


# Тиетансодержащие 1,2,4-триазолы – перспективный класс биологически активных веществ



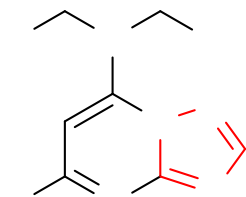
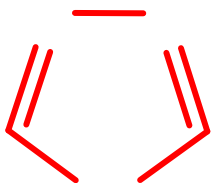
Розит Галина Анатольевна  
Зав. лабораторией поиска малых таргетных молекул  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России  
к.фарм.н.



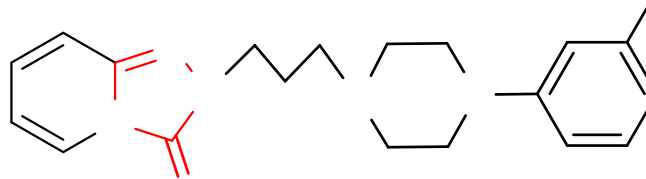
# АКТУАЛЬНОСТЬ



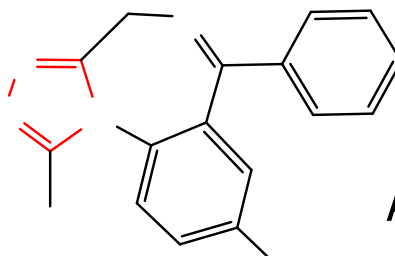
## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛА



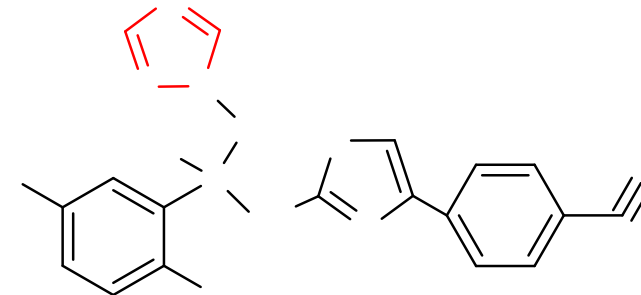
Трапидил



Тразодон

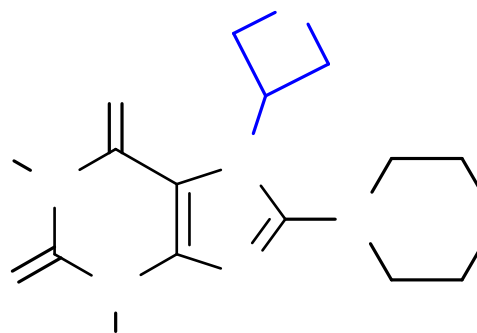
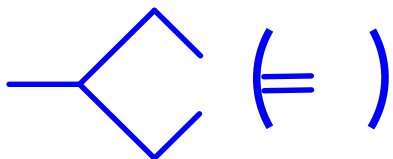


Альпразолам



Изавуконазол

## ТИЕТАНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС ДЛЯ ПОИСКА БАВ



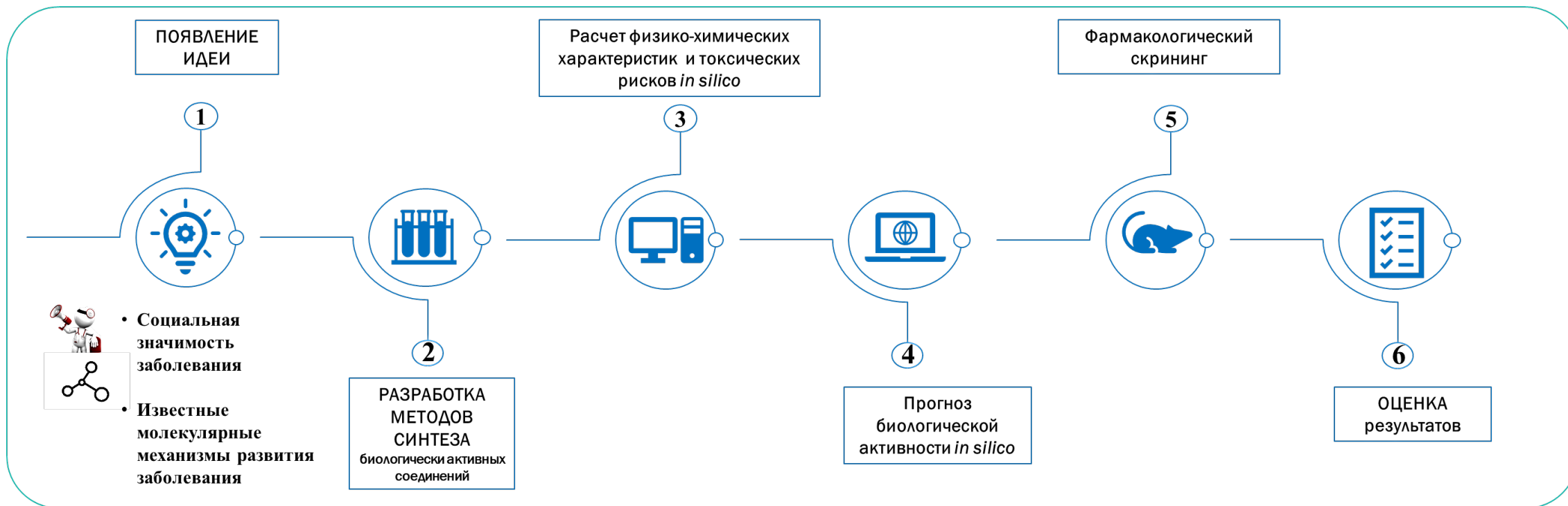
Ангипур  
Начало **III фазы** **КИ**  
антиагрегантного  
препарата

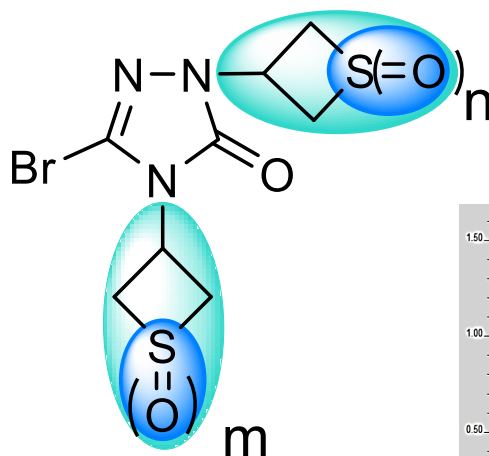
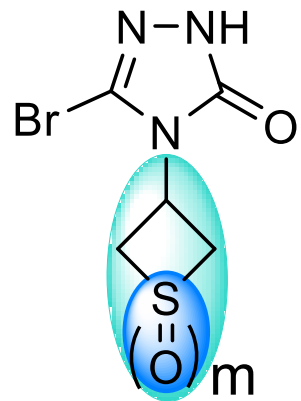
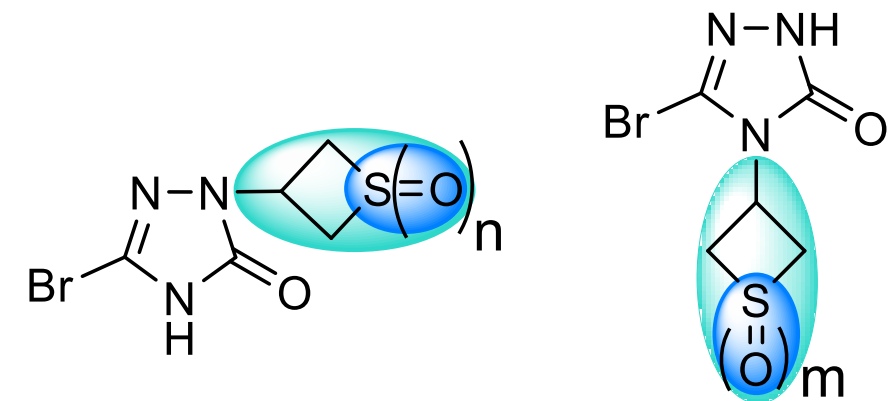


# Задачи и методика исследования



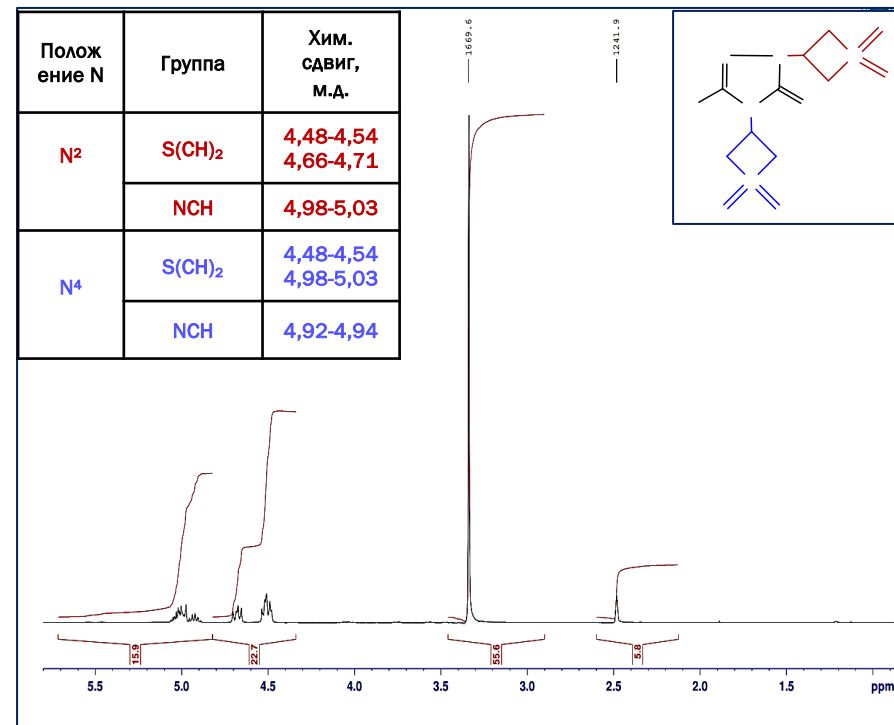
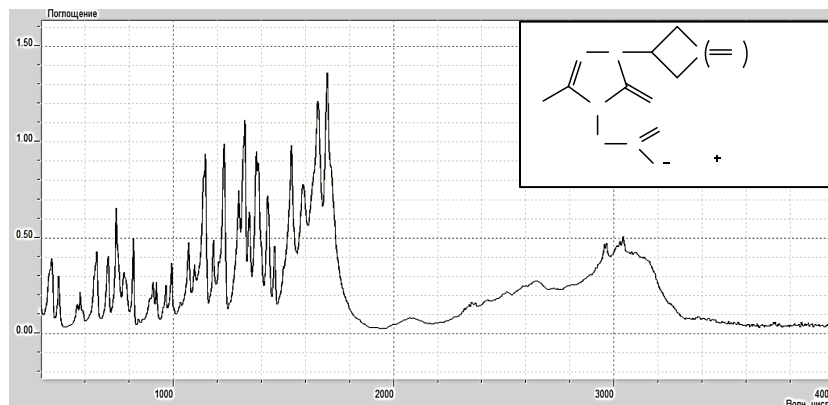
1. Разработать рациональные методы синтеза тетрансодающих 1,2,4-триазолов;
2. Расчет физико-химических характеристик, токсических рисков и прогноз биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерных программ SwissADME, Admetlab 2.0, Data Warrior, PASS и Gusar Online;
3. Оценка результатов исследования биологической активности впервые синтезированных соединений с целью отбора перспективных молекул.





$n=0,1,2$   
 $m=0,1,2$

- ❖ Синтезировано 66 соединений. Комплексом физико-химических методов анализа подтверждено строение ранее неописанных в литературе соединений.





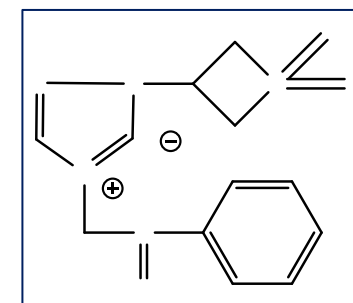
# Результаты



Соединение	Соответствие (+)/ Несоответствие (-)		GI absorption	PPB, %	Pgp-substrate	Токсические риски	Класс токсичности по Сидорову К.К.
	правилу Липинс кого	Правил у Мюгге					
1	+	+	+	45,60	-	(-)	4
2	+	+	+	68,67	-	(-)	4
3	+	+	+	14,90	+	(-)	4
4	+	+	+	20,54	+	(-)	4
5	+	+	-	20,48	-	(-)	4
6	+	+	+	16,92	+	(-)	4
7	+	+	+	23,18	+	(-)	4
8	+	+	+	54,70	+	(-)	4

Примечание: GI absorption – всасывание в ЖКТ;  
PPB – связывание с белками плазмы крови (оптимальное значение <90%);  
Pgp-substrate – соединение является субстратом для Р-гликопротеина

- ❖ В результате расчетной оценки физико-химических и фармакокинетических свойств, острой токсичности практически все синтезированные соединения удовлетворяют правилам Липинского и Мюгге, а также являются малотоксичными и относятся к IV-V классам токсичности по классификации Сидорова К.К.



Соединение	Показатель острой токсичности LD50, мышам, внутрибрюшинно, мг/кг	Класс токсичности по Сидорову К.К. (1973)
6	1000 мг/кг	4 (малотоксичные)



# Результаты



- ❖ Прогноз биологической активности подтверждает перспективность поиска среди производных титансодержащих 1,2,4-триазолов имеет значимую вероятность проявления важных для развития медицины видов активности.

Way2Drug PREDICTIVE SERVICES  
Understanding Chemical-Biological Interactions

Home Definition Products Services FAQ Contacts

Better solutions for your research and development

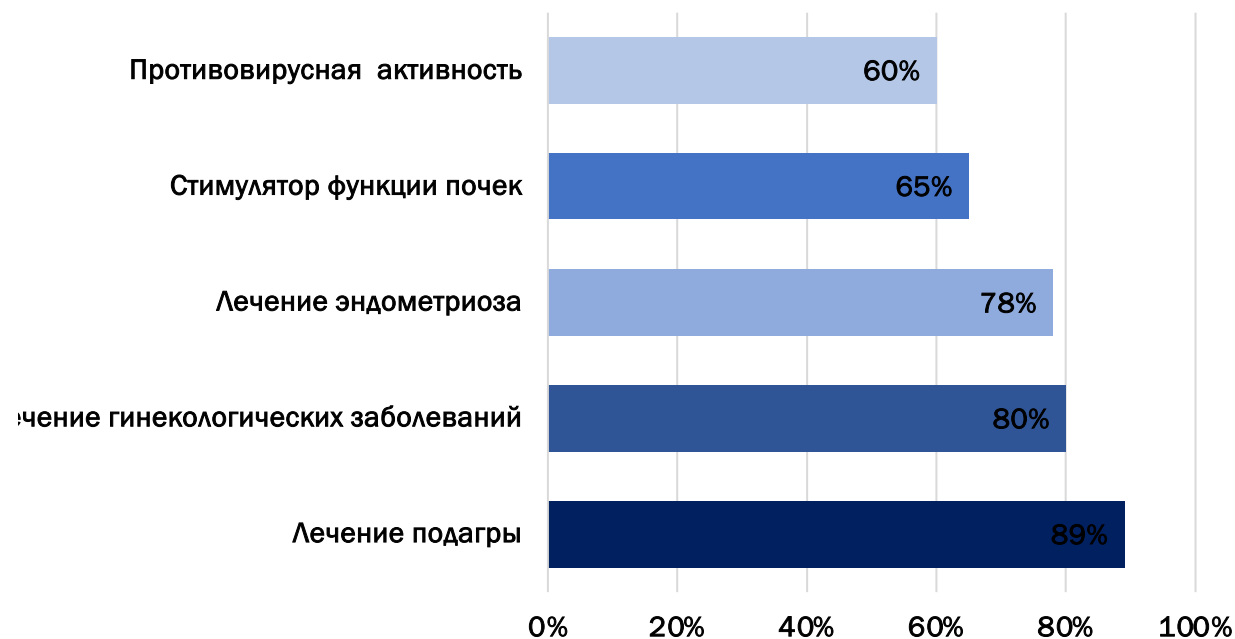
It is easy to use

GO for prediction >

All  Pa>Pi  Pa>0,3  Pa>0,7 ok

Pa	Pi	Activity
0,955	0,002	Fibrinolytic
0,934	0,002	N-hydroxyarylamine O-acetyltransferase inhibitor
0,934	0,003	Antipyretic
0,930	0,003	Antiseborrheic
0,928	0,003	Prolyl aminopeptidase inhibitor
0,922	0,004	Prostaglandin-E2 9-reductase inhibitor
0,919	0,004	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor
0,914	0,004	Chlordecone reductase inhibitor
0,911	0,003	Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor

% часто встречающихся возможных активностей для 14 синтезированных соединений с Pa ≥ 0.5





# Результаты



Соединение	Формула	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Удлинение АПТВ, % к контролю
4		-21,2 (20,6-23,8)**, ##, ††	-32,1 (30,8-35,4)**, ##, †	+9,2 (7,5-12,6)*
5		+10,5 (8,4-12,3)*, ††	-17,4 (16,9-20,1)**, †, #	+3,4 (2,7-4,5)
8		+10,5 (9,7-13,9)*, ††	-18,5 (16,3-21,8)*, ††	+4,9 (3,8-5,7)*
Ацетилсалициловая кислота		-2,1 (1,1-2,6)	-13,7 (10,8-16,4)*	-
Пентоксифиллин		+32,4 (28,7-35,6)**, ##	-48,4 (42,7-56,5)**, ##	-
Гепарин натрия		-	-	+20,3 (19,7-21,4)**



МА- максимальная амплитуда агрегации; АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время.

Значения представлены в виде разницы в % между значением опытной и контрольной групп; приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений; \* $p \leq 0.05$  - в сравнении с контролем; † $p \leq 0.05$  - в сравнении с пентоксифиллином; # $p \leq 0.05$  - в сравнении с ацетилсалициловой кислотой; данные в сравнении с гепарином натрия достоверны ( $p \leq 0.05$ )

Работа выполнена под руководством д.м.н. Самородова А.В. на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России







# Выводы



Результаты фармакологического скрининга, расчета физико-химических свойств, фармакокинетических параметров и прогноза токсических рисков показали, что перспективными для дальнейших исследований являются:

- 4-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтил)-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-4-ия бромид (4), проявляющий антиагрегантные свойства;
- 5-бром-2,4-дигидро-4-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазол-3-он (1), 5-бром-2,4-дигидро-2,4-бис(1-оксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазол-3-он (2) и 1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-4-ия бромид (6), проявляющие антидепрессивные эффекты, которые характеризуются отсутствием токсических рисков.

**Опубликованные работы**

DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-12-27-34 • Corpus ID: 255261896

**Синтез и антидепрессивная активность тиетансодержащих 4-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-4-ий бромидов**

Ферхат Адельзенович Халиуллин, Елена Эдмундовна Клен, Ирина Леснидовна Никитина, В.Н. Павлов, Галина Анатольевна Розит, Гульнара Галиевна Гайсина, Александр Владимирович Самародов · less

Published in *Химико-фармацевтический журнал* 29 December 2022

Тиетансодержащие 4-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-4-ий бромиды синтезированы кватернизацией тиетантриазолов фенацилбромидом. Исходные тиетантриазолы получены реакцией тиетан-3-ил-1-ил)-1,2,4-триазола с 4-нитрофенил-1,2,4-триазоном. Исходные тиетантриазолы: 1*H*, 13*C* и 15*N* ЯМР-спектры, ИК-спектры, элементный анализ, молекулярная масса, температура плавления, растворимость, фармакологическая активность, токсичность, фармакокинетические параметры, фармакодинамика, фармакогенетика, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, фармакоэкология, фармакополитика, фармакопсихология, фармакосоциология, фармакоэтика, фармакоэстетика, фармакоэпидемиология, фармакоэкология, фармакополитика, фармакопсихология, фармакосоциология, фармакоэтика, фармакоэстетика.

View via Publisher

Синтез, антиагрегантная и антикоагулянтная активность солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот

Константин Георгиевич Гуревич, Александр Лившич Ураков, Галина Анатольевна Розит, Елена Эдмундовна Клен, Александр Владимирович Самародов, Ферхат Адельзенович Халиуллин

Аннотация

Окислением этилового эфира 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты с перманганатом калия в присутствии уксусной кислоты в диметилсульфоксиде осуществлен синтез 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты III. IV осуществлен синтез гидрохлорида щелочных металлов и аммиака. Структура

Раздел 1.4.3. Органическая химия

УДК 547.792.1 DOI: 10.17122/bcj-2022-3-20-23

Г. А. Розит (асп.), Е. Э. Клен (д.фарм.н., докт., зав.каф.), Ф. А. Халиуллин (д.фарм.н., проф.)

**ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 2-[5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-3-ОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-4]УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ**

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail.ru: rozit1993@mail.ru

G. A. Rosit, E. E. Klen, F. A. Khaliullin

**INVESTIGATION OF THE STRUCTURE OF THIETANE-CONTAINING 2-[5-BROMO-2,4-DIHYDRO-3-OXO-1,2,4-TRIAZOLYL-4]ACETIC ACID AND THEIR SALTS BY IR SPECTROSCOPY**

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation 3, Lenina Str., 450008, Ufa, Russia; e-mail.ru: rozit1993@mail.ru

Для проведения дальнейших фармакологических исследований синтезированных ранее авторами солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот, влияющих на систему гемостаза, требуется их стандартизация, частью которой является анализ ИК-спектров. Для регистрации ИК-спектров исследованы соли тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот, а именно в окислении 1,2,4-диоксо-1,2,4-триазолил-4-уксусной кислоты с перманганатом калия в присутствии уксусной кислоты в диметилсульфоксиде. Температурный эффект получен после окисления, которое обладает антидепрессивной активностью и может быть применено в медицине. 1,3-д-ф-м-1 табл., 3 стр.

Previously, we synthesized salts of thietane-containing 2-[5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-triazolyl-4]acetic acids, which affect the hemostatic system. For further pharmacological studies, their standardization is required, part of which is the analysis of IR spectra. IR spectra were recorded using salts of thietane-containing 2-[5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-triazolyl-4]acetic acids, were used to record IR spectra and to determine the



# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

## Контакты:

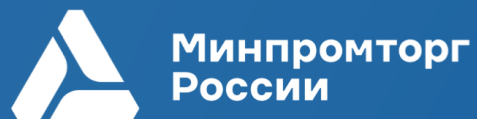
**Розит Галина Анатольевна –  
заведующий лабораторией  
поиска малых таргетных  
молекул, к.фарм.н.**

**Email: [rozit1993@mail.ru](mailto:rozit1993@mail.ru)**

**Конт. тел. +7 (962)532-03-52**



ОРГАНИЗАТОРЫ



S GROUP

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ  
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-  
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

*Фармацевтический*  
ВЕСТНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ  
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРММЕДПРОМ