

XVI всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпро, 21-24 травня 2018 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА**

**Інститут органічної хімії
НАН України**

XVI ВСЕУКРАЇНСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ
молодих вчених та студентів
з актуальних питань сучасної хімії

*До 100-річчя Дніпровського національного університету
імені Олеса Гончара*



МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Дніпро
21-24 травня 2018 р.

СТВОРЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ

Ігнатова Т.В., Каплаушенко А.Г., Фролова Ю.С.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя,

пр. Маяковського 26, Україна

yuliia_hulina@ukr.net

Створення нових малотоксичних та високоефективних вітчизняних лікарських засобів є результатом розвитку фундаментальних знань і досягнень медичних, біологічних, хімічних та інших наук, проведення напружених експериментальних досліджень, вкладення великих матеріальних витрат. Ключовим етапом створення оригінальних лікарських препаратів є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженим фармакологічним ефектом та низькою токсичністю.

На першому етапі роботи проведено ретельний аналіз наукової літератури за останні майже 50 років. Встановлено, що обговорюваний клас сполук володіє широким спектром біологічної дії та низькими показниками токсичності. Виходячи з ретельного аналізу літератури можна зробити висновок, що похідні 1,2,4-тріазолу проявляють протимікробну, діуретичну, антиоксидантну, антигіпоксичну, актропротекторну, жарознижуючу, гіпоглікемічну, кардіопротекторну та інші види активності. Також на сьогоднішній день відомі лікарські засоби, що містять ядро 1,2,4-тріазолу. Серед них зустрічаються наступні: дифлюкан, флуконазол, вориконазол, ітракон, ноксафіл та інші.

Другим етапом на шляху створення оригінального лікарського засобу є комп'ютерне прогнозування фармакологічної активності потенційних молекул, що здійснюють за допомогою програм «Pass ONLINE» та методу «QSAR». Завдяки цьому методу, маючи в розпорядженні значну кількість хімічних сполук з відомою активністю, дозволяє передбачити необхідну структуру, або вказати напрямок для її модифікації, і тим самим значно обмежити коло пошуку. Попередньо проведений комп'ютерний скринінг

економить час, матеріали і сили при аналоговому пошуку лікарських препаратів.

В результаті прогнозування біологічної активності були відібрані об'єкти, а саме – похідні 3-тіо-5-(1*H*-тетразоло)-1,2,4-тріазолу та 3-тіо-5-фенетіл-1,2,4-тріазолу. Синтезовано кислоти, нітрили, солі, іміноєфіри, аміни, метаніміни, ацетил ацетаміди, тіосечовини та інші класи органічних сполук. В ході отримання нових похідних 1,2,4-тріазолу відпрацьовано методики синтезу для підвищення виходу та зменшення кількості домішок.

Будову та індивідуальність всіх синтезованих сполук підтверджено комплексом фізико-хімічних методів аналізу. Всі дослідження проведені на базі відділу експериментальних фармацевтичних досліджень, а саме в лабораторії елементного аналізу, лабораторії фізико-хімічних досліджень і головним чином на базі лабораторії рідинної хромато-мас-спектрометрії.

Комп'ютерне прогнозування не гарантує виявлення біологічної активності, не передбачає показників токсичності, а також побічних ефектів, що характерні для кожної конкретної речовини.

На першому етапі вивчення біологічної дії отриманих речовин досліджено гостру токсичність сполук. Вивчення проводили на лабораторних тваринах за експрес-методом Прозоровського. При цьому встановлено, що досліджувані сполуки при внутрішньоочеревинному або пероральному введенні відносяться до 3-го та 4-го класів токсичності (помірно- та малотоксичні речовини). Це в подальшому дало змогу правильно підбирати дози речовин, що вводились при вивченні інших видів фармакологічної дії, а саме вводити сполуки в дозі 1/10 від LD50, без урахування їх молекулярної маси.

В ході виконання біологічної частини вивчено досить широкий спектр активності отриманих речовин. Так отримані на кафедрі сполуки вивчали на: протимікробну і протигрибкову, діуретичну, антиоксидантну,

антигіпоксичну, актропротекторну, жарознижуючу, гіпоглікемічну, кардіопротекторну та інші види активності.

В ході проведення дослідження, встановлено, що замісники у молекулі 1,2,4-тріазолу мають великий вплив на прояв різних видів активності. Тому в подальшому при синтезі наступних класів речовин було враховано встановлені закономірності.

Виявлення високоактивних речовин, що мають невисокі показники токсичності – це лише крок на шляху створення лікарського засобу. Не останнє місце займає також кропітка праця по стандартизації даних сполук, а саме створенню «Методів контролю якості» на потенційні субстанції та лікарські форми.

Складання схеми технологічного процесу є ще одним з етапів, але вже на шляху до промислового виробництва. При цьому слід зазначити, що синтезовані нами речовини є нескладними у добуванні і можуть бути виготовлені з вітчизняної сировини.

Отже, такою є загальна стратегія для створення нових лікарських засобів. На сьогодні значна частина світової спільноти хіміків-органіків, фармакологів та фармацевтів надає перевагу синтезу структур із передбаченими властивостями. Це дає змогу заздалегідь відібрати і синтезувати саме ті речовини, що проявляють відповідні біологічні активності.