

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ХІМІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ
Кафедра органічної хімії**

Дипломна робота магістра

**Дослідження біологічного профілю продуктів
електрофільної гетероциклізації
ненасичених похідних 1,2,4-триазолу**

Виконав: студент II курсу
спеціальності 102 Хімія
Панько Тарас Іванович
Керівник: д.х.н., проф. Сливка М.В.
Рецензент: к.х.н., доц. Роман Л.Ю.

ЗМІСТ

	стор.
СКОРОЧЕННЯ ТА ПОЗНАЧЕННЯ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	8
1.1. Анелювання тiazольного циклу до ядра 1,2,4-триазолу	8
1.2. Анелювання триазольного циклу до ядра 1,3-тиазолу	12
1.3. Одночасне утворення і 1,3-тиазольного і 1,2,4-триазольного циклів	14
1.4. Синтетична стратегія отримання катіонного виду [1,3]тиазоло[3,2- b][1,2,4]триазоліума.	14
1.5 Ефективний синтез заміщених [1,3]тиазоло[3,2 b][1,2,4]гексабромотелуратів триазол-7-ію	16
1.6 Перспективи застосування похідних 1,2,4-триазолу в медицині	16
1.7 Ефективні шляхи пошуку біологічно активних сполук	19
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	20
2.1. ADMET прогнозування для алкіл\арил заміщених тiazоло[3,2- b][1,2,4]триазолій катіонів	20
2.2. ADMET прогнозування для бромалкіл заміщених тiazоло[3,2- b][1,2,4]триазолій катіонів	21
2.3. ADMET прогнозування для йодоалкіл заміщених тiazоло[3,2- b][1,2,4]триазолій катіонів	23
2.4 ADMET прогнозування для селенхлоровмісних тiazоло[3,2- b][1,2,4]триазолій катіонів	24
2.5 ADMET прогнозування для селенбромовмісних тiazоло[3,2- b][1,2,4]триазолій катіонів	25
2.6 ADMET прогнозування для телурхлоровмісних тiazоло[3,2- b][1,2,4]триазолій катіонів	27
2.7 ADMET прогнозування для телурбромовмісних тiazоло[3,2- b][1,2,4]триазолій катіонів	29
РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	31
ВИСНОВКИ	36
РЕЗЮМЕ	37
SUMMARY	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	39

СКОРОЧЕННЯ ТА ПОЗНАЧЕННЯ

Ac	Ацетил
Allyl	Аліл
Bu	н-Бутил
ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity
Et	Етил
EtOH	Етанол
iPrOH	Ізопропіловий спирт
Me	Метил
Ph	Феніл
R	Радикал
TEA	Триетиламін
δ	Хімічний зсув
д	Дублет
ДМСО (DMSO)	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамід
м	Мультиплет
м.ч.	Мільйонні частки
ПМР	Протонний магнітний резонанс
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
с	Синглет
Спектр ЯМР ^{13}C	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C
Спектр ЯМР ^1H	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H
т	Триплет
TMS	Тетраметилсилан
LUMO	Найнижча за енергією молекулярна орбіталь, яка не зайнята електронами в основному стані молекули

LUMO+1	Наступна після LUMO вільна орбіталь, тобто друга за енергією незайнята молекулярна орбіталь.
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
QSAR	Процедура побудови моделей, що дозволяє прогнозувати кількісні характеристики біологічної активності
QSPR	Процедура побудови моделей, що дозволяє прогнозувати фізичні та фізико-хімічні властивості органічних сполук
LogS	Показник водорозчинності
BBB	Показник проникнення гематоенцефалічного бар'єру
НІА	Показник кишкової абсорбції
LogP	Значення ліпофільності
DILI	Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами
T1/2	Період напіврозпаду
TPSA	Топологічна площа полярної поверхні

ВСТУП

Актуальність роботи. Похідні 1,2,4-триазолу демонструють широкий спектр біологічної активності, що робить їх цінними для медичної практики. Багато гетероциклічних сполук цього класу використовуються як ефективні протигрибкові препарати, зокрема флуконазол, воріконазол та ітраконазол. Крім того, низка фармацевтичних засобів, що містять 1,2,4-триазольне ядро, проявляють антидепресантні, кардіопротекторні та антиоксидантні властивості. Наприклад, кардіологічний препарат «Тіотриазолін» є розчином морфолінієвої солі тіазотної кислоти, що містить цей гетероцикл.

Окрім медицини, похідні 1,2,4-триазолу знайшли застосування і в промисловості. Вони використовуються у фотосправі як ефективні добавки до фотоемульсій, а також як інгібітори корозії кольорових металів і їх сплавів. Крім того, численні пестициди, що застосовуються в сільському господарстві, також містять триазольні фрагменти.

Популярність похідних 1,2,4-триазолу пояснюється їхньою високою фармакологічною активністю та відносно низькою токсичністю. Завдяки цим цінним властивостям дослідження в галузі синтетичної хімії триазольних систем залишаються актуальними.

Актуальним в цьому плані є ефективний пошук структур-лідерів з максимальною біологічною активністю серед сполук ряду симетричних триазолів, які при цьому володіють низькою токсичністю та високою біодоступністю.

Мета і завдання дослідження:

Створити фармакокінетичні профілі ADMET для продуктів електрофільної гетероциклізації ненасичених похідних 1,2,4-триазолу та, на основі результатів, обрати сполуки-кандидати для подальших досліджень в галузі фармації та медицини

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити **наступні завдання**:

- проаналізувати літературні дані щодо синтезу конденсованих похідних на основі 1,2,4-триазолу методом електрофільної гетероциклізації;
- провести розрахунки фармако-кінетичних профілів ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity);
- оцінити біологічний профіль конденсованих похідних 1,2,4-триазолу з метою виявлення перспективних структур-кандидатів у лікарські засоби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» згідно ОНП другого (магістерського) рівня вищої освіти предметною за спеціальністю 102 Хімія.

Організація та методи дослідження. Для ADMET оцінки тестованих лікарських препаратів ми використали веб-платформу ADMETLab. Формати спрощеної молекулярно-вхідної системи (SMILES) для тестованих лікарських препаратів взято з бази даних PubChem.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розраховано біологічний профіль конденсованих похідних 1,2,4-триазолу з метою скринінгу перспективних структур-кандидатів у лікарські засоби. Вперше проаналізовано залежність основних критеріїв біологічного профілю від структурних параметрів.

Практичне значення одержаних результатів. Скринінг біологічного профілю продуктів електрофільної гетероциклізації ненасичених похідних 1,2,4-триазолу дозволив визначити перспективні структури-кандидати у лікарські засоби.

Особистий внесок дипломанта. Студентом Паньком Тарасом Івановичем було проаналізовано інформаційні й літературні джерела по синтезу гетероциклічних сполук методом електрофільної гетероциклізації. Постановка розрахункових експериментів та інтерпретація їх результатів, формування висновків проведено спільно з науковим керівником.

Апробація результатів магістерської роботи.

Дослідження апробоване на студентській науковій конференції УжНУ (Секція: Органічна хімія) в 2025р.:

1. **Панько Т.І.,** Король Н.І., Сливка М.В. Дослідження біологічного профілю продуктів електрофільної гетероциклізації ненасичених похідних 1,2,4-триазолу. // Тези студентської наукової конференції УжНУ (Секція: Органічна хімія), 22 Травня 2025, Ужгород, Україна, С. 48.

Структура та обсяг дипломної роботи. Дипломна робота магістра викладена на 42 сторінках друкованого тексту та складається з вступу, трьох розділів (Літературний огляд, Обговорення результатів, Експериментальна частина), висновків, переліку літературних посилань (31 джерела), та анотації українською та англійською мовами. Обсяг основного тексту складає 32 сторінок, робота містить 13 схем, а також 7 таблиць та 2 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Синтез 1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4] триазольного кільця був вперше описаний Поттсом та Хусейном у 1971 році [1]. Їхній метод базувався на анелюванню триазольного циклу до заміщених 2-гідразидо-1,3-тіазолів при взаємодії з карбоновими кислотами та їх похідними. Подальшими дослідженнями цієї реакції займалися багато науковців [2–6], і в результаті, були розроблені нові модифіковані методи отримання циклу 1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу (Рис. 1.1).

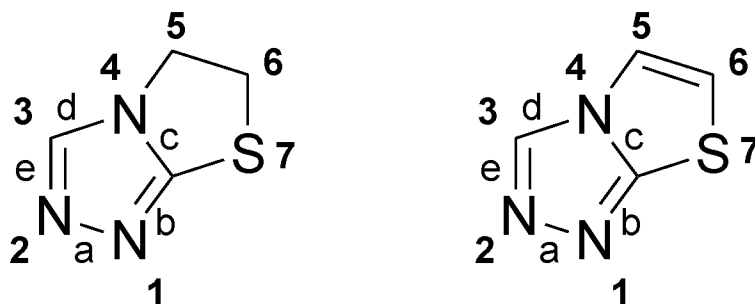


Рис. 1.1. Схема нумерації систем: 5,6-дигідро[1,3]тазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу (ліворуч) та [1,3]тазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу (праворуч).

Серед численних синтетичних методів, описаних у літературі для отримання тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазольної системи, варто виділити такі

підходи:

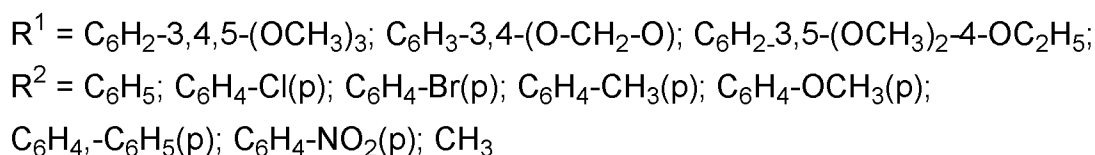
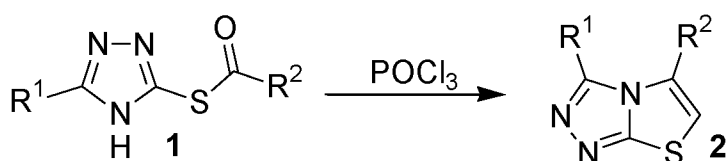
- (а) приєднання тіазольного циклу до кільця 1,2,4-триазолу;
- (б) анелювання триазольного циклу до структури 1,3-тіазолу;
- (в) реакції, у яких одночасно формуються як 1,3-тіазольне, так і 1,2,4-триазольне кільця.

1.1. Анелювання тіазольного циклу до ядра 1,2,4-триазолу

Похідні тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу 2 були синтезовані з тіоестерів 1 шляхом циклізації за участю POCl_3 у безводному ксилолі (схема 1.1) [7]. Будову отриманих сполук 2 підтверджено результатами елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, ^1H -ЯМР та мас-спектрометрії. Згідно з даними ЯМР, синглет

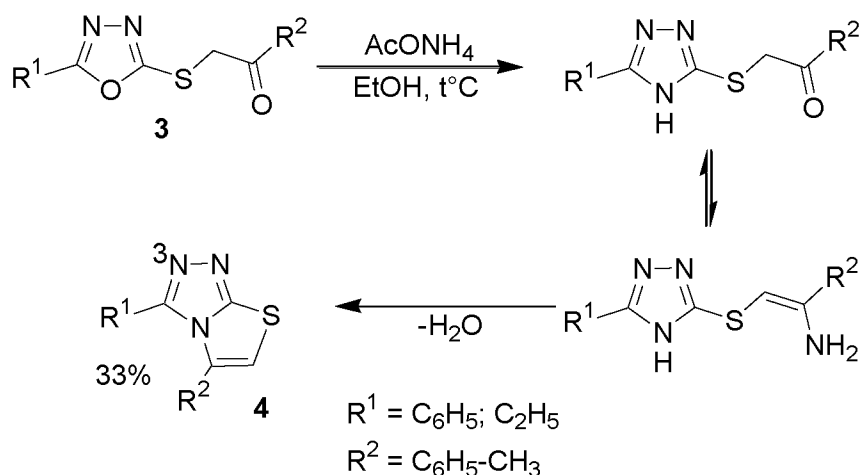
у діапазоні 7,90–7,45 м.ч. відповідає протону тіазольного кільця, що не лише слугує доказом структури, а й дозволяє однозначно ідентифікувати тіазольний фрагмент. Мас-спектрометричні дані вказують на відмінність цих сполук від 1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазольних аналогів: в спектрах чітко спостерігається сигнал іону, що утворюється при елімінуванні молекули азоту [$M^+ - 28$], що свідчить про більш легке розщеплення для гетероциклічних систем, анельованих по “*c*”-стороні [7].

Схема 1.1.

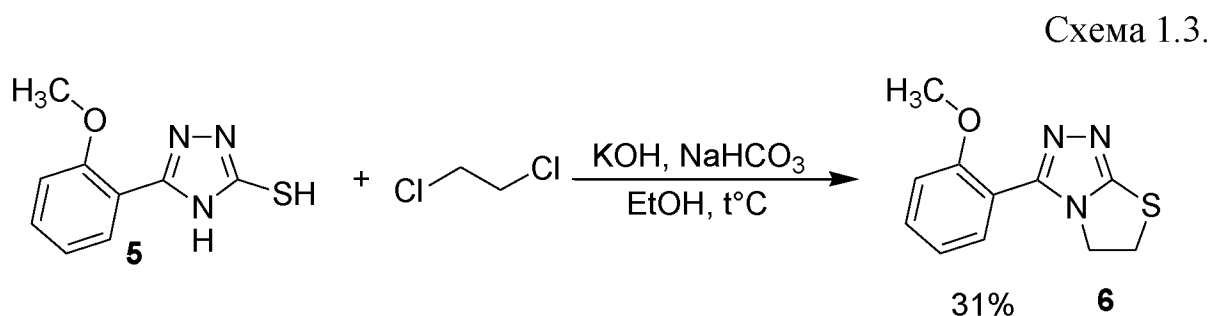


Сасакі та співавтори розробили ефективний метод синтезу похідних тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолу 4 з тіоестерів 3 шляхом їх взаємодії з ацетатом амонію в етанолі при нагріванні до кипіння (схема 1.2) [8]. Один із восьми одержаних продуктів 4 також було синтезовано альтернативним шляхом — конденсацією 4-метил-2-тіазолілгідразину з пропіоновою кислотою [1]. Порівняння продуктів, отриманих різними методами, показало повну відповідність їхніх структур та спектральних характеристик.

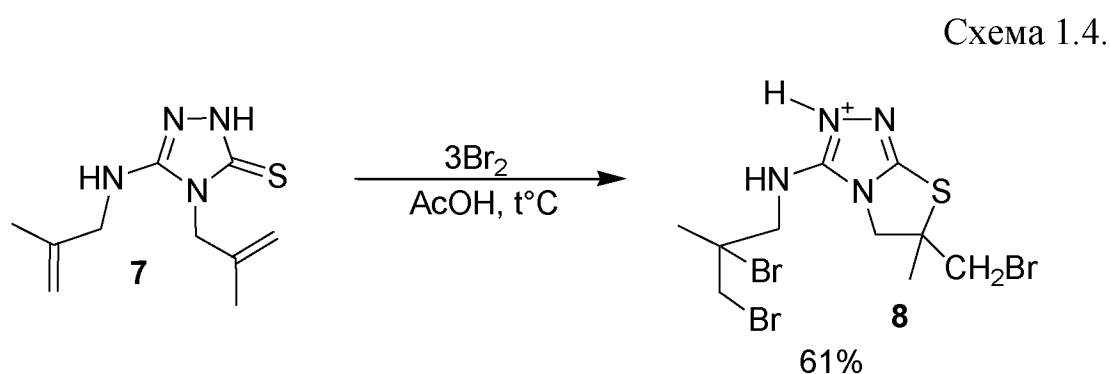
Схема 1.2.



3-(2-Метоксифеніл)-5,6-дигідро-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **6** було одержано з 5-(2-метоксифеніл)-3-меркапто-1,2,4-триазолу **5** при кип'ятінні з 1,2-дихлоретаном у присутності бікарбонату натрію в якості каталізатора (схема 1.3) [9].

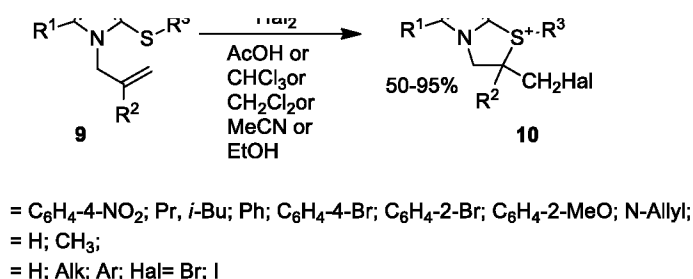


У ході вивчення умов бромовання 4-метил-5-метиламіно-1,2,4-триазол-3-тіону **7** було синтезовано бромід тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-2-ію **8** (схема 1.4) [10]. Подальше бромовання екзоциклічного метиламінного фрагмента не призводить до циклізації, а супроводжується приєднанням броду до подвійного зв'язку. У ^1H -ЯМР спектрі сполуки **8** зафіксовано дублет та мультиплет у ділянках 4,09 і 4,50 м.ч., які відповідають протонам дигідротіазольного циклу. У ^{13}C -ЯМР спектрі виявлено сигнали, що відповідають CH_2S -групі (53,0 м.ч.), CH_2N -фрагменту (67,1 м.ч.), а також сигнал атомів карбону в положеннях С-8 і С-3 — при 149,9 м.ч. та 153,5 м.ч. відповідно. Мас-спектр солі **8** має два сигнали молекулярного іона при 302 [$\text{M} (^{79}\text{Br}) + \text{H-HBr}$] $^+$ (100) і 304 [$\text{M} (^{81}\text{Br}) + \text{H-HBr}$] $^+$.



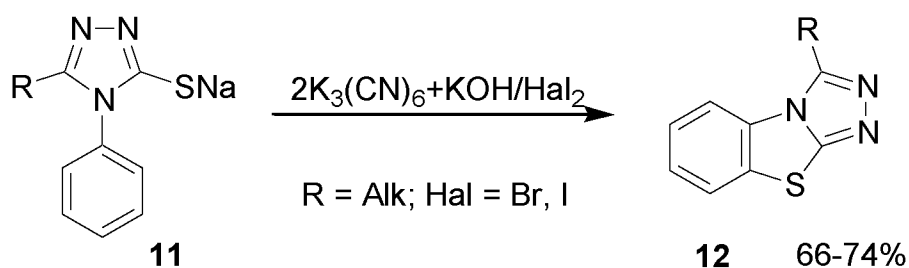
Солі тiazоло [3,4-*b*][1,2,4] триазолію **10** було отримано при дії брому та йоду на 3-*R*-меркапто-4-алкенів-1,2,4-триазолі **9**. Реакцію проводили у середовищі крижаної оцтової кислоти, хлороформу, дихлорометану, ацетонітрилу (схема 1.5) [11–13].

Схема 1.5.



Окиснення натрієвих солей 3-меркапто-4-феніл-1,2,4-триазолів **11** під дією галогенів або калію гексаціаноферрату досліджували у роботі [14]. Реакцію проводили в лужному середовищі, при кімнатній температурі (схема 1.6). В результаті були отримані 3-заміщені-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензотіазолі **12**.

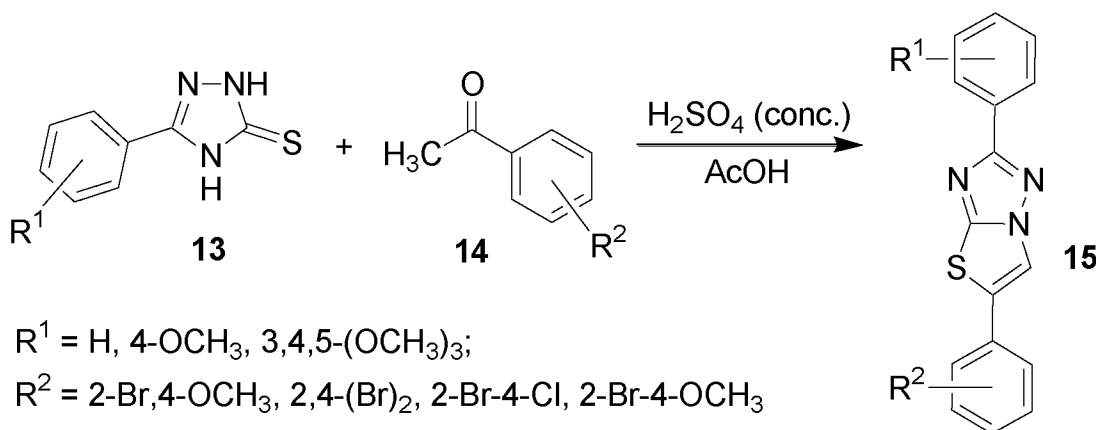
Схема 1.6.



Значну увагу також привертає синтез тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазольних структур як альтернативних конденсованих систем. Було показано, що взаємодія 5-феніл-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіону **13** з ароматичними кетонами **14** в оцтовій кислоті у присутності концентрованої сірчаної кислоти як каталізатора приводить до прямого одноетапного формування тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **15** з виходами в межах 54–86% (схема 1.7) [15]. Спектральні

дослідження підтверджують будову синтезованих сполук. У ^1H -ЯМР спектрах відсутні сигнали, що відповідають NH- та CH_2 -групам, що свідчить про завершене утворення гетероциклічного остова. При цьому фіксується синглет у діапазоні δ 7,71–7,99 м.ч., характерний для протона тіазольного кільця. У ^{13}C -ЯМР спектрах відсутні характерні сигнали при ~ 44 і ~ 138 м.ч., що притаманні відповідно CH_2 - та карбонільній групам, але присутні піки в області 111–114, 130–134 та близько 165 м.ч., які відповідають атомам карбону в фрагментах C–S, C–Cl і C=N [16, 17].

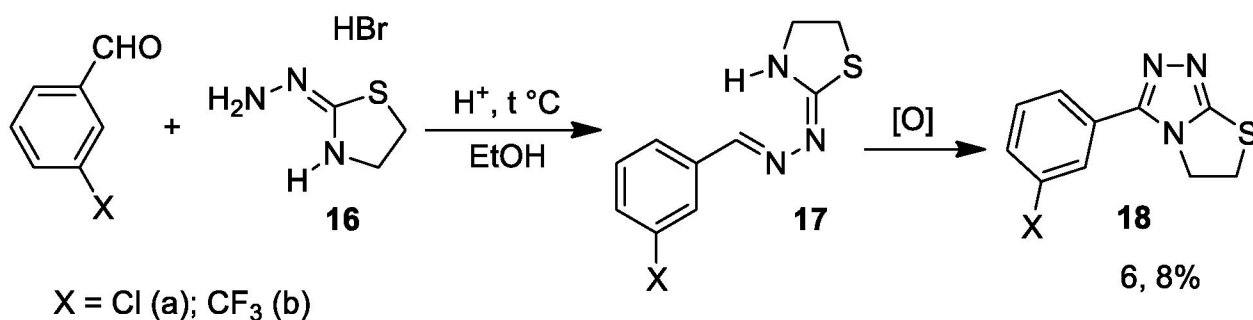
Схема 1.7.



1.2. Анелювання триазольного циклу до ядра 1,3-тіазолу

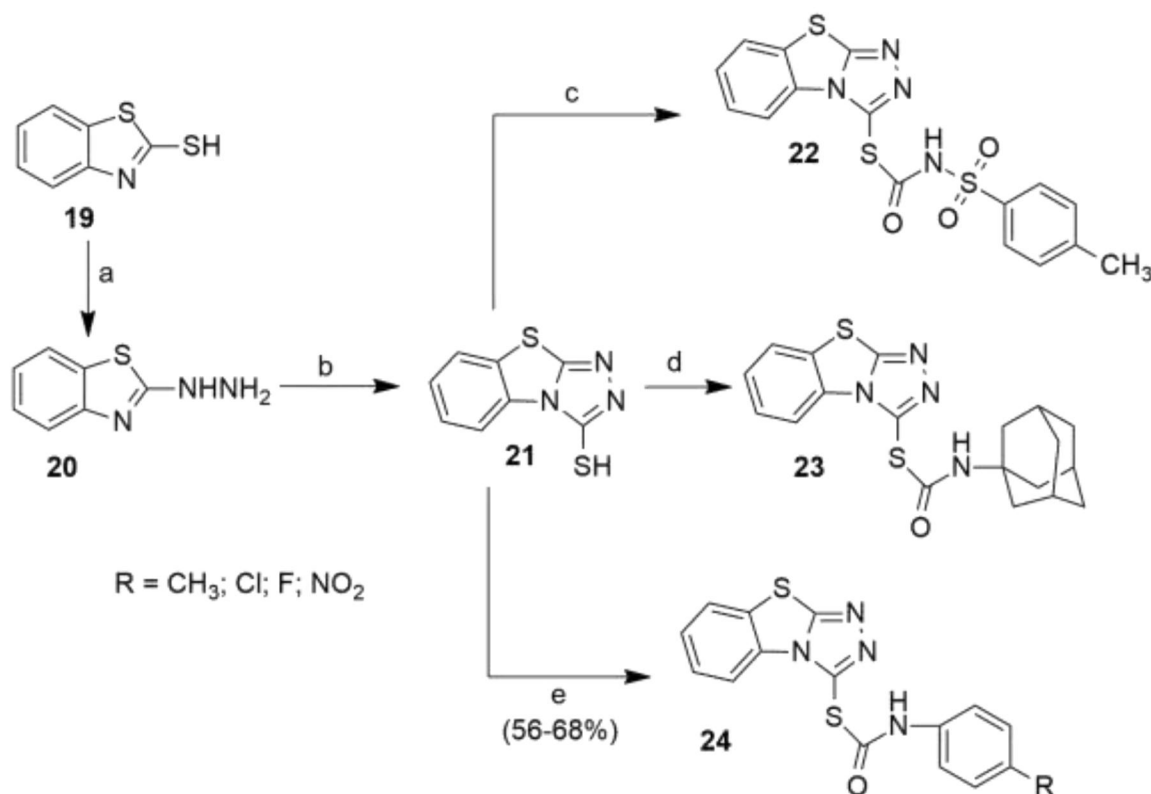
Циклізація заміщених гідразонів **17** веде до похідних тіазоло[2,3-*c*] [1,2,4]триазолів **18**, однак з доволі низькими виходами (6–8%) [18]. Вихідні гідразони **17** були одержані при взаємодії ароматичних альдегідів із бромідом гетероциклічного гідразинію **16** в середовищі етанолу, у присутності кислотного каталізатору при нагріванні (схема 1.8).

Схема 1.8.



Синтез бензо[4,5]тіазоло [2,3-*c*][1,2,4]триазол-3-тіолу **21** було проведено при циклізації 2-гідразинобензотіазолу **20**, який у свою чергу отримували при кип'ятінні 2-меркаптобензотіазолу **19** з гідразин гідратом дисульфідом карбону та гідроксидом калію в спиртовому середовищі (схема 1.9) [19, 20]. У роботі [21] була показана можливість наступної функціоналізації конденсованого продукту **21** під дією різних ізоціанатів у присутності триметиламіну – були отримані стеокарбамати **22**, **23**, **24** з хорошими виходами.

Схема 1.9.



a) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, нагрівання, EtOH, 20 год;

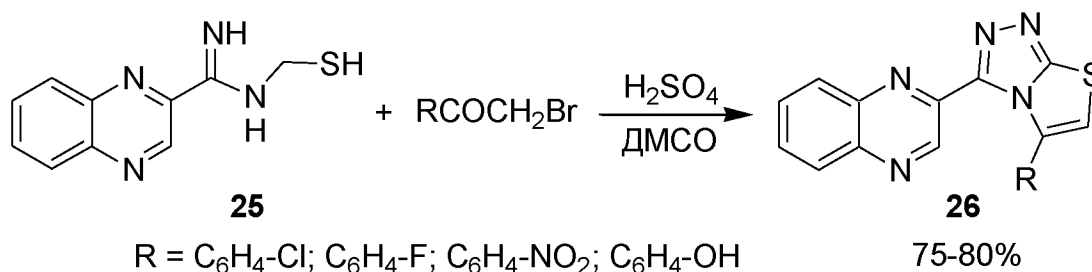
b) 1. CS_2 , KOH, EtOH, нагрівання; 2. HCl (конц.);

- c) Р-толуенсульфоніл ізоціанат, DCM, TEA, нагрівання, 12 год;
- d) 1-адамантил ізоціанат, DCM, TEA, нагрівання, 12 год;
- e) Заміщений фенолізоціанат, DCM, TEA, нагрівання, 12 год.

1.3. Одночасне утворення і 1,3-тіазольного і 1,2,4-триазольного циклів

Взаємодія 5-(хіноксалін-3-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу **25** та з феноцил бромідами у етанолі, веде до цільових сполук **18**, що містять фрагмент тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолу (схема 1.10) [22]. Виходи очищених перекристалізованих продуктів складали 75–80%.

Схема 1.10.



Наведені літературні дані засвідчують, що методи синтезу похідних 1,3-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолу досліджуються доволі інтенсивно. В даному дослідженні вивчено можливості одержання функціоналізованих тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолів з довгими алкільними замісниками.

Враховуючи описані в літературі [1–22] методи синтезу похідних тіазоло[3,2-*c*][1,2,4]триазолів, в даній роботі було зосереджено увагу на використанні методу електрофільної циклізації для регіоселективного анелювання тіазольного циклу до 1,2,4-триазольного ядра.

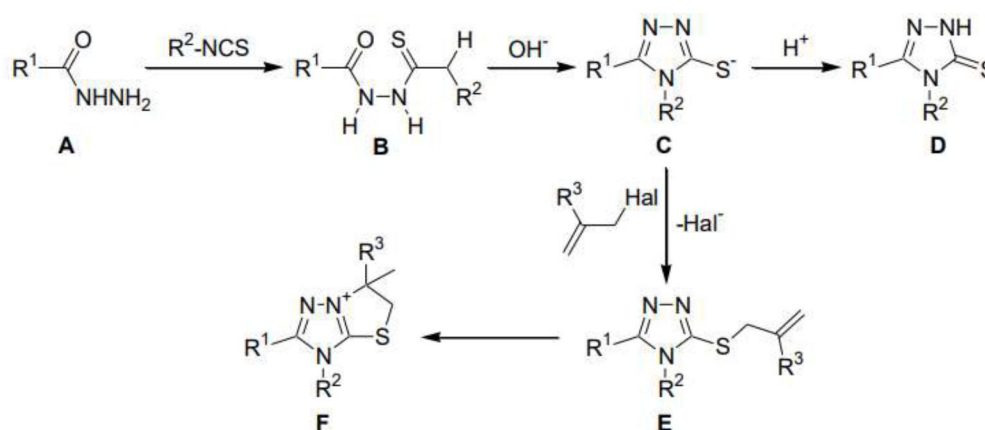
1.4 Синтетична стратегія доступу до нової катіонної поверхнево-активної речовини на основі [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію за допомогою методу індукованої протонами гетероциклізації для кватернізації атом азоту

Одне з найпопулярніших гетероциклічних катіонних ПАР з антибактеріальною активністю є цетилпіридинію хлорид . Однак ця речовина має низка недоліків через численні шкідливі ефекти . Реакція

гідразинів з різними ізотіоціанатами легко утворює N1-ацил-, 4N-заміщені тіосемікарбазиди В.

Наступна обробка В сильними основами селективно призводить до 1,2,4-триазол-аніонів С, які може бути отриманий у формі нейтрального тіону D шляхом нейтралізації кислотами. Алкілування аніонні форми С з алкенілгалогенідами вибірково призводять до алкенілтіоефірів Е. Нарешті, ненасичені тіоефіри Е зазнають внутрішньомолекулярної циклізації під дією сильних кислот і утворюють цільові [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолієві катіони F(схема 1.11).

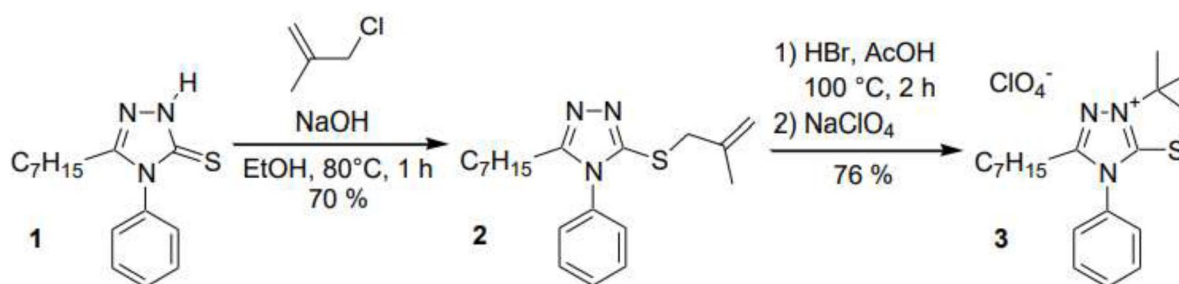
Схема 1.11



Синтез катіонного [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію поверхнево-активну речовину було розпочато з 5-гептил-4-феніл-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-тіону 1.

Реакцію тіону 1 з металіхлоридом проводили в натрію етанольний розчин гідроксиду(схема 1.12). Аналіз спектрів ЯМР свідчить про утворення сметалілтіоефіру 2. Таким чином, спектр ЯМР ¹H тіону 1 містить сигнал циклічного NH протона при 13,67 м.д., сигнали фенільного кільця в області 7,63–7,40 м.д., триплет αметиленової групи при 2,41 м.д., сигнали решти атомів водню алкільного ланцюга в область 1,42–1,13 м.д., і триплет кінцевої метильної групи при 0,81 м.д.[23]

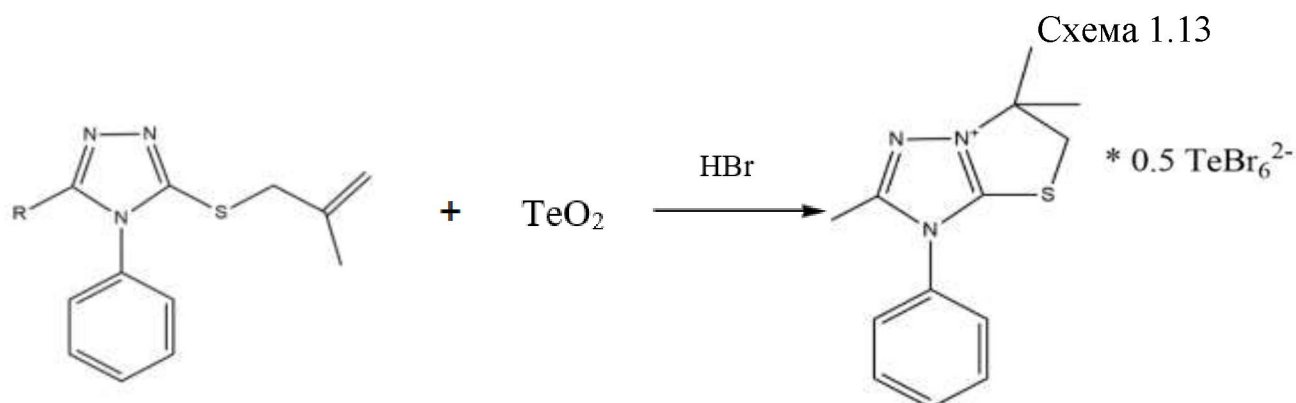
Схема 1.12



1.5 Ефективний синтез заміщених [1,3]тіазоло[3,2

б][1,2,4]гексабромотелуратів триазол-7-ію

Електрофільна циклізація метилтіоефірів 1,2,4-триазолів призводить до утворення конденсованих [1,3]тіазоло[3,2-б][1,2,4]триазоль-7-йонів (схема 1.13). Цей метод використовується для синтезу гібридних органічно-неорганічних матеріалів. У якості контр-аніона вибирається гексабромотелурат. Було синтезовано вісім нових гексабромотелуратних солей полізаміщених [1,3]тіазоло[3,2-б][1,2,4]триазоль-7-йонів. Теоретичні дослідження найнижчих молекулярних орбіталей (LUMO) та LUMO+1, а також атомних часткових зарядів показали сильну делокалізацію позитивного заряду на катіонах, а не на самих [1,3]тіазоло[3,2-б][1,2,4]триазоль-7-йонах. За результатами популяційного аналізу, альтернатива резонансної структури з позитивним зарядом на атомі сірки краще відображає розподіл електронної густини в нових [1,3]тіазоло[3,2-б][1,2,4]катіонах триазоль-7-ію. [24]



1.6. Перспективи застосування похідних 1,2,4-триазолу в медицині

Лікарські препарати, які містять в своїй структурі триазоловий фрагмент проявили високу активність як ефективні засоби з значно меншими побічними

ефектами ніж інші лікарські засоби, які проявляють таку ж фармакологічну активність. Замісники похідних 1,2,4-триазолів визначають дію отриманої сполуки - протипухлинна, антидепресивна, протигрибкова, гепатопротекторна, ранозагоююча чи противірусна.[23]

Алпразолам – медикамент, що застосовують для лікування неврозів і психопатії [24] (в тому числі тривоги, занепокоєння), депресивних станів, безсоння і абстинентного синдрому, в людей з наркотичною та алкогольною залежністю.

Вориконазол –препарат вибору для лікування при ІА, застосовують для терапії хворих при кандидемії без Н, поширеної кандидозної інфекції шкіри, органів брюшної порожнини, нирок, сечового міхура, ран. Препарат схвалено для лікування кандидозу стравоходу, тяжких інфекцій, спричинених *Scedosporium apiospermum* та грибами родини *Fusarium*, пацієнтів, які не можуть переносити або не відповідають на терапію іншими протигрибковими препаратами.[25]

Деферазірокс – похідна триазолу з фенольним фрагментом – потужний хелатуючий агент, що застосовують для зв'язування надлишку іонів заліза.[26]

Флуконазол (дифлюкан) – протигрибковий препарат нової хімічної групи триазолу. Дифлюкан має виражену протигрибкову дію, високоспецифічно діє на грибкові ферменти, які залежать від цитохрому Р450. При внутрішньому застосуванні швидко всмоктується і довго зберігається в плазмі, має високу біодоступність (понад 90%), великий об'єм розподілення, низьку токсичність. Дифлюкан – антимікотик, що найширше застосовується в світі. Препарат добре сприймається. Висока безпечність дозволяє застосовувати його навіть у новонароджених.

Біфоназол – препарат у вигляді гелю, крему й розчину застосовується для лікування локалізованих мікозів. Як мазь призначається для лікування оніхомікозів.

Ітраконазол також належить до групи триазолів. Має широкий спектр протигрибкової дії. Відзначається висока ефективність при лікуванні офтальмікозів.

Клотримазол є препаратом широкого спектра дії (антибактеріальний та протипротозойний). Застосовується місцево. Допомогає при мікозах шкіри, викликаних бластоміцетами та при неефективності полієнових антибіотиків.

Кетоконазол – особливістю препарату є його ефективність як при місцевих, так і системних кандидозах. Діє фунгіцидно. Добре всмоктується в ШКТ, тому призначають внутрішньо.

Міконазол – виявляє бактерицидну дію на деякі грампозитивні бактерії. Місцево застосовують при грибкових ураженнях шкіри та нігтів, виуїрішньо - для лікування та профілактики мікозів ШКТ. При застосуванні препарату можливі алергійні реакції.

Позаконазол – синтетичний протигрибковий препарат [26]. Препарати, що містять позаконазол володіють протигрибковою активністю. До нього чутливі грибки *Candida spp.*; *Fonsecaea spp.*; *Exophiala spp.*; *Blastomyces dermatitides*; *Coccidioides immitis*; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporum spp.*; *Trichophyton spp.*; *Histoplasma capsulatum*; *Aspergillus spp.*; *Fusarium spp.*; *Mucor spp.*; *Alternaria spp.*; *Pseudallescheria boydii*; *Ramichloridium spp.*; *Rhizomucor spp.*; *Rhizopus spp.* , має дуже широкий спектр дії на гриби, що викликають внутрішні мікози.

Тіотриазолін і його комплексний препарат «Тіодарон» застосовують в лікуванні і профілактиці захворювань серцево-судинної системи у дорослих і дітей. Тіотриазолін – високоефективний, антиоксидантний, мембраностабілізуючий, протизапальний, імуномодулюючий і ранозагоювальний препарат, який надає кардіопротекторну, гепатопротекторну та метаболіотропну дію.

Тіотриазолін широко застосовується як кардіопротекторний засіб і гепатопротекторний – для лікування захворювань печінки різного походження [27].

Тразадон – засоби, що містять тразадон надають антидепресивну дію, з транквілізуючим ефектом. Своїми фармакологічними властивостями і дією на нейронні зв'язки відрізняється від відомих антидепресантів; не впливає на дію резерпіну, послаблює ефект від фенаміну та норадреналіну [28].

1.7. Ефективні шляхи пошуку біологічно активних сполук

Відомі багато ефективних програмних продуктів, які використовують для комплексної оцінки біо-доступності синтетичних речовин. Однак, слід зазначити, що більшість з них є комерційним продуктом і далеко не є безкоштовними навіть у своїх випробувальних версіях. В цьому плані різко позитивно вирізняється абсолютно безкоштовна скринінгова платформа ADMET [29].

ADMET — це програмний продукт комплексної оцінки групи фармакокінетичних і токсикологічних властивостей, які визначають, як лікарський засіб всмоктується, розподіляється, метаболізується та виводиться з організму, а також його потенційну токсичність. Прогнозування ADMET властивостей є важливим у розробці ліків для оцінки потенційної ефективності та безпеки нових кандидатів на ліки до початку клінічних випробувань.

Вибір ADMET обґрунтований його важливістю у прогнозуванні фармакокінетики і безпеки ліків.

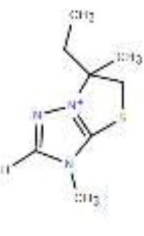
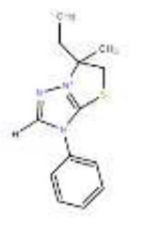
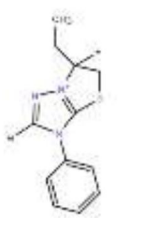
Для ADMET оцінювання, а саме для визначення властивостей поглинання, розподілу, метаболізму та виведення (ADME) і різних токсичних ефектів (Т), тестованих лікарських препаратів зручно використовувати веб-платформу під назвою ADMETlab [30]. Даний ресурс розроблений на основі комплексно зібраної бази даних ADMET, що складається з 288 967 записів. Чотири функціональні модулі на платформі дозволяють користувачам зручно виконувати шість типів аналізу подібності ліків (п'ять правил і одна модель прогнозування), прогнозувати 31 кінцеву точку ADMET (базова властивість: 3, поглинання: 6, розподіл: 3, метаболізм: 10, виведення : 2, токсичність: 7).

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Найважливіші параметри для групи сполук **1-3** узагальнено в Таблиці 2.1. Ці параметри дають уявлення про профілі біодоступності та біостабільності, розкриваючи як сильні сторони, так і обмеження для катіонів **1-3**.

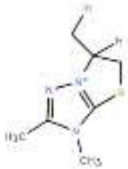
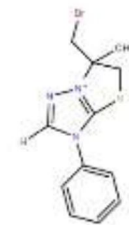
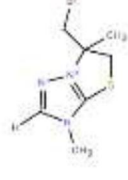
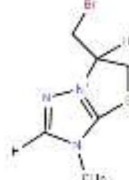
Таблиця 2.1. ADMET прогнозування
для алкіл\арил заміщених тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **1-3**.

Найважливіші параметри ADMET прогнозування			
	1	2	3
Молекулярна маса, г/моль	184.09	246.11	232.09
Топологічна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.7	21.7	21.7
Розчинність у воді (LogS)	-1.263	-2.67	-2.428
Ліпофільність (LogP)	0.815	2.455	2.272
Розподіл (LogD)	0.949	2.455	2.262
Сасо-2 проникність	-5.121	-5.13	-5.038
Кишкове всмоктування (HIA)	0.174	0.007	0.004
Зв'язування з білками плазми, %	31.869	74.437	77.977
ВВВ проникнення	0.688	0.749	0.833
Мікросоми печінки людини (HLM) стабільність	0.908	0.958	0.197
Період напіврозпаду (T1/2), год	0.913	0.565	1.273
Плазмований кліренс, mL/min/kg	9.179	8.403	8.988
Біодоступність (F50%)	0.811	0.491	0.71
Біодоступність (F20%)	0.187	0.036	0.045

<i>Продовження таблиці 2.1</i>			
Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами (DILI)	0.934	0.952	0.900
Сенсибілізація шкіри	0.987	0.988	0.971
Респіраторна токсичність	0.730	0.753	0.816
Імунотоксичність RPMI-8226	0.075	0.073	0.082
Генотоксичність	0.963	0.904	0.741
Цитотоксичність A549	0.081	0.116	0.109
Гематотоксичність	0.419	0.363	0.287
Кардіотоксичне (hERG інгібітор)	0.070	0.128	0.221

Також було проведене прогнозування біологічної активності для іншої групи тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолій катіонів – бромалкіл-заміщених гетероциклічних похідних **4-7**. Дані ADMET прогнозування згруповані в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2. ADMET прогнозування
для бромалкіл заміщених тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолій катіонів **4-7**.

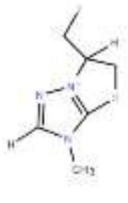
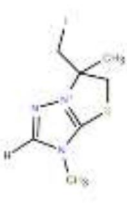
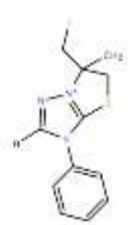
Найважливіші параметри ADMET прогнозування				
	4	5	6	7
Молекулярна маса, г/моль	247.99	310.0	247.99	233.97
Топологічна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.7	21.7	21.7	21.7
Розчинність у воді (LogS)	-1.512	-2.596	-1.446	-1.294
Ліпофільність (LogP)	0.851	1.921	0.572	0.6
Розподіл (LogD)	0.997	1.954	0.723	0.736
Сасо-2 проникність	-5.231	-5.03	-5.1	-5.078

<i>Продовження таблиці 2.2</i>				
Кишкове всмоктування (НІА)	0.021	0.004	0.17	0.281
Зв'язування з білками плазми, %	53.207	84.499	49.519	39.245
ВВВ проникнення	0.969	0.898	0.817	0.91
Мікросоми печінки людини (HLM) стабільність	0.592	0.863	0.663	0.497
Період напіврозпаду (T1/2), год	1.719	0.979	1.348	1.626
Плазмовий кліренс, mL/min/kg	4.3	5.411	5.616	5.144
Біодоступність (F50%)	0.767	0.122	0.356	0.525
Біодоступність (F20%)	0.283	0.012	0.072	0.247
Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами (DILI)	0.646	0.647	0.661	0.826
Сенсибілізація шкіри	0.986	0.998	0.998	0.991
Респіраторна токсичність	0.911	0.989	0.991	0.948
Імунотоксичність RPMI-8226	0.09	0.081	0.084	0.097
Генотоксичність	0.94	0.83	0.919	0.963
Цитотоксичність A549	0.071	0.034	0.02	0.094
Гематотоксичність	0.258	0.097	0.104	0.273
Кардіотоксичне (hERG інгібітор)	0.095	0.075	0.039	0.094

Дані ADMET прогнозування для йодовмісних аналогів згруповані в таблиці 2.3.

Прогнозування проведене з метою впливу природи галогену на біодоступність тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **8-10**.

Таблиця 2.3. ADMET прогнозування для йодоалкіл заміщених тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **8-10**.

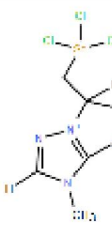
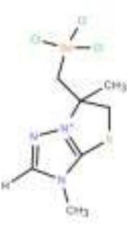
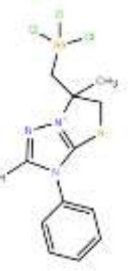
Найважливіші параметри ADMET прогнозування			
	8	9	10
Молекулярна маса, г/моль	281.96	295.97	357.99
Топологічна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.7	21.7	21.7
Розчинність у воді (LogS)	-1.373	-1.635	-2.993
Ліпофільність (LogP)	0.822	0.834	2.219
Розподіл (LogD)	0.856	0.986	2.249
Сасо-2 проникність	-4.998	-5.099	-4.998
Кишкове всмоктування (HIA)	0.56	0.441	0.021
Зв'язування з білками плазми, %	15.971	40.389	85.248
BBB проникнення	0.551	0.318	0.414
Мікросоми печінки людини (HLM) стабільність	0.027	0.225	0.921
Період напіврозпаду (T1/2), год	1.183	0.872	0.622
Плазмовий кліренс, mL/min/kg	5.867	5.862	5.521
Біодоступність (F50%)	0.795	0.708	0.363
Біодоступність (F20%)	0.276	0.119	0.022
Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами (DILI)	0.496	0.372	0.35
Сенсибілізація шкіри	0.959	0.999	0.998

<i>Продовження таблиці 2.3</i>			
Респіраторна токсичність	0.986	1.0	0.999
Імунотоксичність RPMI-8226	0.124	0.087	0.08
Генотоксичність	0.932	0.964	0.931
Цитотоксичність A549	0.179	0.077	0.164
Гематотоксичність	0.686	0.559	0.54
Кардіотоксичне (hERG інгібітор)	0.11	0.031	0.067

Продукти електрофільної гетероциклізації утворені при дії тетрагалогенідів селену розподілені на дві групи (табл. 2.4, 2.5).

Дані ADMET прогнозування для селенхлоровмісних тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **11-13** згруповані в таблиці 2.4.

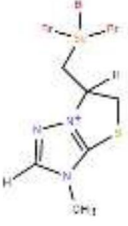
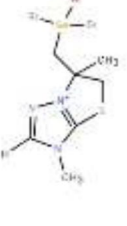
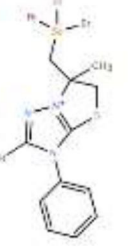
Таблиця 2.4. ADMET прогнозування для селенхлоровмісних тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **11-13**.

Найважливіші параметри ADMET прогнозування			
	11	12	13
Молекулярна маса, г/моль	339.87	353.89	415.91
Топологічна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.7	21.7	21.7
Розчинність у воді (LogS)	-1.56	-1.771	-2.517
Ліпофільність (LogP)	0.832	0.959	2.129
Розподіл (LogD)	0.756	1.037	2.027
Сасо-2 проникність	-5.216	-5.207	-5.161
Кишкове всмоктування (HIA)	0.0	0.0	0.0
Зв'язування з білками плазми, %	34.886	49.991	91.8

<i>Продовження таблиці 2.4</i>			
ВВВ проникнення	1.0	1.0	1.0
Мікросоми печінки людини (HLM)	0.264	0.91	0.994
Період напіврозпаду (T1/2), год	1.55	1.319	0.987
Плазмовий кліренс, mL/min/kg	6.617	6.907	6.523
Біодоступність (F50%)	0.999	1.0	1.0
Біодоступність (F20%)	0.0	0.0	0.0
Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами (DILI)	0.87	0.951	0.958
Сенсибілізація шкіри	1.0	1.0	1.0
Респіраторна токсичність	1.0	1.0	1.0
Імунотоксичність RPMI-8226	0.002	0.002	0.002
Генотоксичність	1.0	1.0	1.0
Цитотоксичність A549	0.0	0.0	0.0
Гематотоксичність	0.126	0.756	0.752
Кардіотоксичне (hERG інгібітор)	0.012	0.008	0.014

Дані ADMET прогнозування для селенбромовмісних аналогів – тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолій катіонів **14-16** згруповані в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5. ADMET прогнозування для селенбромовмісних тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолій катіонів **14-16**.

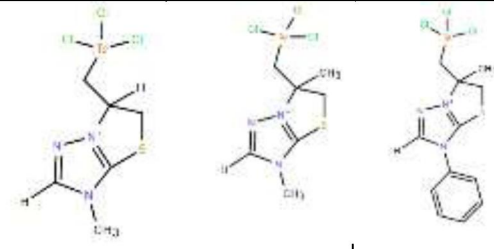
Найважливіші параметри ADMET прогнозування			
	14	15	16
Молекулярна маса, г/моль	471.72	485.74	547.75
Топологічна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.7	21.7	21.7

<i>Продовження таблиці 2.5</i>			
Розчинність у воді (LogS)	-1.78	-1.775	-2.891
Ліпофільність (LogP)	0.801	0.707	2.201
Розподіл (LogD)	0.898	1.098	2.155
Сасо-2 проникність	-5.301	-5.284	-5.272
Кишкове всмоктування (HIA)	0.0	0.0	0.0
Зв'язування з білками плазми, %	79.476	77.819	93.432
ВВВ проникнення	1.0	1.0	1.0
Мікросоми печінки людини (HLM) стабільність	0.112	0.794	0.887
Період напіврозпаду (T1/2), год	1.46	1.341	1.179
Плазмовий кліренс, mL/min/kg	3.464	3.467	4.162
Біодоступність (F50%)	0.996	0.999	0.999
Біодоступність (F20%)	0.0	0.0	0.0
Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами (DILI)	1.0	1.0	1.0
Сенсибілізація шкіри	1.0	1.0	1.0
Респіраторна токсичність	1.0	1.0	1.0
Імунотоксичність RPMI-8226	0.001	0.001	0.0
Генотоксичність	1.0	1.0	1.0
Цитотоксичність A549	0.002	0.002	0.003
Гематотоксичність	0.0	0.003	0.003
Кардіотоксичне (hERG інгібітор)	0.0	0.0	0.0

Продукти електрофільної гетероциклізації утворені при дії тетрагалогенідів телуру розподілені на дві групи (табл. 2.6, 2.7).

Дані ADMET прогнозування для телурхлоровмісних тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **17-19** згруповані в таблиці 2.6.

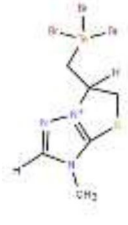
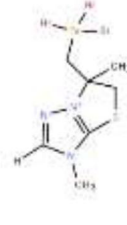
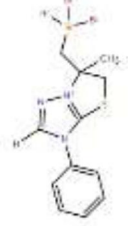
Таблиця 2.6. ADMET прогнозування для телурхлоровмісних тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **17-19**.

Найважливіші параметри ADMET прогнозування			
	17	18	19
Молекулярна маса, г/моль	389.86	403.88	465.9
Топологічна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.7	21.7	21.7
Розчинність у воді (LogS)	-1.261	-1.573	-2.229
Ліпофільність (LogP)	0.794	0.966	1.842
Розподіл (LogD)	0.719	0.898	1.728
Сасо-2 проникність	-5.204	-5.216	-5.145
Кишкове всмоктування (HIA)	0.0	0.0	0.0
Зв'язування з білками плазми, %	40.719	52.693	93.043
ВВВ проникнення	1.0	1.0	1.0
Мікросоми печінки людини (HLM) стабільність	0.259	0.849	0.995
Період напіврозпаду (T1/2), год	1.563	1.332	1.003
Плазмовий кліренс, mL/min/kg	6.695	6.906	6.533
Біодоступність (F50%)	0.998	1.0	0.999
Біодоступність (F20%)	0.0	0.0	0.0
Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами (DILI)	0.955	0.231	0.265

<i>Продовження таблиці 2.6</i>			
Сенсибілізація шкіри	1.0	1.0	1.0
Респіраторна токсичність	1.0	1.0	1.0
Імунотоксичність RPMI-8226	0.006	0.001	0.001
Генотоксичність	0.7	0.916	0.862
Цитотоксичність A549	0.0	0.0	0.0
Гематотоксичність	0.019	0.008	0.008
Кардіотоксичне (hERG інгібітор)	0.017	0.007	0.013

Дані ADMET прогнозування для телурбромовмісних аналогів – тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **20-22** згруповані в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7. ADMET прогнозування для телурбромовмісних тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіонів **20-22**.

Найважливіші параметри ADMET прогнозування			
	20	21	22
Молекулярна маса, г/моль	521.71	535.73	597.74
Топологічна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.7	21.7	21.7
Розчинність у воді (LogS)	-1.607	-1.849	-3.012
Ліпофільність (LogP)	0.694	0.994	2.313
Розподіл (LogD)	0.857	1.198	2.283
Сасо-2 проникність	-5.291	-5.299	-5.272
Кишкове всмоктування (HIA)	0.0	0.0	0.0
Зв'язування з білками плазми, %	85.143	84.586	94.026
ВВВ проникнення	1.0	1.0	1.0
Мікросоми печінки людини (HLM) стабільність	0.223	0.883	0.955
Період напіврозпаду (T1/2), год	1.451	1.337	1.178
Плазмовий кліренс, mL/min/kg	3.434	3.427	4.104
Біодоступність (F50%)	0.984	0.997	0.995
Біодоступність (F20%)	0.0	0.0	0.0
Ураження печінки, спричинене лікарськими засобами (DILI)	0.901	0.432	0.627

<i>Продовження таблиці 2.7</i>			
Сенсибілізація шкіри	1.0	1.0	1.0
Респіраторна токсичність	1.0	1.0	1.0
Імунотоксичність RPMI-8226	0.044	0.007	0.006
Генотоксичність	1.0	1.0	1.0
Цитотоксичність A549	0.001	0.0	0.0
Гематотоксичність	0.032	0.006	0.006
Кардіотоксичне (hERG інгібітор)	0.004	0.0	0.0

РОЗДІЛ 3

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Одним із пріоритетних напрямків розвитку науки і техніки є пошук нових високоефективних функціональних матеріалів для потреб медицини. Ця потреба ще більше зросла у зв'язку із сучасними глобальними викликами, такими як множинна лікарська стійкість збудників хвороб та стикається з новими викликами, такими як тривалі та масштабні військові конфлікти, такі як війна в Україні. Таким чином, пошук нових синтетичних антимікробних агентів може допомогти у вирішенні проблеми лікарської стійкості.

Ефективність пошуку біологічно активних речовин на сьогоднішньому етапі забезпечується потужними методами комп'ютерного моделювання за допомогою різноманітних QSAR та QSPR моделей. Не менш важливим чинником в розробці лікарського засобу є не лише високі показники біологічної активності, але ряд інших показників, таких як токсичність, біодоступність, тощо – сукупність яких більше відома під назвою «біологічний профіль» сполуки-лідера. Серед методів прогнозування біологічного профілю синтетичних лікарських засобів особливу увагу привертає ADMED платформа, яка є безкоштовним потужним засобом прогнозування біологічного профілю синтетичних зразків [29]. Зазначену платформу було використано для моделювання біологічного профілю продуктів електрофільної циклізації ненасичених похідних 1,2,4-триазолу з метою створення карти їх біо-придатності, залежно від природи анельованого гетероциклу, природи екзоциклічних замісників в різних положеннях та від природи електрофільних реагентів. Було досліджено **22** зразки тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій катіону – продуктів електрофільної гетероциклізації алкенільних тіоетерів похідних 3-меркапто-1,2,4-триазолу, які за природою замісників конденсованому гетероциклічному катіоні можна поділити на кілька структурних груп:

1. Алкіл\арил заміщені тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіони **1-3** (таблиця 2.1, рис. 3.1).
2. Бромолкіл заміщені тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіони **4-7** (таблиця 2.2, рис. 3.1).
3. Йодоалкіл заміщені тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіони **8-10** (таблиця 2.3, рис. 3.1).
4. Селенхлоровмісні тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіони **11-13** (таблиця 2.3, рис. 3.1).
5. Селенбромовмісні тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіони **14-16** (таблиця 2.5, рис. 3.1).
6. Телурхлоровмісні тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіони **17-19** (таблиця 2.6, рис. 3.1).
7. Телурбромовмісні тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіони **20-22** (таблиця 2.7, рис. 3.1).

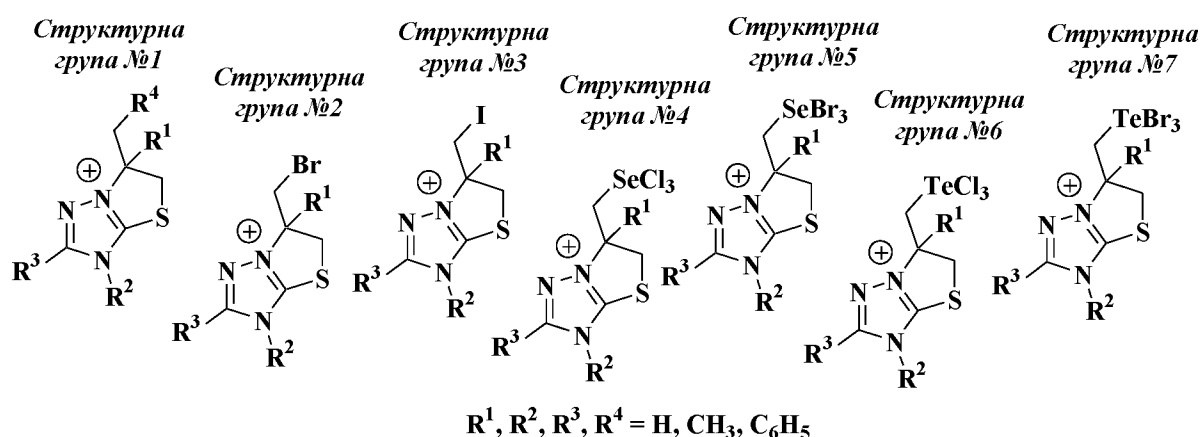


Рис. 3.1. Структурні групи продуктів електрофільної гетероциклізації похідних 1,2,4-триазолу для дослідження їх біологічного профілю.

Таким чином, катіони групи №1 (табл. 2.1) з арильним замісником (сполуки **2, 3**) мають помірну розчинність у воді (LogS) від -2.43 до 2.67 та сприятливу ліпофільність (LogP) від 2.27 до 2.46, що вказує на потенціал для перорального всмоктування, але їх посередня кишкова абсорбція у людини (НІА) дещо може лімітувати системну доступність цих зразків. Позитивним

фактором є відносно низька молекулярна маса сполук групи № 1 (до 350 г\моль). Сполуки **1-3** також демонструють помірний рівень зв'язування з білками плазми (31.9 до 78.0%), що може лімітувати концентрацію вільного препарату, та демонструвати високу метаболічну нестабільність у випадку надкороткого періоду напіввиведення ($T_{1/2}$ до однієї години) у випадку сполук **1, 2**, може викликати занепокоєння щодо швидкого кліренсу. Прогнози токсичності вказують на високий ризик ураження печінки, спричиненого лікарськими засобами (DILI), який становить від 0.90 до 0.95, та сенсibilізацію шкіри – від 0.97 до 0.99. Водночас варто відзначити достатньо низькі показники цитотоксичності, імунотоксичності та кардіотоксичності для цієї групи сполук. Найбільш перспективними в плані біодоступності виявився катіон **2** – незаміщений в 3-ому положенні та з фенільним замісником в 2-ому положенні тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолевої системи.

Тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолієві структури групи № 2 (табл. 2.2) теж характеризуються невеликими молекулярними масами (менше 350 г\моль), низькими значеннями ліпофільності LogP (від 0.60 до 1.92), помірними значеннями показника кишкової абсорбції (HIA від 0.17 до 0.28), посередньою водорозчинністю (LogS від -1.29 до 2.56), що свідчить про високу пероральну біодоступність. Сполуки групи № 2 мають помірну ступінь зв'язування з білками плазми (39.2-53.2%), за виключенням фенілзаміщеного зразку **5** та дуже високий ступінь проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (BBB) (від 0.82 до 0.97) й повільний метаболізм ($T_{1/2}$ = 1.5-2.0 години) за виключенням фенілзаміщеного зразку **5**. Ризики токсичності включають генотоксичність (0,83-0.94), респіраторну токсичність (0.91-0.99) та сенсibilізацію шкіри (0,99). Воодночас показник ураження печінки, спричинене лікарськими засобами DILI є досить низьким для сполук групи №2 (0.65-6.66) за фенілзаміщеного зразку **5** (DILI = 0.83). Таким чином, найбільш перспективними в плані біодоступності виявилися катіони групи № 2, які є незаміщеними в 3-ому положенні та з фенільним замісником в 2-ому положенні тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолевої системи.

Більшість представників тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолієвих структур групи № 3 (табл. 2.3) характеризуються помірними значеннями молекулярних мас, близькими до 350 г\моль, низькими значеннями ліпофільності LogP (від 0.82 до 0.83) для катіонів **8, 9** з аліфатичними похідними та дещо вищими для ароматичних похідних **10**. Усі сполуки володіють посередньою водорозчинністю (LogS від -1.37 до 2.99) та помірними значеннями показника кишкової абсорбції (НІА від 0.44 до 0.56), окрім ароматичної похідної **10** (НІА = 0.02 – дуже низькі значення). Тобто, сполуки цієї групи № 3 володіють помірною пероральною біодоступністю. Слід відмітити, що сполуки **8, 9** мають достатньо високий показник зв'язування з білками плазми (16.0-40.3%), тоді як катіон з ароматичним показником **10** володіє помірним показником. Для усіх сполук групи № 3 показник проникнення гематоенцефалічного бар'єру (BBB) є помірним (0.32-0.55), що в поєднанні з швидким метаболізмом ($T_{1/2} = 0.62-1.18$ год) знижує якість фармако-кінетичного профілю й перспективи застосування. Ризики токсичності катіонів групи № 3 включають генотоксичність (0.93-0.96), респіраторну токсичність (0.99-1.00) та сенсibiliзацію шкіри (0,96-1.00).

На окрему увагу зазлугують селен-\телур органічні катіони **11-22**. Якщо селен є мікроелементом і його важливість для людського організму не викликає сумнівів, то стосовно телуру в літературі є постійні дискусії стосовно співрозмірності його токсичності та біологічної важливості [31]. Ось чому, є важливим розахувати фармако-кінетичний профіль селен-\телур-вмісних продуктів електрофільної гетероциклізації для оцінки їх біодоступності та створення біологічного профілю.

Так, відразу слід відмітити велику молекулярну масу сполук **11-22**, що містять селен\телур в поєднанні з галогенами (зазвичай, вище 350 г\моль). Цей фактор в поєднанні помірно-високими значеннями ліпофільності LogP (від 0.80 до 2.21) та низькою водорозчинністю на фоні нульового значення показника кишкової абсорбції (НІА) фактично роблять неприйнятною

пероральну біодоступність зазначених зразків груп №№ 4-7, незалежно від присутності та природи замісників в катіонах **11-22**.

Слід відмітити, що сполуки **11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21** що не містять в складі ароматичного замісника володіють достатньо високим показником зв'язування з білками плазми (34.9-85.1%), причому бромовмісні катіони володіють значно вищими значеннями. Тоді як катіони з ароматичним показником **13, 16, 22** володіють дуже високим показником (91.8-94.0%), незалежно від природи галогену. Для усіх сполук груп № 4-7 показник проникнення гематоенцефалічного бар'єру (BBB) є максимальним (BBB = 1.0!), що в поєднанні з помірно-швидким метаболізмом (T_{1/2} від 1.0 до 1.5 год) знижує якість фармако-кінетичного профілю й перспективи застосування. Ризики токсичності катіонів груп № 4-7 включають передусім 100% (!) значення по генотоксичності, респіраторній токсичності та сенсibiliзації шкіри, що в поєднанні з доволі низькими значеннями такої токсичності як імунотоксичність, цитотоксичність, гематотоксичність та кардіотоксичність вимальовує досить дивну карту по токсичності катіонів **11-22**. Поясненням цього феномену може бути велика похибка прогнозування, спричинена малою програмною базою сполук такого типу.

Загалом, усі сім структурних груп №№1-7 демонструють фармако-кінетичний потенціал, але вирішення проблем їх розчинності, абсорбції, метаболізму та токсичності шляхом структурної оптимізації та вдосконалених стратегій розробки рецептур буде ключовим для покращення їхньої фармакологічної життєздатності при формуванні біологічного профілю.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано літературні дані щодо синтезу конденсованих похідних на основі 1,2,4-триазолу методом електрофільної гетероциклізації, а також інформацію про біо-використання сполук ряду триазолу й ефективну платформу скринінгу біо-доступності синтетичних речовин.
2. Опрацьовано основні підходи моделювання біологічного профілю органічних сполук методом ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity).
3. Розраховано біологічний профіль ряду конденсованих похідних 1,2,4-триазолу з метою виявлення перспективних структур-кандидатів у лікарські засоби. Встановлені залежності основних ключових параметрів біо-доступності конденсованих триазолів від їх структурних характеристик. Зокрема, встановлено критичний вплив природи електрофільного реагенту на біодоступність зразків.
4. В цілому, згідно прогностичної моделі, продукти анелювання тіазолінового циклу демонструють потенціал, але вирішення проблем їх розчинності, абсорбції, метаболізму та токсичності шляхом структурної оптимізації (природа замісників) та вдосконалених стратегій формулювання буде ключовим для покращення їхньої фармакологічної життєздатності. Найбільш перспективними виявились катіони структурної групи № 1; незаміщені катіони груп №№ 1-3 також володіють прийнятними фармако-кінетичними властивостями.

РЕЗЮМЕ

Розраховано біологічний профіль ряду конденсованих похідних 1,2,4-триазолу з метою виявлення перспективних структур-кандидатів у лікарські засоби. Встановлені залежності основних ключових параметрів біодоступності конденсованих триазолів від їх структурних характеристик. Зокрема, встановлено критичний вплив природи електрофільного реагенту на біодоступність зразків. цілому, ADMET модель прогнозує, що продукти аелювання тіазолінового циклу можуть демонструвати потенціал, але вирішення проблем їх розчинності, абсорбції, метаболізму та токсичності шляхом структурної оптимізації (природа замісників, природа електрофілу) та вдосконалених стратегій формулювання буде ключовим для покращення їхньої фармакологічної життєздатності. Найбільш перспективними виявились катіони структурної групи № 1; незаміщені катіони груп №№ 1-3 також володіють прийнятними фармако-кінетичними властивостями.

Ключові слова: ADMET модель, фармако-кінетичний профіль, біологічний профіль, біодоступність, продукти електрофільної гетероциклізації 1,2,4-триазолів.

SUMMARY

The biological profile of a number of condensed derivatives of 1,2,4-triazole was calculated in order to identify promising candidate structures for drugs. The dependences of the main key parameters of the bioavailability of condensed triazoles on their structural characteristics were established. In particular, the critical influence of the nature of the electrophilic reagent on the bioavailability of the samples was established. In general, the ADMET model predicts that the products of the thiazoline ring annealing may demonstrate potential, but solving the problems of their solubility, absorption, metabolism and toxicity through structural optimization (nature of the substituents, nature of the electrophile) and improved formulation strategies will be key to improving their pharmacological viability. The most promising were the cations of structural group No. 1; unsubstituted cations of groups Nos. 1-3 also have acceptable pharmacokinetic properties.

Keywords: ADMET model, pharmacokinetic profile, biological profile, bioavailability, products of electrophilic heterocyclization of 1,2,4-triazoles.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] K. T. Potts 1,2,4-Triazoles XXVII. Synthesis of the thiazolo [2,3-c]-s-triazole and the thiazolo[3,2-b]-s-triazole systems / K. T. Potts, S. Husain // J. Org. Chem. 1971, 36, 10.
- [2] M. M. Tsytsyka Acylation of some substituted 1,2,4-triazole-3-thiones / M. M. Tsytsyka, S. M. Khrypak, I. V. Smolanka // Chem. Heterocycl. Compd. 1974, 10, 740-742.
- [3] M. M. Tsytsyka Conversion of some substituted 1,2,4-triazole-3-thiones / M. M. Tsytsyka, S. M. Khrypak, I. V. Smolanka // Chem. Heterocycl. Compd. 1974, 10, 1251–1253.
- [4] L. G. Payne A novel one-step synthesis of 3-substituted-5,6-dihydrothiazolo (2,3-c) 1,2,4-triazoles and -6,7-dihydro-5h-1,2,4 triazolo (3,4-b) (1,3) thiazines / L. G. Payne, M. T. Wu, A. A. Patchett // Heterocycles 1979, 12, 1171.
- [5] K. H. Ongania. Kondensation von 2-Hydrazino-2-thiazolin mit Oxalsäure-diethylester und Oxalsäure-halbester-aminden / K. H. Ongania // Chem. Ber. 1981, 114, 1200–1202.
- [6] H. S. El-Kashef Reactions with heterocyclic diazonium salts. Synthesis of several new fused azolotriazine derivatives / H. S. El-Kashef, K. U. Sadek, M. H. Elnagd // J. Chem. Eng. Data 1982, 27, 103.
- [7] R. Pignatello Synthesis and biological evaluation of thiazolo-triazole derivatives / R. Pignatello, S. Mazzone, A. Panico, G. Mazzone, G. Pennisi, R. Castana, M. Matera, G. Blandino // Eur. J. Med. Chem. 1991, 26, 929.
- [8] T. Sasaki Transformation of 1,3,4-Oxadiazole to s -Triazole-Fused Heterocycles. New Synthetic Route for Thiazolo[2,3-c]-s -triazole and 7*H*-s -Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine / T. Sasaki, E. Ito, I. Shimizu // J. Org. Chem. 1982, 47, 2757.
- [9] Z. Wang Novel synthesis of condensed heterocyclic systems containing 1,2,4-triazole ring / Z. Wang, H. Shi // Synth. Commun. 2001, 31, 2841.

[10] M. Fizer Peculiarities of 4-methyl-5-methylamino-1,2,4-triazole-3-thione halogenation / M. Fizer, M. Slivka, V. Lendel // Chem. Heterocycl. Compd. 2019, 55, 478.

[11] M. V. Slivka Synthesis of 3-substituted 1,2,4-triazolo [3,4-b] thiazolium halides / M. V. Slivka, S. M. Khripak, V. M. Britcun, V. I. Staninetc // Russ. J. Org. Chem. 2000, 36, 1033-1038.

[12] T. Kochikyan Synthesis and Properties of Thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazoles / T. Kochikyan, M. Samvelyan, A. Petrosyan, P. Langer // Russ. J. Org. Chem. 2015, 51, 1469.

[13] M. Fizer [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines – A new heterocyclic system accessed via bromocyclization / M. Fizer, M. Slivka, E. Rusanov, A. Turov, V. Lendel, // J. Heterocyclic Chem. 2015, 52, 949.

[14] S. Khrypak Oxidative heterocyclization of sodium salt derivatives of 3-mercapto-4-phenyl-3N-1,2,4-triazoles / S. Khrypak, V. Stanynets, M. Slivka, Y. Zborovskiy // Ukr. Chem. J. 2001, 66, 110-113.

[15] H.A. El-Sherief Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors / H.A. El-Sherief, B.G. Youssif, S.N.A. Bukhari, Abdelazeem, A.H.; M. Abdel-Aziz, H.M. Abdel-Rahman // Eur. J. Med. Chem 2018, 156, 774-789.

[16] L. Zhai Triazolylthioacetamide: A valid scaffold for the development of New Delhi metallo-β-lactamase- 1 (NDM-1) inhibitors / L. Zhai, Y.-L. Zhang, J.S. Kang, P. Oelschlaeger, L. Xiao, S.-S. Nie, K.-W. Yang, // ACS Med. Chem. Lett. 7 (2016) 413-417.

[17] H. A. M. Gomaa Novel 1,2,4-triazole derivatives as apoptotic inducers targeting p53: synthesis and antiproliferative activity / H. A. M. Gomaa, H. A. M. El-Sherief, S. Hussein, A.M. Gouda, O. I. A. Salem, K. Saad Alharbi, A.M. Hayallah, B. G. M. Youssif // *Bioorganic Chemistry* (2020), 104369

[18] A. Ali Synthesis of Some 1*H*-1,2,4-Triazole, 4*H*-1,2,4-Triazole, Thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazole and 5*H*-1,2,4-Triazolo- [3,4-*b*][1,3]thiazine Derivatives by Metal Compound- Mediated Oxidative Cyclization of Derivatives of

2-(Phenylmethylidene)hydrazinecarboximidothioic Acid / A. Ali, J. Wilkie, K. Winzenberg // Aust. J. Chem. 1997, 50, 911.

[19] A.H. Abdelazeem Design, synthesis and biological evaluation of novel benzo[4,5]Thiazolo[2,3-c][1,2,4]Triazole derivatives as potential anticancer agents, / A.H. Abdelazeem, A.M. Gouda, H.A. Omar, M. Alrobaian // Acta Pol. Pharm. 75 (2018) 625-636.

[20] A. Aboelmagd Synthesis and antifungal activity of some s-mercaptotriazolobenzothiazolyl amino acid derivatives / A. Aboelmagd, I.A.I. Ali, E.M.S. Salem, M. Abdel-Razik // Eur. J. Med. Chem. 60 (2013) 503-511.

[21] A. H. Abdelazeem ,Synthesis, biological evaluation and kinase profiling of novel S-benzo [4,5]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole derivatives as cytotoxic agents with apoptosis-inducing activity / A. H. Abdelazeem , A. M. Alqahtani, H. A. Omar, S. N.A. Bukhari, A. M. Gouda// J. Mol. Struct. 1219 (2020) 128567

[22] N. B. Almandil Synthesis of Thymidine Phosphorylase Inhibitor Based on Quinoxaline Derivatives and Their Molecular Docking Study / N. B. Almandil, M. Taha, R. K. Farooq, A. Alhibshi, M. Ibrahim, E. H. Anouar, M. Gollapalli, F. Rahim, M. Nawaz, S. A. Ali Shah, Q. U. Ahmed, Z. A. Zakaria // Molecules 2019, 24, 1002.

[23] А.Г. Каплаушенко Практичне значення та застосування похідних 1,2,4 – триазолу / А.Г. Каплаушенко, Е.Г. Книш, О.І. Панасенко, Ю.Г. Самелюк, Ю.М. Кучерявий, М.О. Щербак, Т.М. Каплаушенко А.М. Рудь, Ю.С. Гуліна//2016, 107-165

[23] FIZER, Maksym; SLIVKA, Mikhailo; FIZER, Oksana. Synthetic strategy and structure characterization of a new [1, 3] thiazolo [3, 2-b][1, 2, 4] triazolium cationic surfactant. *Biointerface Res. Appl. Chem*, 2021, 11.6: 13885-13892.

[24] J.G. Edwards Prescriptionevent monitoring of 10895 patients treated with alprazolam / J.G. Edwards, W.H.W. Inman, G.L. Pearce, N.S.B. Rawson // Br. J. Psychiatry. 1991. Vol. 158. P. 387–392.

[25] КЛИМЕНКО, С. В. Діагностика та лікування при інвазивній грибковій інфекції у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. 2010.

[26] D.S. Schiller Posaconazole: an extended- spectrum triazole antifungal agent / D.S. Schiller, H.B. Fung //(September 2007) *Clin Ther* 29 (9): 1862–86

[27] J. Waele Fungal Infections in Patients with Severe Acute Pancreatitis and the Use of Prophylactic Therapy / J. Waele, D. Vogelaers, S. Blot et al // *Clin Infect Dis.* – 2003. – Vol. 37. – P. 208–213

[28] A. Cipriani Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis / A. Cipriani, T.A. Furukawa, G. Salanti, J.R. Geddes, J.P. Higgins, R. Churchill, N. Watanabe, A. Nakagawa, I.M. Ojima, H. McGuire, M. Tansella, C. Barbui // (2009). *Lancet* 373 (9665): 746–58.

[29] Ferreira L.L.G., Andricopulo A.D. ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discov Today*. 2019. № 24(5). P. 1157-1165.

[30] Онлайн-інструмент ADMETlab URL: <https://admetlab3.scbdd.com/>

[31] Silvia Vávrová, Eva Struhárňanská, Ján Turňa, and Stanislav Stuchlík. Tellurium: A Rare Element with Influence on Prokaryotic and Eukaryotic Biological Systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(11), 5924. <https://doi.org/10.3390/ijms22115924>