

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ГІБРИДНИХ АМІДІВ НА ОСНОВІ ЯДЕР 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА 1,8-НАФТАЛІМІДУ

Король Н.І., Немеш С.І., Паллаг О.В., Сливка М.В.

Кафедра органічної хімії

e-mail: mikhailo.slivka@uzhnu.edu.ua

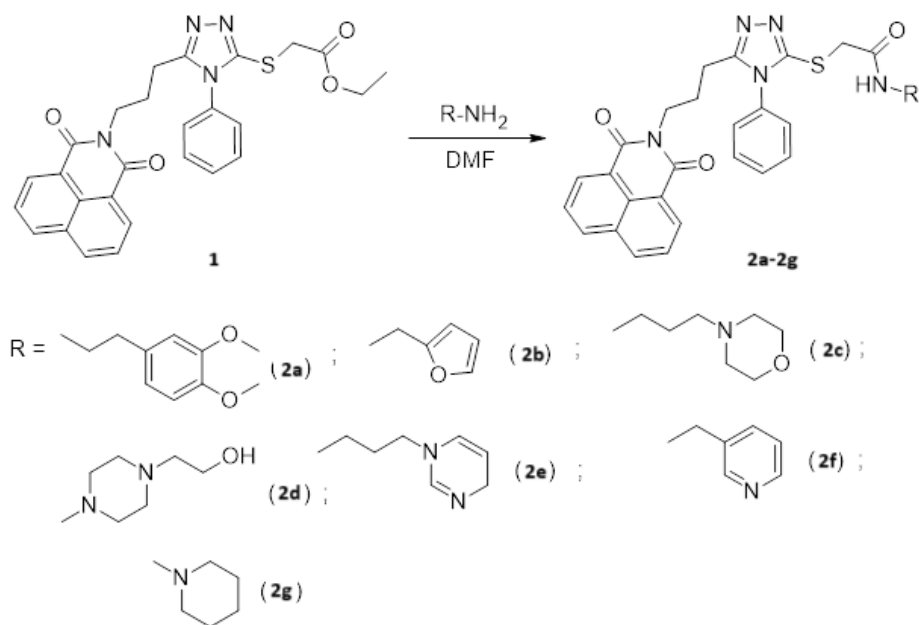
Сполуки класу триазолів відзначаються значною структурною різноманітністю та мають широкий спектр цінних властивостей, що робить їх важливими для багатьох галузей науки та промисловості. Вони знайшли широке застосування в біології [1-3], медицині [4, 5], сільському господарстві [6, 7] та інших сферах [8, 9]. Завдяки високій стабільності, термічній та хімічній стійкості, а також різноманітній хімічній реакційній здатності, триазоли викликають значний науковий інтерес. Особливо важливою є їхня роль у створенні біологічно активних сполук, що проявляють протипухлинну, протизапальну, протимікробну та антиоксидантну активність. Крім того, похідні триазолів широко використовуються як каталізатори, корозійні інгібітори, реагенти у синтезі нових матеріалів, а також як ліганди у координаційній хімії.

Розширення хімічного різноманіття 1,2,4-триазолів шляхом їхньої функціоналізації іншими гетероциклічними фрагментами є перспективним підходом для покращення їхніх біологічних властивостей. Особливо перспективними є гібридні структури, що поєднують триазольне ядро з іншими біологічно активними фрагментами, такими як піридини, хінони, бензотіазоли, нафталіміди тощо. У межах цього дослідження ми обрали 1,8-нафталімід як структурний компонент. Нафталімід привертає увагу завдяки своїм унікальним фотофізичним характеристикам, здатності до інтеркаляції ДНК, а також доведеним протипухлинній та протимікробній активності [10, 11]. Дослідження показали, що похідні нафталіміду можуть взаємодіяти з біологічними мішенями, такими як ферменти та рецептори, що робить їх перспективними для створення нових лікарських засобів.

Об'єднання цих двох біоактивних гетероциклів потенційно може призвести до створення нової серії гібридних сполук із синергічними властивостями. Зокрема, поєднання триазольного та нафталімідного фрагментів може сприяти підвищенню спорідненості до біологічних мішеней, покращенню фармакокінетичних властивостей і зниженню токсичності. Таким чином, розробка нових триазол-нафталімідних гібридів відкриває перспективи для створення ефективних терапевтичних агентів із протизапальною активністю.

Метою цього дослідження є синтез гібридних похідних 1,2,4-триазолу та 1,8-нафталіміду, визначення їхньої хімічної структури та оцінка протизапальної активності. Зокрема, дослідження спрямоване на розробку ефективних методів синтезу, структурну ідентифікацію отриманих сполук за допомогою спектральних методів аналізу. Основна увага приділяється вивченню здатності синтезованих сполук знижувати рівень прозапального цитокіну IL-6, що є ключовим маркером запальних процесів. Отримані результати можуть стати основою для подальших досліджень щодо механізмів дії цих сполук, їхнього потенційного застосування у фармакології та можливості розробки нових протизапальних препаратів.

Синтез цільових сполук 2a-2g здійснювали шляхом взаємодії естеру 1 з відповідними амінами в середовищі диметилформаміду (ДМФА) (Схема 1). Структури всіх отриманих сполук були підтверджені спектральними методами аналізу.



Для оцінки протизапальної активності сполук було проведено аналіз ELISA з метою визначення їхнього впливу на рівень інтерлейкіну ІЛ-6 у порівнянні з контрольним зразком. ІЛ-6 є ключовим прозапальним цитокіном, а його зниження свідчить про потенційну терапевтичну ефективність досліджуваних сполук. Отримані результати зведені в Таблицю 1

Таблиця 1. Протизапальна активність синтезованих сполук, визначена за рівнями ІЛ-6 (пг/мл).

Сполука	Значення ІЛ-6, пг/мл	Контрольний зразок (без тестованої сполуки), пг/мл	Наявність або відсутність активності
1	8	12	активна
2a	10	12	активна
2b	11	12	неактивна
2c	7	12	активна
2d	9	12	активна
2e	9	12	активна
2f	8	12	активна
2g	8	12	активна

Контрольна група, що не містила досліджуваних сполук, мала стабільний рівень ІЛ-6 (12 пг/мл), який слугував базовим значенням для оцінки активності. Сполуки, що знижували рівень ІЛ-6 нижче цього порогу, вважалися активними. Найвищу протизапальну активність продемонструвала сполука 2c, яка знизила рівень ІЛ-6 до 7 пг/мл, що свідчить про її значний терапевтичний потенціал. Ймовірно, це пояснюється її структурними особливостями, такими як оптимальне поєднання гідрофільних та гідрофобних властивостей або стратегічне розташування функціональних груп (наприклад, сульфанільних та складноефірних фрагментів), які можуть сприяти підвищенню спорідненості до біологічної мішені.

Сполуки 2f і 2g також виявили високу активність, знижуючи рівень ІЛ-6 до 8 пг/мл. Помірну активність продемонстрували сполуки 2e, 2d та 2a, які знижували рівень ІЛ-6 до 9–

10 пг/мл. Сполука 2b була неактивною, оскільки не спричиняла значного зменшення рівня ІЛ-6 і залишалася на контрольному рівні 12 пг/мл.

Таким чином, отримані результати підтверджують значний потенціал синтезованих сполук як протизапальних агентів. Це дослідження підкреслює важливість подальшої оптимізації та тестування цих сполук *in vivo*, що може прокласти шлях до розробки нових ефективних засобів для лікування запальних і аутоімунних захворювань.

Література

1. Hakan B., Karaali N., Sahin D., Demirbas A., Karaoglu Ş.A., Demirbas N. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives. *Molecules*. 2010, 15(4), 2427–2438. Doi:10.3390/molecules15042427
2. Gao F., Tengfei W., Jiaqi X., Gang H. Antibacterial Activity Study of 1,2,4-Triazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, 173(16), 274–281. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.043.
3. Küçüküzgel S.G., Cıkla-Süzgün P. Recent Advances Bioактивна 1,2,4-Triazole-3-Thiones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, 97, 830–870. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.
4. Turan-Zitouni G., Kaplancikli Z.A., Özdemir A., Chevallet P., Kandilci H.B., Gümüşel B. Studies on 1,2,4-Triazole Derivatives as Potential Anti-Inflammatory Agents. *Archiv Der Pharmazie*. 2007, 340 (11), 586–90. Doi:10.1002/ardp.200700134.
5. Ramandeep K., Dwivedi R., Kumar B., Kumar V. Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compo.: Ingenta Connect. *Ingentaconnect.com*. 2016.
6. Wen-Chang L., Cao X.-F., Hu M., Li F., Yu G.-A., Liu Sh.-H. A Highly Enantioselective Access to Chiral 1-(β-Arylalkyl)-1H-1,2,4-Triazole Derivatives as Potential Agricultural Bactericides. *Chemistry & Biodiversity*. 2011, 8 (8), 1497–1511. Doi:10.1002/cbdv.201000180.
7. Sahoo S., Sindhu K.N., Sreeveena K. The Significance of 1, 2, 4 Triazoles in Agriculture Science: A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2014, 12 (10), 5091–5071. Doi: 10.5958/0974-360X.2019.00882.5.
8. Diaz-Ortiz A., Pilar P., Jose R.C., Raul M., Torres I. Applications of Metal-Free 1,2,4-Triazole Derivatives in Materials Science. *Current Organic Chemistry*. 2015, 19(7), 568–84. Doi:10.2174/1385272819666150309234921.
9. Rossetti A., Sacchetti A., Meneghetti F., Dugoni G.C., Mori M., Castellano C. Synthesis and Characterization of New Triazole-Bispidinone Scaffolds and Their Metal Complexes for Catalytic Applications. *Molecules*. 2023, 28(17), 6351–51. Doi:10.3390/molecules28176351.
10. Bezuglyi M., Ivaniuk Kh., Volyniuk D., Gražulevičius J.V., Bagdžiūnas G. An Approach to Discovering Novel Exciplex Supramolecular Complex Based on Carbazole-Containing 1,8-Naphthalimide. *Dyes and Pigments*. 2017, 149 (13), 298–305.
11. Cristo G., Gaspar L., Noro J., Baptista C., Lin, Paul, Alves M.J., Cordeiro-Da-Silva A. Exploiting the Antiparasitic Activity of Naphthalimides Derivatives. *International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences*. 2016, 4(1).