012. - № 4(72). – С. 22-26. *Особистий внесок автора: синтез та інтерпретація спектрів.*
3. Планирование, синтез и фармакологическая активность алкильных производных 3-меркапто-4-фенил-5-ариламинометил-1,2,4-триазола(4*H*) / Н. Б. Саидов., И. М. Кадамов, В. А. Георгиянц, А. В.Таран // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 11. – С. 11-15. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*

4. Синтез, физико-химические свойства и прогноз фармакологической активности новых производных 3-меркапто-4-арил-5-(4-трет-бутил)фенил-оксиметил-1,2,4-триазола(4H) / Н.Б.Саидов, И.М.Кадамов, В.А.Георгиянц, П.А.Безуглый // Вестник Таджикского национального университета (научный журнал). Серия естественных наук. – 2013. - № 1/3 (110). – С.67-72 *Особистий внесок автора: синтез та інтерпретація спектрів.*
5. Синтез, физико-химические свойства и фармакологический потенциал производных 3-меркапто-4-фенил-5-фенилтиометил-1,2,4-триазола(4H) / Н.Б.Саидов, И.М.Кадамов, В.А.Георгиянц, Н.В.Гарная // Вестник таджикского национального университета. – 2013. - № 1(102). – С.219-224. *Особистий внесок автора: синтез та інтерпретація спектрів.*
6. Saidov N.B. The synthesis of new 3-phenacylmethylthio-4-aryl-5-phenylaminomethyl-1,2,4-triazoles(4H) as potenyal neurotropic agents / N.B.Saidov, I.M.Kadamov, V.A.Georgiyants // ЖОрФХ. – 2013. – 11, № 1(41). – С. 44-48. *Особистий внесок автора: синтез та інтерпретація спектрів.*
7. Synthesis, docking studies, and biological evaluation of anti-ulcer activity of 4-allyl-5-(4-R₁)-phenylthiomethyl-1,2,4-triazole-3-ylmercaptoacetic acid derivatives / V. Georgiyants, L. Perekhoda, N. Saidov, I. Kadamov // Eur. Chem. Bull. – 2014. – Vol. 3, № 5. – P. 466-471 *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*
8. Docking studies and biological evaluation of anti-cancer activity of new 1,2,4-triazole(4H) derivatives/ V.Georgiyants, L.Perekhoda, N.Saidov, I.Kadamov // Scripta scientifica Pharmaceutica. – 2014. – Vol. 2. – P. 46-53 *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*
9. Synthesis of novel substituted 4-phenyl-5-phenoxyethyl-3-mercapto-1,2,4-triazole (4H) derivatives as potential anti-ulcer agents/ Idibeg Kadamov, Lina Perekhoda, Narzullo Saidov, Victoriya Georgiyants // Scripta scientifica Pharmaceutica. – 2015. – Vol. 2. №2. – P. 28-34 *Особистий внесок автора: синтез та систематизація результатів противиразкової активності.*
10. Патент на корисну модель № 89537 С 07 D 249/08 (2006.01), С 07 D 271/04, А61К 31/00. Алкіловані похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолу та 1-феніл-1H-тетразол-5-тіолу, що проявляють противиразкову активність / Георгіянц В.А., Северіна Г.І., Дроговоз С.М., Тимофєєв М.П., Саїдов Н.Б., Кадамов І.М., Сааод Хайдар; Національний фармацевтичний університет. Заявлено 15.11.2013 № u 2013 13292; Опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8.
11. Саидов Н.Б. Целенаправленный синтез потенциальных противовирусных веществ в ряду производных 3-тио-1,2,4-триазола / Н.Б.Саидов, И.М.Кадамов, В.А.Георгиянц // В кн. Актуальні питання створення нових лікарських засобів. – Мат. Всеукраїнської науково-практ. конф. студентів та молодих вчених., 19-20 квітня 2012 р., м.Харків. – Х.: Вид-во НфаУ. – 2012. – Т.1, С.27. 471 *Особистий внесок автора: синтез та інтерпретація спектрів.*
12. Перспективы создания оригинальных синтетических лекарственных средств на основе серосодержащих производных 1,2,4-триазола / Н.Б.Саидов, И.М.Кадамов, В.А.Георгиянц, Л.А.Перехода // Сборник материалов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 23-27 апреля

2012 г. М.: 2012. – С. 420-471 *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*

13. Докинг синтетических веществ групп производных 1,2,4-триазола и тетразола как инновационный путь к рациональному поиску и созданию новых лекарственных препаратов / Н.Б.Саидов, И.М.Кадамов, В.А.Георгиянц, А.И.Северина, Хайдар С. // Сборник материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 15-19 апреля 2013 г. М.: 2013. – С. 422-423. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*
14. Современные методы молекулярного дизайна и рационального поиска перспективных средств / В.А.Георгиянц, Н.Б.Саидов, И.М.Кадамов, Сааод Хайдар, А.И.Северина // В кн.: Клінічна фармація: 20 років в Україні: Мат національного конгресу (Харків, 21-22 березня 2013 р.). – Х., 2013. – С. 58-59 *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*
15. Целенаправленный синтез новых противоязвенных веществ – производных 1,2,4-триазол-3-тиола и 1-фенил-1H-тетразол-5-тиола / В.А.Георгиянц, А.И.Северина, Н.Б.Саидов, И.М.Кадамов, Сааод Хайдар // В сб. Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике.: Сб. мат. II науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Алматы, 2013. – С.6-7. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*
16. Георгиянц В.А. Целенаправленный синтез новых биологически активных субстанций в ряду производных 3-меркапто-1,2,4-триазола с использованием современных подходов / В.А.Георгиянц, Н.Б.Саидов, И.М.Кадамов // В кн.. Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: Мат. Укр. наук.-практ. конф, присвяченої 100-річчю з дня народження доктора хімічних наук, професора Павла Олексійовича Петюніна. – Харків, 24-25 квітня 2014 р. – С.29. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*
17. Synthesis of the new derivatives of 3-mercapto-4-R-5-R¹-methoxyphenyl-1,2,4(4H)-triazole / I. M Kadamov, P. O. Bezugly, V. A. Georgiyants, L. O. Perekhoda, N. B. Saidov // In “Topical issues of new drugs development”: Abstracts of International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student (April 23, 2015). – Kh.: Publishing Office NUPh, 2015. – P. 23 *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи.*
18. Современные подходы к целенаправленному синтезу биологически активных веществ гетероциклической природы / Перехода Л. А., Сыч И. В., Кадамов И. М., Северина А. И., Амжад абу Шарк, Сааод Хайдар, Саидов Н. Б // В сб. Актуальные проблемы современной медицины и фармации. –2015.: Сб. тезисов докладов 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Минск, 2015. – С. 1693.

АНОТАЦІЯ

Кадамов І.М. Цілеспрямований синтез речовин противиразкової дії в ряду 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-арил(бензил-, аліл-) -1,2,4-тріазолу (4H). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2016.

Дисертація присвячена пошуку нових біологічно активних сполук в ряду 5-заміщених похідних 3-меркапто-4-арил(бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазолу(4H). Вперше шляхом S-алкілювання 4-R-феніл(бензил-, аліл-)-1,2,4-тріазол(4H)-3-тіонів заміщеними хлор(бром)ацетофенонами та анілідами хлороцтової кислоти синтезовано, вивчено будову, хімічні та біологічні властивості 103 нових не описаних в літературі анілідів 2-[4-бензил(феніл)-5-феноксиметил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]оцтової кислоти і 3-фенацилметилтіо-4-бензил(феніл)-5-феноксиметил-1,2,4-тріазолів; анілідів 2-[4-феніл-5-феніламінометил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]оцтової кислоти і 3-фенацилметилтіо-4-феніл-5-феніламінометил-1,2,4-тріазолів; анілідів 2-[4-аліл-5-(4-R¹)-фенілтіометил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]оцтової кислоти і 4-аліл-5-(4-метил)фенілтіометил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо-1-(4-бром)ацетофенону, серед яких виявлені речовини з противиразковою активністю. Структура синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та спектроскопії ¹H ЯМР. Виявлено перспективну «сполуку-лідер» яка має низьку токсичність та високу противиразкову активність (59,33%), що збігається з результатами прогнозу за допомогою програми PASSOnline. Встановлено ряд закономірностей взаємозв'язку «структура – противиразкова активність» в ряду отриманих сполук. Проведено докінгові дослідження «структури-лідера» до противиразкових мішеней; обґрунтована її здатність інгібувати H₂-гістамінові рецептори, фермент мітосомальну простагландин-синтазу та пригнічувати ріст збудника *Helicobacter pylori* як вірогідні механізми противиразкової дії.

Ключові слова: синтез, S-алкілювання, 1,2,4-тріазол(4H), спектральні характеристики, фармакологічні дослідження, докінг.

АННОТАЦИЯ

Кадамов И.М. Целенаправленный синтез веществ противоязвенного действия в ряду производных 3-меркапто-4-арил (бензил-, аллил-)-1,2,4-триазола (4H). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Министерство здравоохранения Украины, Львов, 2016.

Диссертация посвящена поиску новых биологически активных соединений в ряду 5-замещенных производных 3-меркапто-4-арил(бензил-, аллил-)-1,2,4-

триазола(4H), исследованию физико-химических и противовоспалительных свойств указанных соединений и поиску среди них структуры наиболее перспективного вещества противовоспалительного действия. На основании данных литературы о биоизостерности имидазольного цикла молекулы гистамина и триазольного цикла, для проведения компьютерного скрининга и дальнейшей химической модификации были отобраны и протестированы на соответствие концепции «сходство с лекарствами» 4 базовые структуры – 3-меркапто-4-R-фенил(бензил-, аллил-)–5-(R¹)-фенил(окси-, тио-, амино-)метил-1,2,4-триазолы(4H). Результаты тестирования ключевых структур показали, что соединения могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения, как имеющие благоприятные параметры биодоступности. По результатам компьютерного PASSOnline прогноза гипотетических структур, смоделированных на основе 3-меркапто-4-R-фенил(бензил-, аллил-)–5-(R¹)-фенил(окси-, амино-)метил-1,2,4-триазолов (4H) перспективными противовоспалительными субстанциями могут быть 4 из 8 исследуемых групп. Впервые S-алкилированием 4-R-фенил (бензил-, аллил-)–5-(R¹)-фенил (окси-, амино-, тио-) метил-1,2,4-триазол-3-тионов замещенными хлор(бром)ацетофенонами и анилидами хлоруксусной кислоты осуществлен синтез 103 новых веществ, не описанных в литературе: а именно, анилидов 2-[4-бензил(фенил-)–5-феноксиметил-1,2,4-триазол-3-илтио]уксусной кислоты и 3-фенацилметилтио-4-бензил(фенил-)–5-феноксиметил-1,2,4-триазолов; анилидов 2-[4-фенил-5-фениламинометил-1,2,4-триазол-3-илтио]уксусной кислоты и 3-фенацилметилтио-4-фенил-5-фениламинометил-1,2,4-триазолов; анилидов 2-[4-аллил-5-(4-R¹)-фенилтиометил-1,2,4-триазол-3-илтио]уксусной кислоты и 4-аллил-5-(4-метил)фенилтиометил-1,2,4-триазол-3-илтио-1-(4-бром)ацетофенона. Структура всех синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа и спектроскопии ¹H ЯМР, чистота – методом ТСХ. В результате фармакологического скрининга установлено, что 6 из исследуемых 5-замещенных производных 3-меркапто-4-R-фенил(бензил-, аллил-)–1,2,4-триазола(4H) проявляют противовоспалительную активность, превышающую активность ранитидина. Выделено перспективную «структуру-лидер» N-(2-метилфенил)-2-[(4-метоксифенил-5-{[(4-метилфенил)амино]-метил}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетамид, которая проявляет высокую противовоспалительную активность (59,33 %) при низкой токсичности, что совпадает с результатами прогноза с помощью программы PASSOnline. Проведены докинговые исследования «структуры-лидера» к противовоспалительным мишеням; предложены возможные механизмы реализации эффекта; обоснована способность «структуры-лидера» ингибировать H₂-гистаминовые рецепторы, фермент микросомальную простагландинсинтазу и угнетать рост возбудителя *Helicobacter pylori* как возможные механизмы противовоспалительного действия.

Проанализированы закономерности связи «структура – противовоспалительная активность» в ряду полученных соединений. Наибольший вклад в активность как базовая структура вносит гетероциклическая система 1,2,4-триазола (4H), имеющая в 5-положении фениламинометильный, а в 4 – фенильный заместители. Эта базовая структура предложена нами как наиболее перспективная для дальнейших исследований. Среди вторичных «фармакофоров», наличие

которых устойчиво влияет на проявление веществом противоязвенной активности при введении в разные базовые структуры, были выделены: анилидный фрагмент; N-бензиламидный фрагмент; метильная и метоксигруппы; нитрогруппа в анилидном фрагменте; присутствие галогенов в структуре. Также выявлены «антифармакофоры», присутствие которых устойчиво снижает противоязвенную активность: *трет*-бутильный и нафтильный фрагменты. Для перспективной субстанции разработаны методы контроля качества: установлены интервалы температуры плавления и растворимость в различных растворителях; исследованы спектральные характеристики субстанции и предложены методики идентификации с использованием химических реакций и ^1H ЯМР- и УФ-спектрофотометрии; разработана методика определения сопутствующих примесей методом тонкослойной хроматографии; разработана методика количественного определения субстанции методом определения азота после минерализации серной кислотой.

Ключевые слова: синтез, S-алкилирование, 1,2,4-триазол(4*H*), спектральные характеристики, фармакологические исследования, докинг.

SUMMARY

Kadamov I.M. The purposeful synthesis of antiulcer substances in the series of 3-mercapto-4-aryl (benzyl-, allyl-) -1,2,4-triazole (4*H*) derivatives.– Manuscript.

The dissertation for candidate's degree in pharmaceutical sciences in the speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Lviv, 2016.

Dissertation is devoted to the search of new potential biologically active substances among 5-substituted derivatives of 3-mercapto-4- phenyl(benzyl-,allyl-)-1,2,4- triazoles (4*H*). For the first time, the synthesis of 103 new substances by S-alkylation substituted chlor(brom)acetophenones and anilides of chloracetic acid 4-R-phenyl(benzyl-,allyl-)-1,2,4-triazole(4*H*)-3-thiones: namely, anilides of 2-[4-benzyl (phenyl)-5-phenoxyethyl-1,2,4-triazole(4*H*)-3-ylthio]acetic acid and 3-phenacylmethylthio-4-benzyl(phenyl)-5-phenoxyethyl-1,2,4-triazole(4*H*); anilides of 2-[4-phenyl-5-phenylaminomethyl-1,2,4-triazole(4*H*)-3-ylthio]acetic acid, 3-phenacylmethylthio-4-phenyl-5-phenylaminomethyl-1,2,4-triazole(4*H*); anilides of 2-[4-allyl-5-(4-R¹)-phenylthiomethyl-1,2,4-triazole(4*H*)-3-ylthio]acetic acid and 4-allyl-5(4-methyl)-phenylthiomethyl-1,2,4-triazole(4*H*)-3-ylthio-1-(4-bromo)aceto-phenone have been done. «Compound-leader» with a high antiulcer activity (59,33%) and a low level of toxicity was discovered. A docking study «structure-leader» to antiulcer biotargets were carried out; was established ability to «structure-leader» to inhibit histamine H₂-receptor, enzyme microsomal prostaglandin synthase and the growth of the pathogen *Helicobacter pylori* as probable mechanisms of antiulcer action. Relationship «structure – antiulcer activity» was founded and «structure-leader» as a new perspective antiulcer drug was recommended for further research.

Keywords: synthesis, S-alkylation reaction, 1,2,4-triazole(4*H*), spectral characteristics, pharmacological studies, docking.