

ГО «НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ»
УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. МИХАЙЛА ДРАГОМАНОВА
ДУ «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ЕКОЛОГО-НАТУРАЛІСТИЧНИЙ ЦЕНТР
УЧНІВСЬКОЇ МОЛОДІ МОН УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. БОРИСА ГРІНЧЕНКА
ПОЛЬСЬКИЙ КАМПУС КИЇВСЬКОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
(М. БИТОМ, ПОЛЬЩА)
ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ГАБРОВО (БОЛГАРІЯ)
ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ – ВАРНА (БОЛГАРІЯ)
ГО «МІЖНАРОДНА АКАДЕМІЯ ОСВІТИ І НАУКИ»
ГО «СПІЛКА ОСВІТЯН УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ ПСИХОТЕРАПЕВТІВ І ПСИХОАНАЛІТИКІВ УКРАЇНИ»
ВГО «УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ЛІКАРІВ-ПСИХОЛОГІВ»

МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

«ОСВІТА І НАУКА В ПЕРІОД ГЛОБАЛЬНИХ КРИЗ ТА КОНФЛІКТІВ У ХХІ СТОЛІТТІ»

(08–09 грудня 2023 року)

м. Київ

ЗБІРНИК НАУКОВИХ МАТЕРІАЛІВ

Київ
ДП «Експрес-об'ява»
2023

III. ПРИРОДНИЧІ НАУКИ

ВЕЛЬЧИНСЬКА Олена Василівна,
АВРАМЧУК Олександра Вікторівна,
БЕЛЕЙ Валерія Андріївна,
КУЗКО Алла Вікторівна

ПЕРЕВАГИ МЕТОДУ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ
ХРОМАТОГРАФІЇ (ВЕРХ) В АНАЛІЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
КОМПОЗИЦІЙ 131

КИСЛИЧЕНКО Вікторія Сергіївна,
НОВОСЕЛ Олена Миколаївна,
ДЬЯКОНОВА Марія Дмитрівна,
ІОСИПЕНКО Олена Олександрівна

ВИВЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ *BLACKSTONIA*
PEFOLIATA (L.) HUDS. 134

ПИЛИПЕНКО Олена Олексіївна,
СВЯТЕНКО Людмила Костянтинівна,
ШАБЕЛЬНИК Костянтин Петрович,
КОВАЛЕНКО Сергій Іванович,
ОКОВИТИЙ Сергій Іванович

ПЕРЕГРУПУВАННЯ ДІМРОТА ТА НУКЛЕОФІЛЬНЕ
РОЗЩЕПЛЕННЯ У РЯДУ S-ТРИАЗОЛО(С)ХІНАЗОЛІНІВ –
ОРИГІНАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО СПРЯМОВАНОГО
ПОШУКУ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ АГЕНТІВ 139

РЕШЕТНЯК Сергій Олександрович,
КУЛІШ Володимир Вікторович

ВЗАЄМОДІЯ ДИПОЛЬНО-ОБМІННИХ СПІНОВИХ ХВИЛЬ
У НАНОТРУБЦІ З ЛЕГКООСЬОВОГО ФЕРОМАГНЕТИКУ ЗІ
СПІН-ПОЛЯРИЗОВАНИМ СТРУМОМ З УРАХУВАННЯМ
ЗАГАЛЬНИХ ГРАНИЧНИХ УМОВ 145

МОЙСЕЄНКО Валентина Олексіївна

РОЛЬ МІГРУЮЧОГО МІОЕЛЕКТРИЧНОГО
КОМПЛЕКСУ В ПАТОГЕНЕЗІ СИНДРОМУ
ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА 151

УДК 547.79+547.551.1] (043,3)

**ПЕРЕГРУПУВАННЯ ДІМРОТА ТА
НУКЛЕОФІЛЬНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ У
РЯДУ s-ТРИАЗОЛО[с]ХІНАЗОЛІНІВ –
ОРИГІНАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО
СПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ
ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ АГЕНТІВ**

ПИЛИПЕНКО Олена Олексіївна,

асистент,

Донецький національний медичний університет,

ORCID ID: 0000-0001-8412-7399

СВЯТЕНКО Людмила Костянтинівна,

доктор хімічних наук, науковий співробітник,

Джексонський державний університет

ORCID ID: 0000-0003-2145-707X

ШАБЕЛЬНИК Костянтин Петрович,

Кандидат фармацевтичних наук, доцент,

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

ORCID ID: 0000-0003-2008-8380

КОВАЛЕНКО Сергій Іванович,

доктор фармацевтичних наук, професор,

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

ORCID ID: 0000-0001-8017-9108

ОКОВИТИЙ Сергій Іванович,

доктор хімічних наук, професор,

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

ORCID ID: 0000-0003-4367-1309

Широкий арсенал хіміотерапевтичних агентів, їх постійне поповнення новими природними, напівсинтетичними і синтетичними препаратами на сьогодні не вирішує проблему резистентності, незважаючи на те, що дизайн та пошук даної групи лікарських засобів зазнав суттєвих змін [1]. Отже, резистентність, складність та різноманітність її механізмів залишається основним фактором, який спонукає науковців до розробки нових хіміотерапевтичних засобів з різносторонньою дією. Безперечно, що в епоху резистентності значна увага приділяється пошуку нових «малих» молекул з вузьким спектром дії, які б були націлені на білок або фермент, специфічний для певного захворювання. Важливе місце, серед «малих» молекул у пошуку хіміотерапевтичних засобів займають похідні хіназоліну,

1,2,4-триазолу та його конденсовані аналоги. Зазначені гетероцикли є ефективними лікарськими засобами з протипухлинною, противірусною, антибактеріальною, протигрибковою та іншими видами активності [2-7].

Важливо, що для синтезу ряду лікарських препаратів хіміотерапевтичної дії, наприклад похідних 4-анілінохіназоліну, на сьогодні широко використовується метод, в основі якого лежить перегрупування Дірота [8]. Такий підхід дає змогу уникнути використання хлоруючих реагентів, скоротити кількість стадій синтезу та суттєво зменшити тривалість самого процесу. Зазначена синтетична стратегія, знайшла широке застосування при синтезі цілої групи лікарських засобів протипухлинної дії, як в лабораторних, так і в промислових масштабах [8, 9].

Цікаво, що анелювання до хіназоліну деяких гетероциклів також супроводжується перегрупуванням Дірота, а перші відомості про це, з'явилась у 1970 році [10]. У роботі зазначено, що перегрупування відбувається в результаті атаки нуклеофілом положення 5 [4,3-*c*]-системи з наступним розкриттям циклу за рахунок розриву зв'язку N(4)–C(5) та обертанням триазольного кільця і замиканням в анельовану [1,5-*c*]-систему. Аргументовано, що кислотний каталіз (протон) на перших двох стадіях позитивно впливає на швидкість реакції, а саме стабілізує вихідний субстрат, посилює акцепторні властивості сусіднього атому Карбону, сприяє реакції нуклеофільного приєднання та подальшому розкриттю піримідинового циклу. На сьогодні даний процес, а саме додавання нуклеофіла, розкриття і закриття циклу при нуклеофільній атаці, краще розглядати як перегрупування за ANRORC-механізмом (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure in nucleophilic attack on ring systems) [11].

Отже, серед різноманіття підходів до синтезу *s*-триазоло[*c*]хіназолінів, особливе місце займають саме реакції, що супроводжуються ANRORC-перегрупуванням, адже зазначений процес може унеможливити формування цільового продукту та, в той самий час, зробити синтетично доступними речовини, які важко одержати альтернативними методами. Так, заміщені 4-гідразинохіназоліни із активованими карбоновими кислотами через проміжні *N*'-([хіназолін-4(3*H*)-іліден]гідразиди карбонових кислот (I), 2-*R*-[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназоліни (V) також утворюють [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінові системи (X, рис. 1). Проте, нас зацікавив інший аспект даного процесу, а саме, як на етапі утворення інтермедіатів VII та VIII (рис. 1), змістити реакцію у сторону утворення оригінальних 2-(3-*R*-[1,2,4]триазол-5-іл)анілінів (XVII, рис. 2). Тим більше, що методи синтезу

їх є досить не простими і маловідомими, а біологічна дія та інші властивості практично не досліджені.

Звертаючись до вищезазначених фактів, метою дослідження було теоретичне та експериментальне обґрунтування можливості застосування перегрупування Дімрота та нуклеофільного розщеплення для створення обширної комбінаторної бібліотеки у ряду *s*-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та 2-(3-*R*-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів як перспективних хіміотерапевтичних засобів.

Теоретичним обґрунтуванням даних процесів з використанням квантово-хімічного моделювання (програми GaussView5.0, Gaussian09W) і займалася наша наукова група. Результатом дослідження є запропонований механізм та умови протікання зазначених реакцій [12]. Отримані результати показали, що процес гетероциклізації проходить через перенесення протону від атома Нітрогену хіназолінової системи до Оксигену карбонільної групи у вихідній сполуці, з подальшою циклізацією, внаслідок чого утворюється новий зв'язок C-N та відщеплення молекули води. В результаті утворюються 2-*R*-[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназоліни (V), які перегрупуються за ANRORC-механізмом до 2-*R*-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (X, рис. 1).

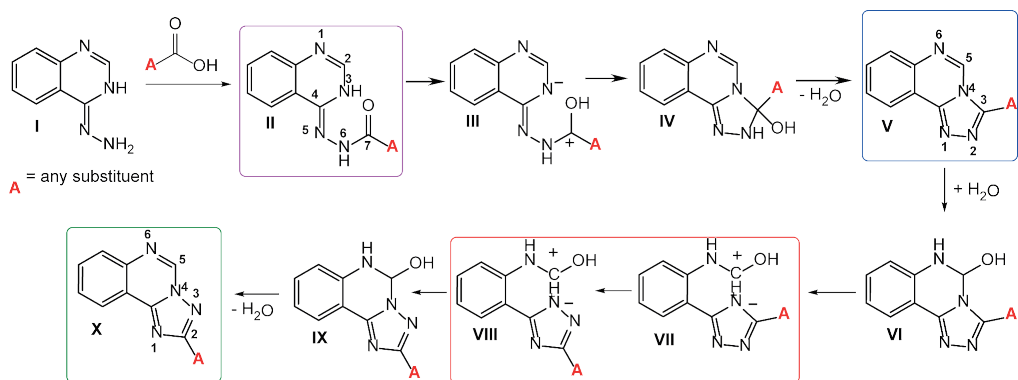


Рис. 1. Механізм реакції гетероциклізації *N'*-([хіназолін-4(3H)-іліден]гідразидів карбонових кислот та перегрупування Дімрота *s*-триазоло[*c*]хіназолінів

Кислотнокаталізований гідроліз 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (X) включає протонування атома N-6 хіназолінового циклу (XI), приєднання молекули води до положення 5 (XII), розкриття піримідинового циклу та додаткову нуклеофільну атаку молекулою води катіону XIII, елімінування форміатної кислоти та депротонування, з утворенням відповідних 2-(3-*R*-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (XVII, рис. 2). Отже, вирішальним моментом у вищенаведеній реакції є наявність у реакційній системі надлишку нуклеофілу, що і було нами використано при розробці методики «*one-pot*» синтезу.

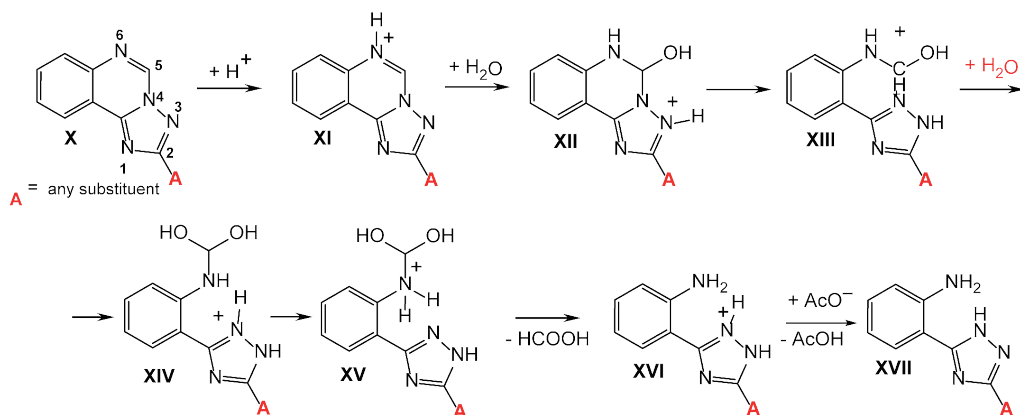


Рис. 2. Механізм гідролітичної деградації 2-R-[1,2,4]триазоло-[1,5-c]-хіназолінів

Більш важливими аспектами даних перетворень є можливість створення гібридних молекул, які б поєднували у молекулі *o*-амінофенілтриазольний фрагмент та різноманітні «фармакофорні» структури. Наразі, проблем для їх введення до 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (X) та 2-(3-R-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (XVII) не існує, для цього необхідна молекулярна структура із вільною карбоксильною групою на початковому етапі синтезу (рис. 1).

Для спрямованого пошуку хімотерапевтичних агентів нами використана методологія молекулярного докінгу з аспектами «фрагмент-орієнтованого» дизайну, а саме поетапні зміни структури та дослідження їх спорідненості до деяких ключових біологічних мішеней (EGFR: PDB ID - 2ITY, RET: PDB ID - 2IVU; human topoisomerase I-DNA: PDB ID - 1SC7), які відіграють важливу роль у розвитку та формуванні пухлин. Інформацію про їх будову та стандартні ліганди звантажено із сайту Protein Data Bank [15]. Як ми і очікували, більш ефективними лігандами щодо зазначених біологічних мішеней виявилися 2-(3-R-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни (XVII). Важливо, що висока спорідненість та візуалізація докінгу підтвердила важливу роль анілінового фрагменту положення 5 та природи замісників положення 3 молекули триазолу на розміщення у активному центрі ензимів EGFR та RET, а також їх конформаційну стабільність [13]. Для зазначених структур XVII спостерігаються також висока спорідненість до ДНК-топомери I, а сама деталізація взаємодії з пептидними залишками та нуклеїновими кислотами свідчить про міцну фіксацію усіх фрагментів наведеної молекули у кишені через розгалужену сітку гідрофобних взаємодій (рис. 3). Отже, аналіз результатів докінгу даного ряду сполук та їх порівняння зі стандартними лігандами надає змогу однозначно стверджувати про наявність протипухлинної дії.

Проведений молярний докінг щодо біологічних мішеней, які відповідальні за антибактеріальну дію (ras-related protein Rab-9A from *Homo sapiens*: PDB ID: 1WMS; 50S ribosomal protein L19 from *Staphylococcus aureus*: PDB ID - 6WQN; sterol 14-alpha demethylase from *Candida albicans*: PDB ID - 5TZ1) показав, що сумісні конформації досліджуваних (XVII) та стандартних лігандів (Тедизолід, Отесеконазол, Тедізолід) демонструють подібність просторової фіксації та накладання структурних фрагментів, зокрема анілінового фрагменту, а також триазолового гетероциклу. Такі конформації свідчать про високу афінність лігандів XVII до вищезазначених сайтів та можливість реалізації високої протимікробної та протигрибкової дії.

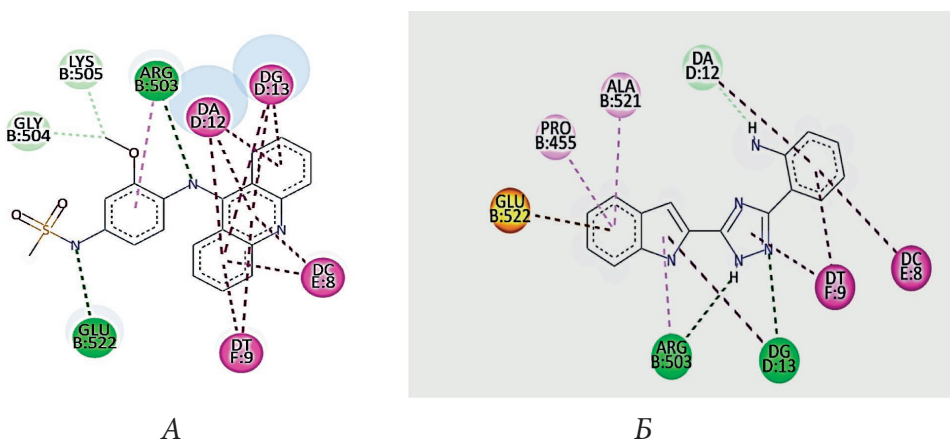


Рис. 3. Взаємодія стандартного ліганда (А) та досліджуваної сполуки (Б) з амінокислотними залишками та нуклеїновими кислотами активного сайту ДНК-топомерази I

Зазначене підтверджується *in vitro* дослідженнями проведеними згідно стандартної процедури у Національному інституті раку (США) щодо 60 клітинних ліній раку [16] та методом серійних розведень до стандартних штамів мікроорганізмів та грибів [17]. Встановлено, що 2-(3-R-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни (XVII) ефективно інгібують більшість клітинних ліній у діапазоні приросту від -10.47 до 116.80%. Для ряду найактивніших сполук проведено дослідження дозозалежності у концентрації 100-0,01 μM та показано, що вони мають рівень інгібування ($\log\text{GI}_{50}$) від -6,89 до -4,00.

Що стосується антибактеріальної дії, то сполуки XVII виявився ефективним до *Staphylococcus aureus* у мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) 3.125-50.0 мкг/мл та мінімальній бактерицидній концентрації (МБК) 6.25-50.0 мкг/мл. Крім того, даний клас сполук проявляє фунгіцидну дію що *Candida albicans* у МІК 6.25-50 мкг/мл та МФК 12,5-100 мкг/мл. Дослідження у даному напрямку продовжуються.

Підсумовуючи вищенаведені результати, можна стверджувати, що 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни з різноманітними «фармакофорними» фрагментами потребують подальшого синтезу та уважного розгляду як ефективні гібридні молекули з протипухлинною та антибактеріальною дією з метою створення нових резистентностійких лікарських препаратів.

Список літератури

1. Doytchinova I. (2022). Drug Design-Past, Present, Future. *Molecules*. 27(5): 1496. <https://doi.org/10.3390/molecules27051496>.
2. Haider, K., Das, S., Joseph, A., & Yar, M. S. (2022). An appraisal of anticancer activity with structure-activity relationship of quinazoline and quinazolinone analogues through EGFR and VEGFR inhibition: A review. *Drug Development Research*, 83, 859–890. <https://doi.org/10.1002/ddr.21925>
3. Das, D., & Hong, J. (2019). Recent advancements of 4-aminoquinazoline derivatives as kinase inhibitors and their applications in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 170, 55-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.004>.
4. Rathod B, Kumar K. (2022). Synthetic and Medicinal Perspective of 1,2,4-Triazole as Anticancer Agents. *Chem Biodivers*. 19(11):e202200679. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200679>.
5. Strzelecka M, Świątek P. (2021). 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents. *Pharmaceuticals (Basel)*. 7; 14(3): 224. <https://doi.org/10.3390/ph14030224>.
6. Kazeminejad Z, Marzi M, Shiroudi A, Kouhpayeh SA, Farjam M, Zarenezhad E. (2022). Novel 1, 2, 4-Triazoles as Antifungal Agents. *Biomed Res Int*. 22; 2022: 4584846. <https://doi.org/10.1155/2022/4584846>.
7. Ojasvi Gupta, Tathagata Pradhan Gita Chawla (2023). An updated review on diverse range of biological activities of 1,2,4-triazole derivatives: Insight into structure activity relationship, *Journal of Molecular Structure*, 1274(2): 134487. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134487>.
8. Brocklesby, K. L., Waby, J. S., Cawthorne, C., & Smith, G. (2017). An alternative synthesis of Vandetanib (Caprelsa™) via a microwave accelerated Dimroth rearrangement. *Tetrahedron letters*, 58(15), 1467-1469. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.082>
9. Wang, L., Li, P., Li, B., Wang, Y., Li, J., & Song, L. (2017). Design, synthesis, and antitumor activity of novel quinazoline derivatives. *Molecules*, 22(10), 1624. <https://doi.org/10.3390/molecules22101624>
10. Potts, K. T., & Brugel, E. G. (1970). 1, 2, 4-Triazoles. XXIV. Isomerization of s-Triazolo [4, 3-c] quinazoline Derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, 35(10), 3448-3451. <https://doi.org/10.1021/jo00835a058>
11. Van der Plas H. C. (1999). S_N (ANRORC) Reactions in azines, containing an outside leaving group. *Advances in heterocyclic chemistry*, 74, 9-86. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60809-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60809-0)
12. Kovalenko, S. I., Antypenko, L. M., Bilyi, A. K., Kholodnyak, S. V., Karpenko, O. V., Antypenko, O. M., ... & Los, T. I. (2013). Synthesis and anticancer activity of 2-(alkyl-, alkaryl-, aryl-, hetaryl-)-[1,2,4] triazolo[1,5-c]quinazolines. *Scientia Pharmaceutica*, 81(2), 359-392. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1211-08>
13. Pylypenko O. O., Sviatenko L. K., Shabelnyk K. P., Kovalenko S. I., Okovytyy S. I. (2023). Synthesis and hydrolytic decomposition of 2-hetaryl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines: DFT Study. *Struct Chem*. <http://dx.doi.org/10.1007/s11224-023-02251-8>
14. Pylypenko, O. O., Voskoboynik, O. Y., Sviatenko, L. K., Kovalenko, S. I., & Okovytyy, S. I. (2023). Search for new tyrosine kinase inhibitors among 2-(3-r-1h-1, 2, 4-triazol-5-yl) anilines as potential antitumor agents using molecular docking. *Journal of Chemistry and Technologies*, 31(2), 419-429. <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i2.284813>
15. Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org/>
16. Shoemaker, R. H. (2006). The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*, 6(10), 813-823. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>
17. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition. CLSI document M02-A11. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.