СИНТЕЗ, ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ *IN SILICO* ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ В РЯДУ 1-АЛКІЛ-4-((5-НІТРОФУРАН-2-ІЛ)МЕТИЛЕНАМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛІЙ ГАЛОГЕНІДІВ

Л.І. Кучеренко[1], Т.С. Британова[2], О.М. Антипенко[3], А.С. Гоцуля[4]

[1,2,3,4]Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (Запоріжжя)

britanova.t.s@mphu.edu.ua[2]

Вступ. Наукове відкриття похідних нітрофурану, як антибактеріальних агентів відкрило шлях до розробки та синтезу різних аналогів 5-нітрофурану з широким спектром дії проти грамнегативних, грампозитивних бактерій і навіть деяких найпростіших. Похідні нітрофурану почали використовуватись як антибактеріальні засоби майже 8 десятиліть тому завдяки потужній активності проти широкого спектру патогенних організмів. Пошук нових молекул, здатних ефективно лікувати грибкові інфекції та спричиняти мінімальну токсичність, є дуже затребованим. Серед цих молекул нітрофурани володіють досить високим потенціалом біологічної дії. Це досягається за допомогою мікробного ферменту нітроредуктази, який відновлює нітрогрупу (-NO_2) з утворенням різноманітних вільних радикалів, які зрештою пошкоджують мікроорганізм. У літературі мало повідомлень про вивчення протигрибкової активності нітрофуранів. Ряд науковців підкреслюють високий потенціал активності даного класу сполук. Що стосується оцінки токсичності, то є підтвердження невисокої токсичності при тестуванні на клітинних лініях людини. Також слід зауважити, що згідно літературних джерел, відомо про помітний вплив триазолового фрагменту на формування протигрибкової та протимікробної активності. Поява алкільного замісника в структурі зазначених сполук, як правило, потенціює данні види активності.

Враховуючи вищезазначене, **метою роботи** стало поєднання зазначених гетероциклів в ряду фрагментів 1-алкіл-4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1,2,4-триазолій галогенідів з подальшим встановленням фармакологічного профілю та обґрунтуванням перспективності подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*.

В ході роботи було одержано ряд 4-аміно-1-алкіл-1,2,4-триазолій галогенідів, які в подальшому були перетворені на 1-алкіл-4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1,2,4-триазолій галогеніди. Будова всіх синтезованих сполук була підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів. Теоретична оцінка фармакокінетичних властивостей, була визначена при розрахунку основних параметрів фармакокінетики за допомогою графічного інтерфейсу вебсайту SwissADME. При аналізі результатів були враховані наступні дескриптори та параметри: ліпофільність, площа полярних поверхонь молекул (TSPA), фракція Csp^3, кількість обертових зв'язків, молярна рефракція. Вони безпосередньо пов'язані з такими властивостями молекул як: розмір, ліпофільність, конформаційна рухливість, здатність до утворення хімічних зв'язків. Визначення TSPA додатково дозволило спрогнозувати адсорбцію, біодоступність і проникність крізь біобар'єри. Для експрес-оцінювання лікоподібності були сформовані пелюсткові діаграми, що дозволило додатково враховувати ліпофільність, розмір, полярність, розчинність та конформаційну гнучкість.

Результати прогнозування властивостей одержаних сполук за ADME-аналізом показали, що більшість сполук мають необхідну молекулярну масу та ліпофільність, що дозволяє спрогнозувати достатній рівень поглинання та подолання ряду біологічних бар'єрів. Топологічна площина полярної поверхні та молекулярна рефракція відповідають допустимим критеріям. Для визначення перспектив досліджень *in vitro* та *in vivo* здійснили докінгові дослідження. Як потенційну мішень обрали ланостерол 14α-диметилазу в комплексі з флуконазолом (4ZE3). За результатами проведеного аналізу було встановлено, що присутність алкільних замісників в структурі синтезованих сполук значно збільшують кількість активних взаємодій з модельним ферментом. Розрахунок мінімальної енергії комплексоутворення зазначених лігандів у порівнянні з флуконазолом з активним сайтом ланостерол 14α-диметилази демонструє значення, які наближенні до препарату порівняння.

Висновки. Таким чином, одержані результати обґрунтовують перспективність подальших більш поглиблених досліджень 1-алкіл-4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1,2,4-триазолій галогенідів.