

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

МАТЕРІАЛИ

**ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО- ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«ЗАПОРІЗЬКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ФОРУМ - 2023»**

23-24 листопада 2023 року

Запоріжжя – 2023

СТРАТЕГІЯ СТВОРЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В РЯДУ 2-(5-МЕТИЛ-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДІВ

Анастасія Олійник¹, Андрій Гоцуля², Олександр Панасенко³

^{1,2,3}Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (Запоріжжя)
andrey.goculya@gmail.com²

Лікарські засоби, які створені на основі гетероциклічних систем, займають значний сегмент серед багатого різноманіття фармацевтичних препаратів. Цей факт переконливо свідчить про актуальність і доцільність проведення досліджень, спрямованих на розроблення нових методологій одержання азагетероциклічних систем з потужним фармакологічним потенціалом.

Підтверджений десятиріччями успішних досліджень інтерес представляють п'ятичленні гетероциклічні сполуки з трьома атомами Нітрогену, а саме: похідні 1,2,4-триазолу. Зазначений клас сполук одержав значне поширення у різних сферах медицини та фармації. І звичайно особлива увага прикута до результатів використанні у якості лікувальних засобів.

Метою роботи був віртуальний дизайн амідів 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти з наступним *in silico* визначенням фармакокінетичної та фармакодинамічної складової властивостей спроектованого ряду сполук.

Дизайн майбутньої бібліотеки сполук передбачав залучення до процесу конструювання цільових сполук фармакофорних фрагментів та функціональних груп з високим потенціалом впливу на біологічну активність. Для забезпечення визначеного вектору досліджень було вирішено долучити базовий 1,2,4-триазоловий скафолд у поєднанні з 2-метоксифенільним замісником та різними варіантами амідного фрагменту. Як вихідні речовини для синтезу 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу пропонуються карбон (IV) сульфід, амоніак та 2-метоксіанілін. Взаємодією етилацетату з гідразин гідратом може бути синтезований гідразид, який в реакції з 2-метоксифенілізотіоціанатом перетвориться на 2-ацетил-*N*-(2-метоксифеніл)-гідразинокарботіоамід. Одержаний гідразинокарботіоамід в процесі лужної гетероциклізації з подальшим підкисленням дозволить сформувати структуру цільового тіолу. Взаємодія 5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіолу з метиловим естером хлороетанової кислоти з додаванням еквівалентної кількості натрій гідроксиду є зручним варіантом одержання відповідного естеру. Взаємодію метил-2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етаноату з еквівалентною кількістю аміну в середовищі етанолу можуть бути синтезовані цільові амід.

Для обґрунтування доцільності синтезу цільових структур та раціонального планування подальшого фармакологічного скринінгу було проведено оцінювання відповідності структур-кандидатів параметрам лікоподібності. На даному етапі була долучена SwissADME он-лайн платформа, яка дозволила визначити необхідні параметри та дескриптори, які пов'язані з процесами всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення та токсичності. Для прогнозування гострої токсичності також було використано доступний он-лайн застосунок Toxicity Estimation Software Tool (TEST).

Для визначення першочергових кроків у фармакологічному скринінгу було проведено дослідження за допомогою молекулярного докінгу. Були встановлені показники мінімальної енергії комплексоутворення та проаналізовано конформаційне розташування змодельованих лігандів у активному сайті модельної циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2, а також ланостерол 14 α -деметилази. Проведене дослідження дозволило визначити природу амінокислотних залишків ферменту, які можуть бути долученими до утворення широкого спектру хімічних зв'язків з актуальними фрагментами досліджуваних лігандів.

Таким чином, науковий пошук, пов'язаний з виявленням біологічно активних сполук з протизапальною та протигрибковою активностями серед 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів, є обґрунтованим та досить вмотивованим.