

Е. Э. Клен, И. Л. Никитина, Н. Н. Макарова, А. Ф. Мифтахова, О. А. Иванова,  
Ф. А. Халиуллин, Е. К. Алехин

### СИНТЕЗ, АНТИДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРОГНОЗ *IN SILICO* ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДОВ

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3;  
e-mail: khaliullin\_ufa@yahoo.com

3-Арилокси- и 3-фенилсульфанилтиетан-1,1-диоксиды синтезированы реакциями 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3)-1,2,4-триазола с фенолятами и тиофенолятом натрия. 5-Арилокси- и 5-арилсульфонил-3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3)-1,2,4-триазолы синтезированы окислением 5-арилокси- и 5-фенилсульфанил-3-бром-1,2,4-триазолов, содержащих тиетановый или тиетаноксидный циклы, пероксидом водорода. Среди изученных 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов антидепрессивные свойства, сравнимые с имипрамином, проявило соединение Пг (2 и 20 мг/кг) в тестах подвешивания за хвост (TST) и принудительного плавания (FST), для которого спрогнозировано (“Osiris Property Explorer”, “Molinspiration”) отсутствие токсических рисков (мутagenность, онкогенность, раздражающее действие, репродуктивная токсичность) и удовлетворительные фармакокинетические характеристики (соответствие “правилу пяти” Липинского).

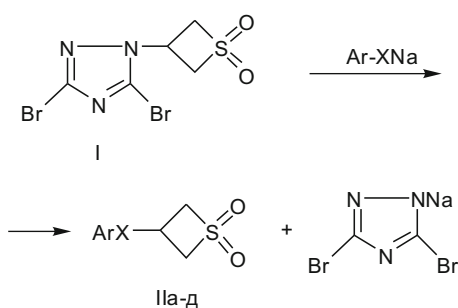
**Ключевые слова:** тиетаны; 1,2,4-триазолы; антидепрессивная активность; прогноз; “правило пяти” Липинского.

Последние десятилетия характеризуются высоким ростом удельного веса психических и поведенческих нарушений, которые стали основными причинами инвалидизации во всем мире и привели к более 40 миллионам лет инвалидности среди лиц в возрасте от 20 до 29 лет [1]. Лечение депрессивных расстройств сопряжено с высокими экономическими затратами, а по прогнозам ВОЗ к 2030 г. депрессии займут лидирующее место при учете бремени заболеваний [2]. В то же время антидепрессанты, составляющие основу фармакотерапии депрессий, характеризуются недостаточной клинической эффективностью и низким профилем безопасности [3], поэтому антидепрессанты — одна из наиболее интенсивно разрабатываемых групп психотропных средств во всем мире. Перспективными с этих позиций являются производные тиетана, проявляющие антидепрессивную активность [4–6], поэтому разработка методов синтеза новых 3-арилокси(сульфанил)тиетан-1,1-диоксидов и 5-арилокси-

(сульфонил)-3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3)-1,2,4-триазолов является актуальной.

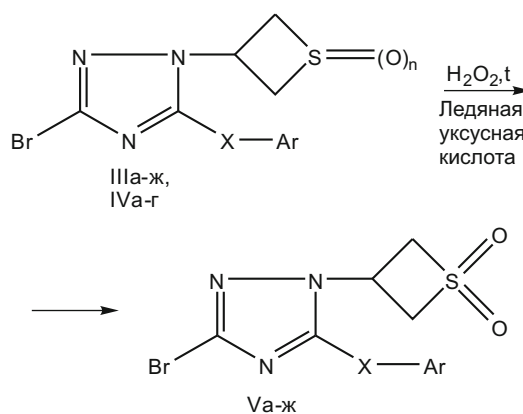
В предыдущей работе [7] показано, что реакции 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3)-1,2,4-триазола (I) с фенолятами натрия приводят к элиминированию тиетан-1,1-диоксидного цикла и образованию 3-арилокситиетан-1,1-диоксидов (IIa–г) (схема 1). В продолжение этих исследований изучена реакция триазола I с меркаптофенолятом натрия, в результате которой синтезирован 3-(фенилсульфанил)тиетан-1,1-диоксид (IIд) (схема 1). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения IIд положение мультиплета протона группы SCH в интервале 3,92–4,04 м.д. свидетельствует об образовании продукта элиминирования тиетан-1,1-диоксидного цикла.

Схема 1



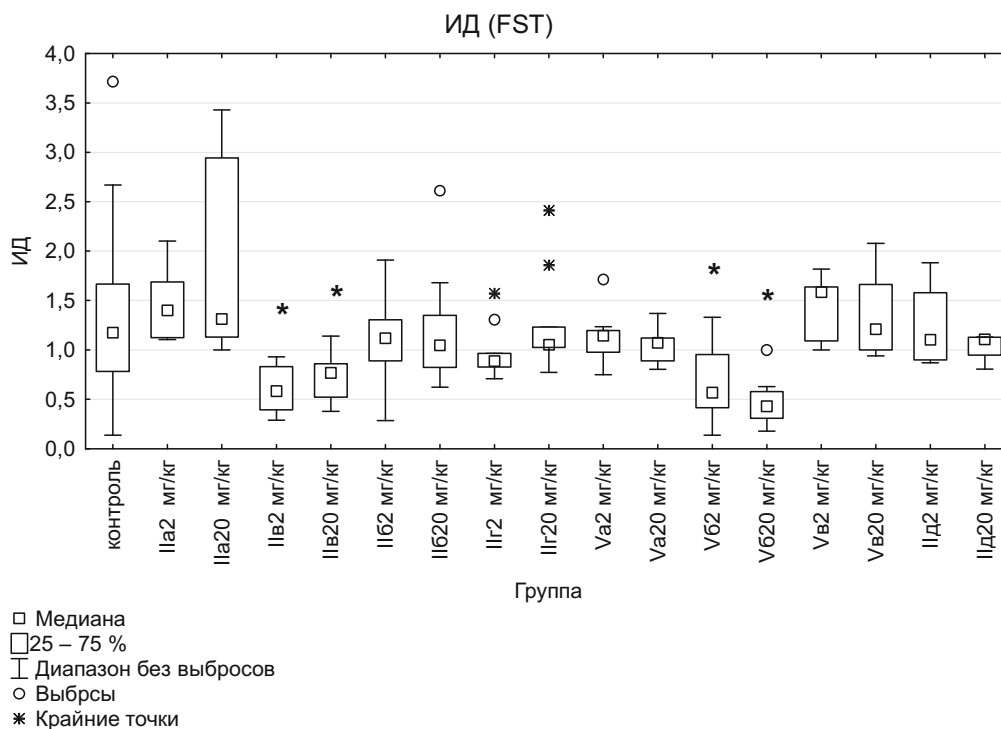
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (IIa, д), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IIб), 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (IIв),  
2-изо-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-5-СН<sub>3</sub>С<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (IIг), X = O (IIa–г), S (IIд).

Схема 2



X = O (IIIa–е, IVa–в, Va–е), S (IIIж), SO (IVг), SO<sub>2</sub> (Vж);  
n = 0 (IIIa–ж), 1 (IVa–г);

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (IIIa, ж, IVa, г, Va, ж), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IIIб, Vб), 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (IIIв, IVб, Vв), 2-изо-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-5-СН<sub>3</sub>С<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (IIIг, Vг), 2,4-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (IIIд, IVд, Vд), нафтил-1 (IIIе, Vе).



**Рис. 1.** Влияние исследуемых соединений на ИД FST. \*  $p < 0,05$  для  $U$ -критерия Манна — Уитни при сравнении с контролем.

Замещенные титан-1,1-диоксиды обычно синтезируют окислением титанов или титан-1-оксидов пероксидом водорода [8]. Поэтому 5-арилокси- и 5-фенилсульфонил-3-бром-1-(1,1-диоксотитанил-3)-1,2,4-триазолы (Va – ж) получены окислением титансодержащих триазолов IIIa – ж, IVa – г 5 – 10-кратным мольным избытком пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте с выходом 33 – 96 % (схема 2).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждено спектральными данными (табл. 1). ИК-спектры соединений Va – ж содержат полосы поглощения валентных колебаний связей группы  $SO_2$  около 1139 и 1325  $cm^{-1}$ , что подтверждает образование титан-1,1-диоксидного цикла. В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений Va – ж содержатся сигналы протонов титандиоксидного цикла в виде 2 мультиплетов в интер-

Таблица 1

**Характеристики синтезированных соединений**

Соединение	$T_{пл}, ^\circ C$	Выход, %	Данные спектров ЯМР $^1H$ и $^{13}C$ , $\delta$ , м.д.	Данные ИК-спектров, $\nu_{max}$ , $cm^{-1}$
Пд	72 – 73 (этанол)	95	3,92 – 4,04 (м, 1H, SCH), 4,05 – 4,16 [м, 2H, S(CH) <sub>2</sub> ], 4,36 – 4,47 (м, 2H, S(CH) <sub>2</sub> ), 7,34 – 7,41 (м, 5H, CH <sub>ар</sub> )	1213, 1314 и 1480 (C=C)
Va	249 – 250 (BuOH-1)	57 <sup>a</sup> 61 <sup>б</sup>	4,69 – 4,89 [м, 4H, 2S(CH) <sub>2</sub> ], 5,35 – 5,47 (м, 1H, NCH), 7,28 – 7,35 (м, 1H, CH <sub>ар</sub> ), 7,38 – 7,43 (м, 2H, CH <sub>ар</sub> ), 7,45 – 7,51 (м, 2H, CH <sub>ар</sub> )	1142 и 1323 (SO <sub>2</sub> ); 1292, 1487 и 1528 (C=N, C=C)
Vб	235 – 236 (BuOH-1)	78 <sup>a</sup>	2,32 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,66 – 4,93 [м, 4H, 2S(CH) <sub>2</sub> ], 5,32 – 5,48 (м, 1H, NCH), 7,17 – 7,38 (м, 4H, CH <sub>ар</sub> )	1139 и 1326 (SO <sub>2</sub> ); 1292, 1501 и 1535 (C=N, C=C)
Vв	216 – 217 (BuOH-1)	77 <sup>a</sup> 70 <sup>б</sup>	2,23 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 4,66 – 4,92 [м, 4H, 2S(CH) <sub>2</sub> ], 5,34 – 5,45 (м, 1H, NCH), 7,05 – 7,25 (м, 3H, CH <sub>ар</sub> )	1137 и 1324 (SO <sub>2</sub> ); 1299, 1491 и 1535 (C=N, C=C)
Vг	126 – 128 (гексан)	33 <sup>a</sup>	1,15 (д, J 6,8 Гц, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,01 – 3,15 (м, 1H, CH), 4,70 – 4,92 [м, 4H, 2S(CH) <sub>2</sub> ], 5,38 – 5,50 (м, 1H, NCH), 7,05 – 7,40 (м, 3H, CH <sub>ар</sub> );	1136 и 1328 (SO <sub>2</sub> ); 1297, 1495 и 1528 (C=N, C=C)
Vд	185 – 187 (BuOH-1)	83 <sup>a</sup>	71,15 [S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 37,15 (NCH), 135,44, 169,74 (C <sub>триазола</sub> ), 124,19, 125,94, 128,95, 130,07, 131,54, 156,29 (C <sub>аром</sub> )	1141 и 1330 (SO <sub>2</sub> ), 1289, 1472 и 1523 (C=N, C=C)
Ve	206 – 208 (BuOH-1)	63 <sup>a</sup>	4,81 – 5,01 [м, 4H, 2S(CH) <sub>2</sub> ], 5,56 – 5,70 (м, 1H, NCH), 7,75 – 7,72 (м, 4H, CH <sub>ар</sub> ), 7,92 (д, J 7,8 Гц, 1H, CH <sub>ар</sub> ), 8,01 – 8,08 (м, 1H, CH <sub>ар</sub> ), 8,10 – 8,17 (м, 1H, CH <sub>ар</sub> )	1138 и 1322 (SO <sub>2</sub> ); 1298, 1497 и 1531 (C=N, C=C)
Vж	226 – 227 (EtOH)	96 <sup>a</sup> 67 <sup>б</sup>	4,76 – 4,90 [м, 4H, 2S(CH) <sub>2</sub> ], 5,97 – 6,10 (м, 1H, NCH), 7,69 – 7,79 (м, 2H, CH <sub>ар</sub> ), 7,82 – 7,93 (м, 1H, CH <sub>ар</sub> ), 8,06 – 8,14 (м, 2H, CH <sub>ар</sub> )	1150, 1166 и 1328 (SO <sub>2</sub> ); 1261 и 1449 (C=N, C=C)

<sup>a</sup> Получено по методу а, <sup>б</sup> получено по методу б.

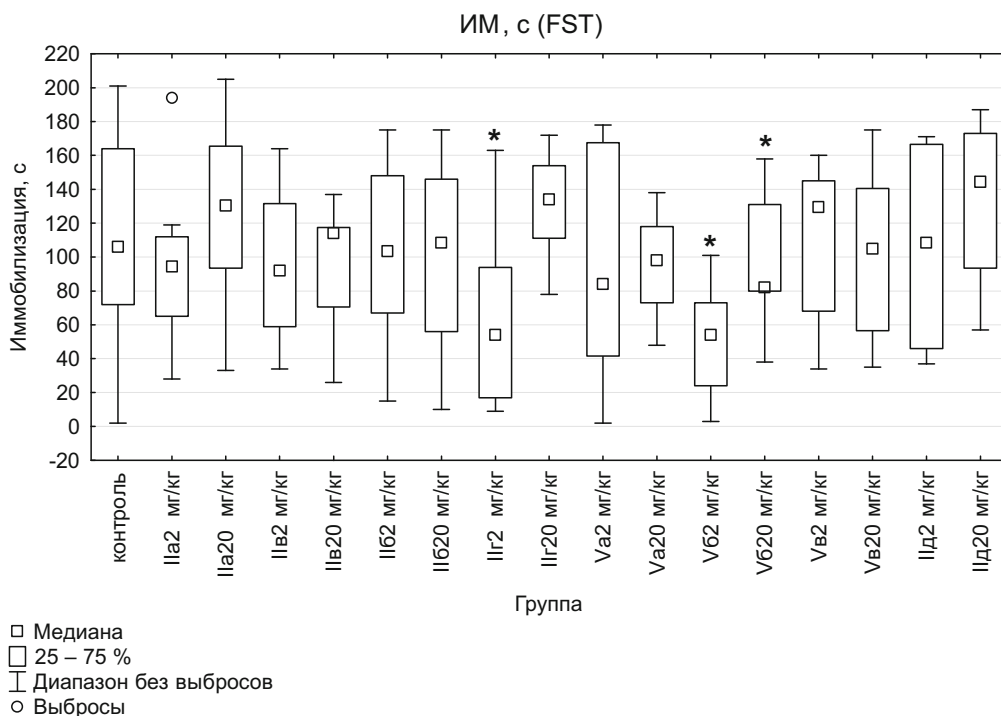


Рис. 2. Влияние исследуемых соединений на ИМ FST (с). \*  $p < 0,05$  для  $U$ -критерия Манна — Уитни при сравнении с контролем.

валах 4,7 – 5,0 м.д.  $[2S(CH)_2]$  и 5,3 – 6,1 м.д. (NCH) и сигналы протонов заместителей по 5 положению.

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  записаны на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой по протонам 300 МГц и по углероду 75 МГц в  $CDCl_3$  (IIд) и  $DMCO-d_6$  (Va – ж). ИК-спектры сняты на спектрофотометре Инфралном ФТ-02 в таблетках KBr. Температура плавления измерена на приборе SMP11. Результаты элементного анализа на С, Н, N удовлетворяют вычисленным значениям.

**3-(Фенилсульфанил)тиетан-1,1-диоксид (IIд).** К 50 мл абсолютного этанола прибавляют 0,15 г (6,6 ммоль) металлического натрия. После прекращения выделения пузырьков газа прибавляют 0,73 г (6,6 ммоль) меркаптофенола, 1,99 г (6 ммоль) триазола I и кипятят 1 ч. Растворитель упаривают в вакууме, к остатку прибавляют воду. Осадок отфильтровывают.

#### Общая методика синтеза соединений (Va – ж).

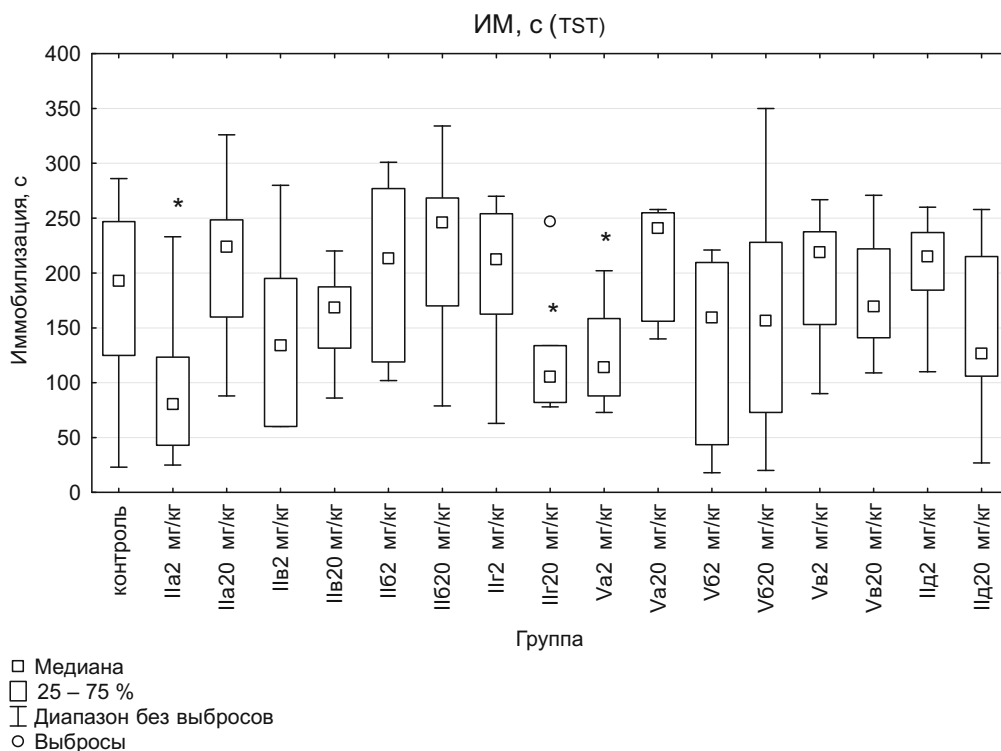
а) К раствору 0,3 ммоль соединения III в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 2,76 г (30 ммоль) 37 % раствора пероксида водорода и кипятят 0,5 ч. Ре-

Таблица 2

#### Прогноз токсичности, “drug-likeness” и “drug-score” в программах “Osiris property explorer” и “Molinspiration”

Соединение	Токсические риски				logP	nON	nOHNH	TPSA	ABC %	Drug-likeness	Drug-score
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражающий	Репродуктивный							
IIa	(–)	(–)	(–)	(–)	1,22	3	0	43,376	94	– 1,8	0,55
IIб	(–)	(–)	(+)	(–)	1,54	3	0	43,376	94	– 2,93	0,30
IIв	(±)	(±)	(–)	(–)	1,85	3	0	43,376	94	– 4,89	0,30
IIг	(–)	(–)	(–)	(–)	2,63	3	0	43,376	94	– 4,81	0,45
IIд	(–)	(–)	(–)	(–)	1,85	2	0	34,142	97	– 2,63	0,50
Va	(–)	(–)	(–)	(±)	2,23	6	0	74,094	83	– 4,87	0,33
Vб	(–)	(–)	(+)	(±)	2,55	6	0	74,094	83	– 5,97	0,19
Vв	(±)	(±)	(–)	(±)	2,85	6	0	74,094	83	– 7,63	0,19
Vг	(–)	(–)	(–)	(±)	3,64	6	0	74,094	83	– 7,53	0,25
Vд	(–)	(–)	(–)	(+)	3,46	6	0	74,094	83	– 2,56	0,19
Ve	(±)	(–)	(–)	(±)	3,41	6	0	74,094	83	– 4,95	0,20
Vж	(–)	(–)	(–)	(±)	0,89	5	0	64,860	87	– 8,18	0,35

Примечание: (–) — риск отсутствует; (±) — средняя степень риска; (+) — высокая степень риска; nON — число акцепторов водорода; nOHNH — число доноров водорода; TPSA — площадь молекулярной полярной поверхности; ABC % — процент абсорбции.



**Рис. 3.** Влияние исследуемых соединений на ИМ TST (с). \*  $p < 0,05$  для  $U$ -критерия Манна — Уитни при сравнении с контролем.

акционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой.

б) К раствору 3 ммоль соединения IV в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 1,38 г (15 ммоль) 37 % раствора пероксида водорода и кипятят 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой.

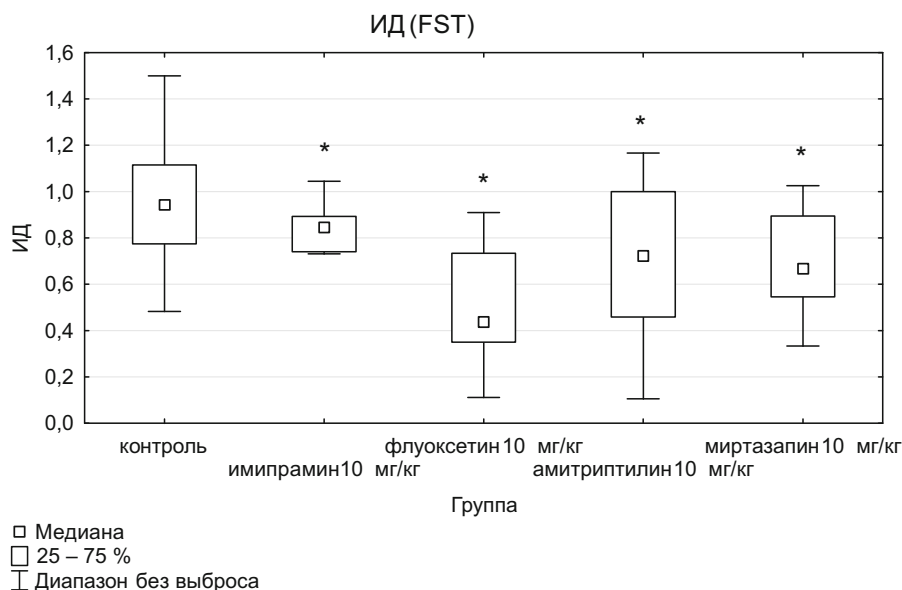
#### Экспериментальная биологическая часть

Антидепрессивную активность соединений оценивали в тестах “принудительного плавания” по Porsolt в модификации Щетинина В. Е. (Forced Swim Test — FST) [9, 17] и “подвешивания за хвост” (Tail suspension test — TST) [18]. В FST оценивали поведение мышей, выделяя 5 видов поведения (паттернов): иммобилизацию (ИМ FST), пассивное, активное плавание и количество выскакиваний. Для ритмологической характеристики процесса плавания рассчитывали число периодов пассивного и активного плавания разной длительности, группируя их по 4 основным диапазонам: до 6 с, от 6 до 18 с, от 18 до 36 с, более 36 с. На основании этих показателей рассчитывали индекс депрессивности (ИД FST), представляющий собой соотношение числа коротких периодов иммобилизации (менее 6 с) к количеству периодов активного плавания. Поведение мышей записывали с помощью цифровой фотокамеры Canon Power Shot A530 в режиме видеосъемки в течение 6 мин, на протяжении последних 4 мин теста с помощью программы “BrainTest” [19] регистрировали вышеперечисленные паттерны. В TST поведение животных оценивали в течение 6 мин,

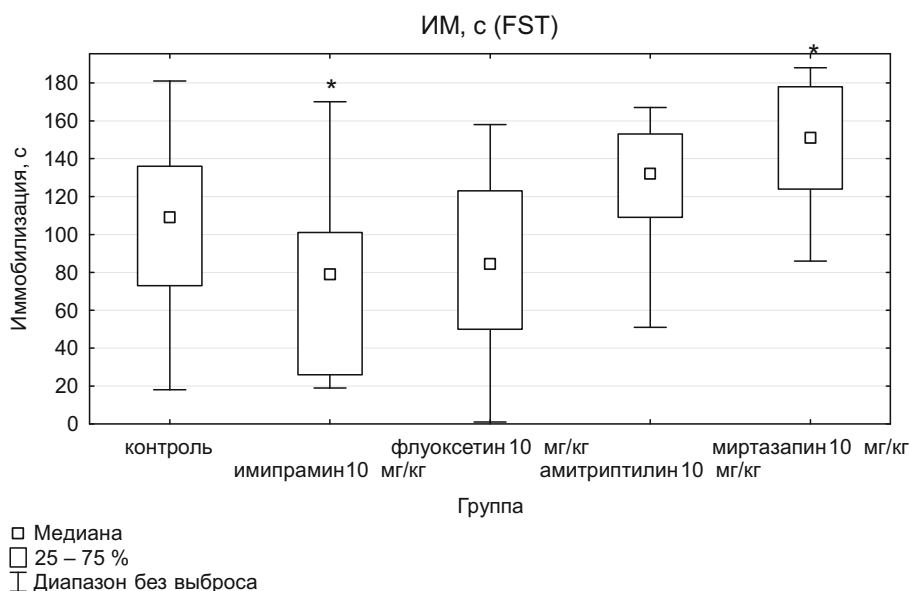
подсчитывая общую продолжительность периодов полной иммобилизации. Видеозапись эксперимента анализировали с помощью программы “AutoTST 1.0” (2008).

Эксперименты выполнены на 310 половозрелых неинбредных мышках-самцах массой 18 – 22 г, полученных из ГУП “Иммунопрепарат” (Уфа). Животных содержали в условиях вивария при комнатной температуре и свободном доступе к воде и пище. Соединения суспендировали *ex tempore* с твином-80 на изотоническом растворе NaCl и вводили в дозах 2 или 20 мг/кг внутривентриально однократно за 30 мин до тестов. Контрольная группа мышей получала эквивалентные количества изотонического раствора NaCl с твином-80. В качестве препарата сравнения использовали антидепрессанты флуоксетин (апо-Флуоксетин, Apotex INC, Канада, капс. 0,02), мirtазапин (Ремерон, МСД Фармасьютикалс ООО, Россия, таб. 0,03), имипрамин (мелипрамин, EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия, драже 0,025), amitриптилин (Амитриптилин Гриндекс, Латвия, таб. 0,025), которые вводили по схеме, аналогичной изучаемым соединениям, в дозе 10 мг/кг.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал. Для сравнения групп применяли однофакторный дисперсионный анализ Краскела — Уоллеса в сочетании с критериями Ньюмена — Кейлса, Дана;  $U$ -критерий Манна — Уитни. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро —



**Рис. 4.** Влияние антидепрессантов на продолжительность иммобилизации ИД (FST). \*  $p < 0,05$  для  $U$ -критерия Манна — Уитни при сравнении с контролем.



**Рис. 5.** Влияние антидепрессантов на продолжительность иммобилизации ИД (FST). \*  $p < 0,05$  для  $U$ -критерия Манна — Уитни при сравнении с контролем.

Уилка. Разницу принимали как статистически достоверную при  $p < 0,05$  [20].

### Результаты и их обсуждение

Скрининг синтезированных соединений в тестах подвешивания за хвост (TST) и принудительного плавания (FST) показал, что соединение Пв вызвало статистически значимый антидепрессивный эффект, уменьшая в дозах 2 и 20 мг/кг индекс депрессивности (ИД) на 50,3 % ( $p = 0,003$ ) и 35 % ( $p = 0,014$ ), соответственно по сравнению с контрольной группой (рис. 1), длительность иммобилизации (ИМ) как в TST (2 мг/кг — 69,4 % и 20 мг/кг — 87,3 % по сравнению с контролем), так и в FST (2 мг/кг — 86,8 % и 20 мг/кг —

107,5 %), статистически значимо не изменялась. Статистически значимо изменяли ИМ TST соединения Пa и Пб на 59,3 % (2 мг/кг,  $p = 0,003$ ) и на 41,0 % (20 мг/кг,  $p = 0,019$ ) соответственно.

Соединение Пг снижало ИМ FST на 49,1 % в сравнении с контролем (2 мг/кг,  $p = 0,007$ ) и ИМ TST на 45,3 % (20 мг/кг,  $p = 0,044$ ) (рис. 2, 3), при этом ИД статистически значимо не отличался от контрольного значения (2 мг/кг — 75,6 %,  $p = 0,117$ ; 20 мг/кг — 89,5 %,  $p = 0,07$ ) (рис. 1).

Соединение Vб в обеих дозах оказывало антидепрессивное действие: ИД снижался на 51,5 % (2 мг/кг,  $p = 0,01$ ) и 63,7 % (20 мг/кг,  $p = 0,003$ ) по сравнению с контролем; ИМ FST — на 49,1 % (2 мг/кг,  $p = 0,002$ ) и 22,6 % (20 мг/кг,  $p = 0,56$ ). Продолжительность иммо-

билизации в TST имела тенденцию к снижению на 17,4 % ( $p = 0,127$ ) и 19 % ( $p = 0,195$ ) соответственно (рис. 1 – 3).

Эффект изученных соединений сравним по выраженности с эффектом традиционных антидепрессантов или превосходит их. Так, ИД FST при введении препаратов сравнения снижался на 51,3 % — под действием флуоксетина, на 22 % — под действием амитриптилина, на 24 % — под действием миртазапина, на 10 % — под действием имипрамина, в то время как продолжительность иммобилизации при введении антидепрессантов изменялась разнонаправлено, что согласуется с литературными данными [9] и связано с профилем фармакологического действия препаратов (рис. 4, 5). Лишь имипрамин статистически значимо снижал ИМ FST на 27 % ( $p = 0,045$ ), в то время как миртазапин его увеличивал на 39 % ( $p = 0,015$ ).

Одним из перспективных направлений изучения безопасности драг-кандидатов является прогнозирование *in silico* их токсических рисков и фармакокинетических характеристик [10]. Для этого синтезированные соединения оценены с использованием “правила пяти” Липинского [11, 12] (условия подобия лекарству — “drug-likeness”).

Соединение может стать драг-кандидатом, если его молярная масса не более 500;  $\log P$  не более 5; число доноров водорода не более 5 (определяется по сумме ОН и NH групп); число акцепторов водорода не более 10 (определяется по сумме атомов О и N). Для нахождения числа доноров и акцепторов водородной связи и расчета площади молекулярной полярной поверхности (TPSA используется для прогноза транспорта лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер или кишечной абсорбции) [13] использована программа “Molinspiration” [14]. Процент абсорбции (ABC %) рассчитан на основании TPSA [15]. Результаты представлены в табл. 2.

Для прогноза безопасности соединений использована программа “Osiris property explorer” [16], которая рассчитывает физико-химические ( $\log P$ , растворимость, молекулярная масса), токсические свойства (мутагенность, онкогенность, раздражающее действие, репродуктивная токсичность) и “drug-likeness” молекул. Положительное значение “drug-likeness” (0,1 – 10) свидетельствует о том, что молекула содержит фрагменты, часто встречающиеся среди лекарственных препаратов. Расчетный коэффициент “drug score”, учитывающий все параметры, позволяет оценить потенциал исследуемого кандидата в лекарства (0 – 1). Результаты прогноза представлены в табл. 2.

Установлено, что молекулярная масса синтезированных соединений не превышает 500,  $\log P$  находится в интервале 0,89 до 3,64, число акцепторов водорода составляет от 2 до 6, что удовлетворяет “правилу пяти” Липинского. Показатели TSPA и ABC % свидетельствуют о возможной высокой абсорбции синтезированных соединений.

Согласно данным прогноза, синтезированные соединения не проявляют раздражающие свойства, за

исключением соединений Пб и Vб, содержащих фрагмент 4-метилфенола. Показана средняя степень риска появления мутагенных и онкогенных эффектов у соединений Пв и Vв, содержащих фрагмент 3,4-диметилфенола. Репродуктивная токсичность вероятна для всех соединений, содержащих фрагмент 3-бром-1,2,4-триазола. “Drug likeness” соединений имеет отрицательные значения, что свидетельствует об отсутствии лекарственных средств сходной с ними структуры.

Суммарный анализ результатов фармакологического скрининга, токсических рисков и физико-химических характеристик изученных соединений позволил заключить, что наиболее перспективным является 3-(2-*изо*-пропил-5-метилфеноксид)тиетан-1,1-диоксид (IIг), который проявляет статистически значимый антидепрессивный эффект, характеризуется отсутствием токсических рисков и высоким “drug score”, равным 0,45.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья, Сеть человеческого развития, Всемирный банк. Глобальное бремя болезней: порождение доказательств направление политики — региональное издание для Европы и Центральной Азии. Seattle, WA: IHME, 2013. Режим доступа: <http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/IB/2013/09/03/00045628820130903105621/Rendered/PDF/808480PUB0RUSS0Box0379820B00PUBLIC0.pdf>.
2. В. С. Ястребов, И. А. Митихина, В. Г. Митихин и др., *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, № 2, 4 – 13 (2012).
3. J. C. Fournier, R. J. DeRubeis, S. D. Hollon Dimidjian, et al., *J. Am. Med. As.*, **303**(1), 47 – 53 (2010).
4. Патент России 2424799 (2011); Бюл. изобрет, № 21 (2011); Режим доступа: <http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2011FULL/2011.07.27/DOC/RUNWC1/000/000/002/424/799/document.pdf>.
5. Е. Э. Клен, Н. Н. Макарова, Ф. А. Халиуллин и др., *Баи. хим. ж.*, **15**(4), 112 – 114 (2008).
6. И. Л. Никитина, Р. А. Габидуллин, Е. Э. Клен и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(4), 17 – 22 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(4), 213 – 218 (2012).
7. Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин, Н. Н. Макарова, *Ж. орган. химии*, **44**(11), 1729 – 1731 (2008).
8. E. Block, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 7, A. R. Katritzky and C. W. Rees (eds.), Oxford, New York (1997), pp. 403 – 448.
9. Е. В. Щетинин, В. А. Батулин, Э. Б. Арушанян и др., *Ж. высш. нервной деят.*, № 5, 958 – 964 (1989).
10. D. C. Young, *Computational Drug Design*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey (2009).
11. C. A. Lipinsky, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.*, **46**, 3 – 26 (2001).
12. C. A. Lipinsky, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **44**, 235 – 249 (2000).
13. P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer, *J. Med. Chem.*, **43**(20), 3714 – 3717 (2000).
14. <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>
15. Y. H. Zhao, M. H. Abraham, J. Le, A. Hersey, et al., *Pharm. Res.*, **19**(10), 1446 – 1457 (2002).
16. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo>
17. R. D. Porsolt, M. L. Pichon, M. Jalfre, *Nature*, **266**, 730 – 732 (1977).
18. L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **85**(3), 367 – 370 (1985).

19. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170 / Габидуллин Р. А., Иванова О. А., Никитина И. Л. и др., Москва (2008).
20. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1998).

Поступила 17.04.14

### **3-SUBSTITUTED THIETANE 1,1-DIOXIDES: SYNTHESIS, ANTIDEPRESSANT ACTIVITY AND *IN SILICO* PREDICTION OF PHARMACOKINETIC AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES**

E. E. Klen, I. L. Nikitina, N. N. Makarova, A. F. Miftakhova, O. A. Ivanova, F. A. Khaliullin\*, and E. K. Alekhin

Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, 450000 Russia;

\* e-mail: khaliullin\_ufa@yahoo.com

A series of 3-aryloxy- and 3-phenylsulfanylthietane 1,1-dioxide were synthesized by reactions of 3,5-dibromo-1-(1,1-dioxothietanyl-3)-1,2,4-triazole with sodium phenolates and thiophenolate. 5-Aryloxy- or 5-arylsulfonyl-3-bromo-1-(1,1-dioxothietanyl-3)-1,2,4-triazoles were synthesized from 5-aryloxy- or 5-phenylsulfanyl-3-bromo-1,2,4-triazoles containing thietane or thietane-1-oxide cycles by oxidation with hydrogen peroxide. Study of the antidepressant activity in the forced swim test and the tail suspension test showed that one compound (II<sub>d</sub>) produced significant antidepressant effect at doses of 2 and 20 mg/kg, comparable with the action of reference drug imipramine. Compound II<sub>d</sub> obeys the Lipinski's "rule-of-five" claims. In addition, this compound is characterized by adequate pharmacokinetic properties and has not any toxic properties (mutagenicity, tumorigenicity, irritating effect, reproductive toxicity) according to predictions of OSIRIS Property Explorer and Molinspiration software.

**Keywords:** thietane; 1,2,4-triazoles; antidepressant activity; prediction; Lipinski's rule-of-five.