

**Studying polysaccharides extracted from rhizomes of
different species of Geranium L. genus
of Ukrainian flora**

L.M. Rybak

Summary. The paper addresses the results of studying qualitative composition and the quantitative content of total alcohol-soluble monosaccharides and polysaccharides fractions in rootstocks of 4 species of Geranium L. genus of Ukrainian flora (*G. robertianum* L., *G. sanguineum* L., *G. sibiricum* L. and *G. macrorrhizum* L.), obtained by thin-layer chromatography and spectrophotometry.

Key words: monosaccharides, polysaccharides, rootstocks, geranium, thin-layer chromatography, spectrophotometry, anthrone sulfate reagent.

**ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ
БИБЛИОТЕКИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-4-
R-5-R¹-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Саидов Н.Б., Георгиянц В.А.

Таджикский национальный университет, г. Душанбе

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Резюме. Спланирован синтез и осуществлен компьютерный прогноз вероятной фармакологической активности производных 3-меркапто-4-R-5-R¹-4Н-1,2,4-триазола и полупродуктов синтеза – соответствующих 3-меркапто-1,2,4-триазолов. Установлено, что потенциальная фармакологическая активность в значительной мере зависит от природы заместителей. Наиболее вероятными для разных групп соединений являются антигипертензивные, противовирусные, противовоспалительные, альвеолярные и противосудорожные свойства.

Ключевые слова: библиотека производных, оптимизация, синтез, биологически активные вещества.

Современная фармацевтическая химия характеризуется все более прагматичным подходом к синтезу. Широкие возможности планирования эксперимента с использованием не только логико-структурного анализа, но и различных программных продуктов, позволяют сузить ряды потенциальных кандидатов в лидеры, а следовательно, и материальные затраты на синтез. Что касается фармакологического скрининга, то возможность его планирования позволяет сэкономить не только деньги на проведение экспериментальных исследований, но и уменьшает количество животных, необходимых для

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

использования. Сегодня во многих странах ведутся широкие исследования в области синтеза потенциальных лекарственных субстанций среди производных 1,2,4-триазола [1-4]. Этому способствуют несколько факторов – достаточно простые в препаративном отношении способы формирования триазольного гетероциклического ядра с различными заместителями и уже зарекомендовавшие себя в медицинской практике лекарственные препараты из этой химической группы, в частности рибавирин. Анализ литературных данных показал, что большинство исследований направлено на поиск в этом ряду потенциальных антимикробных, противогрибковых, противовирусных средств. Однако, проведенные нами ранее исследования позволили выявить среди производных 1,2,4-триазола и вещества с высоким уровнем противосудорожной активности [5,6].

Цель исследования: спланировать синтез ряда производных 3-меркапто-4-R-5-R¹-4H-1,2,4-триазола и осуществить прогноз возможных видов фармакологической активности для запланированных структур.

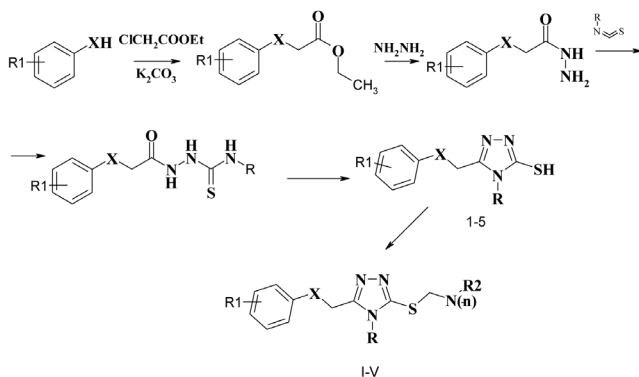
ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования нами были выбраны неописанные в литературе производные 3-меркапто-1,2,4-триазола, синтез которых может быть осуществлен по стандартным методикам из доступных реагентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из методов формирования ядра 3-меркапто-1,2,4-триазола(4H) с заместителями в четвертом и пятом положениях, является взаимодействие гидразидов органических кислот с соответствующими изотиоцианатами [7]. При этом заместитель в положении 4 соответствует природе изотиоцианата, а в пятом положении – остатку органической кислоты. С учетом имеющихся в литературе данных о подобных соединениях, мы запланировали синтез не описанных ранее веществ по схеме.

Схема



В качестве исходных соединений мы запланировали использование фенолов, ароматических меркаптанов и аминов; для введения заместителей

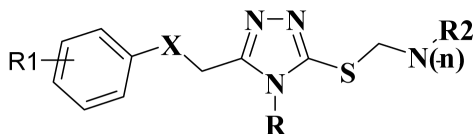
ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

в положение 5 наиболее привлекательным мы считаем аллил- бензил- и арилизоцианаты; для алкилирования ключевых интермедиатов – 3-меркапто-1,2,4-триазолов нами запланировано использование амидов хлоруксусных кислот и галогенацетофенонов.

Таким образом, запланировано синтез 10 групп производных (табл.1).

Таблица 1

Общие формулы запланированных соединений



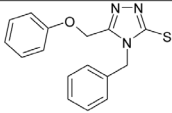
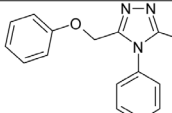
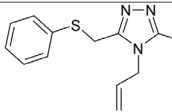
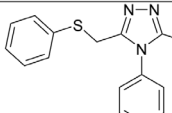
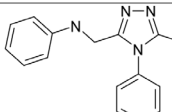
Группа	Исх	X	R	n
I а	1	O	Bn	1
I б	1	O	Bn	0
II а	2	O	Ar	1
II б	2	O	Ar	0
III а	3	S	All	1
III б	3	S	All	0
IV а	4	S	Ar	1
IV б	4	S	Ar	0
V а	5	N	Ar	1
V б	5	N	Ar	0

Варьирование радикалов в исходных соединениях позволит корректировать особенности фармакологического действия и токсического влияния на организм.

Для планирования и оптимизации синтеза был осуществлен прогноз фармакологической активности 5 полупродуктов – меркаптотриазолов (1-5) и продуктов их алкилирования (I-V) с использованием программы PASS [8]. При этом для статистической достоверности при просчете активности использовали формулы с наиболее доступными радикалами в амидной функции хлоруксусной кислоты, исходных фенолах и анилинах, изотиоцианатах. Интересным оказался факт вероятности достаточно широкого спектра фармакологической активности исходных соединений (табл.2).

Прогноз фармакологической активности исходных 3-меркаптотриазолов (1-5) показал, что общей и наиболее значительной для всех соединений является предполагаемая антигипертензивная активность и для четырех из пяти – седативная активность. Общими являются также способность антагонизма к адренорецепторам и агонизма к интерферону. Последнее качество свидетельствует о потенциальных противовирусных свойствах.

Строение и прогноз фармакологической активности
3-меркапто-1,2,3-триазолов

№	Структура	Прогноз активности
1		0.930 Антигипертензивная 0.766 Ингибитор дофамин-β-гидроксилазы 0.638 Ингибитор ликазы 0.577 Агонист интерферона 0.543 Антианемическая
2		0.723 Седативная 0.667 Антагонист α-адренорецепторов 0.653 Ингибитор MAO 0.622 Антигипертензивная 0.551 Спазмолитическая 0.518 Агонист интерферона
3		0,760 Мембранопротекторная 0.677 Антигипертензивная 0,614 Агонист интерферона 0,599 Радиопротекторная 0,546 Противоязвенная
4		0.867 Антагонист α-адренорецепторов 0.818 Седативная 0.818 Антигипертензивная 0.747 Ингибитор MAO 0.669 Агонист интерферона 0.563 Анти-Helicobacter pylori 0.511 Антагонист тиреоидного гормона 0.517 Противоязвенная
5		0.852 Седативная 0.752 Антагонист α-адренорецепторов 0.728 Психотропная 0.722 Антиневротическая 0.617 Антигипертензивная 0.512 Агонист интерферона 0.500 Анальгетическая 0.506 Регулятор метаболизма нуклеотида

Последующей задачей стал расчет вероятности проявления различных видов биологической активности продуктами алкилирования. Для этого нами в программу вводились не менее 10 соединений каждой группы и были выбраны наиболее частые для группы вероятности проявления активности (табл.3).

**Прогнозируемая фармакологическая активность 3-меркапто
-4-R-5-R¹-4H-1,2,4-триазолов**

Група	
I а	Антигипертензивная; ингибитор гистамин-N-метилтрансферазы;
I б	Антигипертензивная; противоязвенная; анти- <i>Helicobacter pylori</i> ; антагонист рецепторов глюкагона
II а	Антагонист холестерина; лечение атеросклероза
II б	Анальгетическое; антагонист рецепторов глюкагона
III а	Мембранопротекторная; противоязвенная; анти- <i>Helicobacter pylori</i> ; гипохолестеринемическая
III б	Ингибитор гистамин-N-метилтрансферазы
IV а	противоязвенная; гипохолестеринемическая; тромболитическая; ингибитор гистамин-N-метилтрансферазы
IV б	Мембранопротекторная; противоязвенная; анти- <i>Helicobacter pylori</i> ; антагонист рецепторов глюкагона
V а	Анальгетическая, антиневротическая, противосудорожная
V б	Анальгетическая; антиневротическая, противоязвенная,

Как видно из таблицы 3, активность целевых продуктов варьирует как в зависимости от заместителей в 4 и 5 положении, так и от природы алкилирующего агента. Как и в случае исходных меркаптопроизводных, у аминозамещенных (Va,б) наблюдается способность влиять на цнс. Хорошие результаты могут быть получены, направленные на лечение язвы, благодаря сочетанию противоязвенной и антихеликобактерной активности в группах Ia, IIIa и IVб. Кроме того, соединения первой группы имеют высокую вероятность проявления антигипертензивной активности, а вещества аллизамещенные (IIa) перспективны для лечения атеросклероза.

ВЫВОД

В результате проведенных исследований спланирован синтез биологически активных производных 3-меркапто-4-R-5-R¹-4H-1,2,4-триазола. На основании данных собственных исследований, логико-структурного анализа и компьютерного прогноза установлено, что они в зависимости от структуры перспективны как потенциальные антигипертензивные, противовирусные, противоязвенные, анальгетические и противосудорожные средства. Проведенные исследования позволяют осуществить направленный синтез соединений данного ряда и оптимизировать фармакологический скрининг.

Литература

1. **Al-Omar M.A.** Synthesis and Antimicrobial Activity of New 5-(2-Thienyl)-1,2,4-triazoles and 5-(2-Thienyl)-1,3,4-oxadiazoles and Related Derivatives / M. A. Al-Omar // *Molecules*. – 2010. – № 15. – С. 502-514.
2. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities / H. Bayrak, A. Demirbas, S. Alpay [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 1057-1066.
3. Synthesis and biological activity of some novel trifluoromethyl-substituted

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

1,2,4-triazole and bis(1,2,4-triazole) Mannich bases containing piperazine rings / Bao-Lei Wang, Yan-Xia Shi, Yi Ma [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2010. – Vol. 58, № 9. – P. 5515–5522.

4. **Lindner M.** Pharmacophore elucidation and molecular docking studies on 5-phenyl- 1-(3-pyridyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid derivatives as COX-2 inhibitors / M. Lindner, W. Sippl, A. A. Radwan // Sci. Pharm. – 2010. – Vol. 78, № 2. – P. 195–214.

5. Синтез, спектральні характеристики та прогноз фармакологічної активності нових похідних N-арил—2-[4-(1H-1-пропіл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетаміду / Г.І. Гашко, В.О.Янченко, В.А.Георгіянець, А.М.Демченко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2009. – вип. 18. –Т.3 – С. 555-560.

6. Synthesis of new N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazolo-[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide derivatives / A.I.Severina, V.A.Yanchenko, A.R.Hayrulin [et al] // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2009. – Т.7, вип. 3 (27). – С. 25-29.

7. **Vanek T.** Preparation of 3- and 3,5-substituted 1,2,4-Triazoles // T. Vanek, V. Velkova, J. Gut // Coll. Czech. Chem. Commun. – 1984. – Vol. 9, № 11. – P. 2492-2495.

8. **Фильц О.А.** Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов. / О.А. Фильц, В.В. Поройков // Успехи химии. – 2012. – Т. 81, №1. – С. 158-174.

Попереднє планування бібліотеки похідних 3-меркапто-4-R-5-R¹-4H-1,2,4-триазолу для оптимізації цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин

Саїдов Н.Б., Георгіянець В.А.

Резюме. *Сплановано синтез та здійснено комп'ютерний прогноз ймовірної фармакологічної активності похідних 3-меркапто-4-R-5-R¹-4H-1,2,4-триазолу і напівпродуктів синтезу - відповідних 3-меркапто-1,2,4-триазолів. Встановлено, що потенційна фармакологічна активність в значній мірі залежить від природи замісників. Найбільш ймовірними для різних груп сполук є антигіпертензивні, протівірусні, противиразкові, анагетичні і протисудомні властивості.*

Ключові слова: *бібліотека похідних, оптимізація, синтез, біологічно активні речовини.*

Preliminary planning of the library of 3-mercapto-4-R-5-R¹-4H-1,2,4-triazole derivatives to optimize the directed synthesis of biologically active substances

N.B. Saidov, V.A. Georgiants

Summary. *Synthesis and computer prognosis of the possible pharmacological*

Зб. наук. праць співробіт. НМАПО
імені П.Л.Шупика 21(4)/2012

activity of derivatives of 3-mercapto-4-R-5-R¹-4H-1,2,4-triazole and semi-products (appropriate 3-mercapto-1,2,4-triazoles) were planned and carried out. It was established that the potential pharmacological activity largely depended on the nature of the substituents. Anti-hypertensive, anti-viral, anti-ulcer, analgesic and anticonvulsant properties were most likely characteristics for different groups of compounds.

Key words: *library of derivatives, optimization, synthesis, biologically active substances.*

ВИВЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ЛИСТЯ, КВІТОК ТА КОРЕНЕВИЦ З КОРЕНЯМИ ПІВОНІЇ ЛІКАРСЬКОЇ СОРТІВ «ALBA PLENA» ТА «ROSEA PLENA»

Сахацька І.М., Кисличенко В.С., Журавель І.О., Бурда Н.Є.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Резюме. *За допомогою атомно-емісійного спектрографічного методу проведено вивчення елементного складу листя, квіток та кореневищ з коренями півонії лікарської сортів «Alba plena» та «Rosea plena», яке показало наявність 19 елементів, а також був встановлений кількісний вміст цих елементів.*

Ключові слова: *елементний склад, атомно-емісійний спектрографічний метод, півонія лікарська*

ВСТУП

Мінеральні елементи є життєво необхідними для обмінних процесів в організмі людини. Вони забезпечують постійність осмотичного тиску, кислотно-лужну рівновагу, беруть участь в різних реакціях обміну речовин, процеси секреції, всмоктування, кровотворення, згортання крові, виведення з організму метаболітів тощо [1, 3, 5].

В народній медицині для лікування багатьох захворювань застосовують кореневища з коренями півонії лікарської [6]. Сорти півонії лікарської «Alba plena» та «Rosea plena» широко культивуються в Україні.

Тому з метою розширення сировинної бази та комплексного фітохімічного вивчення листя, квіток та кореневищ з коренями півонії лікарської сортів «Alba plena» та «Rosea plena» доцільним було встановлення елементного складу цих видів сировини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вивчення елементного складу досліджуваних видів сировини був використаний атомно-емісійний спектрографічний метод з фотографічною реєстрацією.

Підготовка проби для аналізу складалася з обережного обвуглювання