

АЛГОРИТМ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ МЕРКАПТО-ТРИАЗОЛА

Н.Б. Саидов^{1*}, канд. фарм. наук, В.А. Георгиянц², докт. фарм. наук, профессор

¹Таджикский национальный университет, Республика Таджикистан;

734035, Душанбе, пр. Рудаки, 17

²Национальный фармацевтический университет; Украина,

610002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

*E-mail: narzullos@mail.ru

Предложен алгоритм целенаправленного синтеза биологически активных веществ разных фармакологических групп. Апробация алгоритма на примере производных 3-меркапто-1,2,4-триазола позволила получить 4 вещества – «кандидатов» в лекарства из 30 синтезированных. Использование в практике современной фармацевтической химии указанного выше алгоритма поможет значительно экономить материальные и трудовые ресурсы.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, производные, целенаправленный синтез, виртуальный скрининг, фармакологическая активность

В современном процессе создания новых лекарственных средств (ЛС) особое внимание уделяется улучшению фармакологических свойств, следовательно и получению высоких результатов лечения при максимальной экономии затрат. При традиционных подходах к поиску «новых молекул» компании мирового уровня тратили десятки миллионов долларов и десятилетия на создание одного оригинального ЛС. Достижения современной науки позволяют значительно снизить денежные, временные и трудовые затраты за счет значительного уменьшения объема исследований. В 90-х годах XX века латвийскими учеными впервые был предложен алгоритм целенаправленного поиска новых потенциальных ЛС с помощью компьютерной программы ORACLE [1]. И хотя сегодня эта программа не позволяет в полной мере использовать современные знания о химическом действии лекарств, она несомненно заслуживает внимания как первая попытка систематизации и стандартизации процессов, позволяющих достигнуть успеха в поиске оригинальных химических субстанций.

Огромное количество современных научных публикаций посвящено изучению фармакологической активности различных производных 1,2,4-триазола. Некоторые из них уже применяются на практике, среди них такие ЛС, как противогрибковые препара-

ты «Флуконазол» и «Итраконазол», препарат против мигрени «Ризатриптан», антидепрессант «Тразодон», противовирусный «Рибавирин» [2]. У вновь синтезированных субстанций обнаружены анальгетические, противовоспалительные, антимикробные, антиоксидантные свойства [3–5].

Наблюдаемый фармакологический эффект в значительной мере зависит от введения и характера заместителей в данном ряду. По нашему мнению, большинство существующих на сегодня исследований являются достаточно стихийными и бессистемными, что ведет к многочисленным экспериментам на животных, и заканчивается, как правило, посредственными результатами. Такие исследования требуют значительных финансовых затрат – на реактивы, на животных и их содержание, на оплату труда специалистов, задействованных в эксперименте.

Цель настоящей работы – анализ процессов, необходимых для разработки общего алгоритма, позволяющего увеличить эффективность стандартной схемы исследований в ряду производных 1,2,4-триазола.

Экспериментальная часть

Особенность предлагаемого алгоритма заключается в возможности стандартизации процессов при установлении наиболее вероятных видов фармакологической активности для соединений одного химического класса. Его использование позволит обосновать отбор химических соединений, которые будут синтезированы, подвержены фармакологическому скринингу из широкой виртуальной библиотеки производных.

1-й этап исследования включает: молекулярное моделирование и формирование гипотетических структур достаточно широкого ряда; их логико-структурный анализ; компьютерный прогноз, который позволит выявить наиболее вероятные виды

активности для той или иной группы соединений. Данные, полученные на 1-м этапе, необходимы для дальнейшего виртуального скрининга.

Первым ориентировочным подтверждением для планирования синтеза ограниченной группы веществ с запланированной фармакологической активностью и уточнением наиболее вероятного механизма их действия являются результаты их тестирования с помощью программы PASS [6]. Разработанная российскими учеными еще в конце прошлого века, программа PASS сегодня имеет достаточно широкие возможности для реализации и получения надежного результата. Этап является не фильтрующим, а информационным.

На данном этапе нами была сформирована виртуальная библиотека из 700 веществ, производных 3-меркапто-1,2,4-триазола. PASS-прогноз подтвердил вероятность проявления соединениями разной активности в зависимости от наличия и характера заместителей в 4 и 5 положениях триазольного кольца и в меркаптогруппе. Выявлены перспективные противоязвенные, противовирусные, антимикробные, противоопухолевые и нейротропные агенты.

2-й этап в алгоритме целенаправленного поиска включает исследования *in silico* фармакологической активности виртуальных структур. Для этого проводят фармакологический докинг с целью установления энергии связывания потенциального ЛС с ферментом (гормоном), обеспечивающим реализацию того или иного механизма действия. В дальнейшем выполняют сравнение этих величин с соответствующими, полученными для ЛС, используемых в медицинской практике. 2-й этап является фильтром и позволяет по результатам скрининга ограничить круг исследуемых веществ для каждой фармакологической группы в отдельности.

На основании сравнительного анализа полученных скоринговых функций производных 1,2,4-триазола и применяемых в настоящее время ЛС из каждой группы были выбраны 5–6 соединений. Дополнительным преимуществом при выборе веществ на этом этапе является учет технологичности синтеза, доступности и стоимости исходных реагентов, которые в дальнейшем будут влиять на цену ЛС. Кроме того, докинг-исследования позволяют предварительно оценить механизм действия и выбрать модель для фармакологического скрининга.

3-й этап — это собственно синтез. На этом этапе осуществляют синтез лишь тех субстанций, которые оказались перспективными по результатам двух первых этапов. С учетом перспектив дальнейшего применения сразу планируют синтез субстанций не только с позиции его стоимости, но (и в большей степени) — с точки зрения его чистоты. Увеличение количества стадий неизбежно приводит к большей вероятности загрязнения субстанции сопутствующими примеся-

ми. Отдельного внимания заслуживает выбор растворителя в соответствии с его принадлежностью к тому или иному классу токсичности. Не менее важен выбор оборудования, позволяющего обеспечить необходимую технологию синтеза и минимальное загрязнение. Таким образом, на этом этапе даже в лабораторных условиях закладываются основы получения субстанций фармакопейного качества и предварительный выбор методов для контроля их качества.

На 4-м этапе по результатам спланированного фармакологического скрининга делается вывод об эффективности предварительного прогноза, который используют для дальнейшего «обучения» программ. Кроме того, может понадобиться коррекция исследований по установлению механизма действия синтезированных соединений-лидеров. Окончательный выбор «кандидата» в ЛС осуществляется на основе углубленных фармакологических исследований.

Предложенный алгоритм позволяет снизить риски и затраты в процессе целенаправленного синтеза биологически активных веществ. В наших исследованиях применение указанного алгоритма позволило получить 4 кандидата в ЛС различных видов активности.

Выводы

1. Предложен алгоритм целенаправленного синтеза биологически активных веществ разных групп, апробированный на примере 4,5-дизамещенных производных 3-меркапто-1,2,4-триазола.
2. Применение предложенного алгоритма позволило выбрать из выборки в 700 веществ около 30 соединений, перспективных для синтеза, и получить впоследствии 4 «кандидата» в лекарственные средства различных видов активности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голендер В.Е., Розенблит А.Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. Рига, Зинантне; 1978: 232. (Golender V.E., Rozenblit A.B. Computational drug design methods. Riga, Zinantne; 1978: 232 (in Russian)).
2. Компендиум 2013. К.: Морион, 2013. Режим доступа http://compendium.com.ua/use_introduction (Compendium 2013, Kiev, Morion; 2013. Access mode http://compendium.com.ua/use_introduction (in Russian)).
3. Dundar Y., Akir B.C., Kupel E. et al. Synthesis of Some New 1-Acylthiosemicarbazides and 1,2,4-Triazol-5-Thiones, and Their Analgesic and Anti-Inflammatory Activities. *Turk. J. Chem.*, 2007; 31: 301–313.
4. Prasad D., Kumar A., Shukla P.K., Nath M. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel 2-aryl-thiazolidin-4-one derivatives. *Org. Med. Chem. Lett.*, 2011; Access mode: <http://www.orgmedchemlett.com/content/1/1/4>
5. Alkan M., Yeksek H., Gorsoy C., Calapoglu M. Synthesis acidity and antioxidant properties of some novel 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives. *Molecules*, 2008; 13: 107–121.
6. Фильц О.А., Пороиков В.В. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов. *Успехи химии*, 2012; 81. (2): 158–174. (Feltz O.A., Poroiikov V.V. Designing molecules with desired properties using structural snippets libraries. *Progress of chemistry*, 2012; 81. (2): 158–174. (in Russian)).

Поступила 2014 г.

ALGORITHM FOR GOAL-ORIENTED SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES, MERCAPTO-TRIAZOLE DERIVATIVES

N.B. Saidov¹, PhD; Professor V.A. Georgiyants², PhD

¹Tajik National University; 17, Rudaki Pr., Dushanbe 734035, Republic of Tajikistan

²National University of Pharmacy; 53, Pushkinskaya St., Kharkov 610002, Ukraine

SUMMARY

An algorithm was proposed for the goal-oriented synthesis of biologically active substances of different pharmacological groups. The algorithm was tested using 3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives. The pharmacological activity of this group of compounds is being intensively investigated now; some of them have been already used as medications. The application of the algorithm could select 30 synthetically promising compounds in a sample of 700 substances and subsequently obtain 4 substances that were candidates for drugs with varying activities. The use of the above-mentioned algorithm in the practice of modern pharmaceutical chemistry will be able to considerably save material and manpower resources.

Key words: 1,2,4-triazole, derivatives, goal-oriented synthesis, virtual screening, pharmacological activity.