



А. І. Абу Шарк, П. О. Безуглий, Г. О. Бур'ян

Теоретичне обґрунтування базових структур для цілеспрямованого синтезу потенційних спазмолітиків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: парасимпатолітики, хімічний синтез, дослідження, хімічна структура.

Формування базових структур для віртуальних бібліотек є важливим етапом докінгових досліджень, які нині здійснюють для пошуку нових субстанцій. З метою застосування логіко-структурного підходу на стадії планування досліджень проаналізували сучасний асортимент та механізми дії препаратів спазмолітиків відповідно до хімічної будови. Встановили, що найбільш вірогідним механізмом дії амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2α]піримідин-3-карбонової кислоти, заміщених у піридиновому кільці, за наявності подібних структурних фрагментів передбачається такий, в основі якого є інгібування фосфодіестерази.

Теоретическое обоснование базовых структур для целенаправленного синтеза потенциальных спазмолитиков

А. И. Абу Шарк, П. А. Безуглый, А. А. Бурьян

Формирование базовых структур для виртуальных библиотек – важный этап докинговых исследований, которые в настоящее время используются при поиске новых веществ. С целью применения логико-структурного подхода на стадии планирования исследований проанализировали современный ассортимент и механизмы действия спазмолитиков в соответствии с химической структурой. Установлено, что наиболее вероятным механизмом действия амидированных производных 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2α]пиримидин-3-карбоновой кислоты, замещенных в пиридиновом кольце, при наличии подобных структурных фрагментов предвидится такой, в основе которого лежит ингибирование фосфодиэстеразы.

Ключевые слова: парасимпатолитики, химический синтез, исследование, химическая структура.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 12–16

Theoretical justification of basic structures for purposeful synthesis of potential antispasmodics

A. I. Abu Shark, P. O. Bezugly, G. O. Burian

Aim. Formation of the basic structures for virtual libraries is an important step during the docking studies, which are currently used in the search of new substances. For the purpose of the logical framework approach use in the planning stages of research we have analyzed the current assortment and mechanisms of action for drugs with spasmolytic action according to their chemical structure.

Results. It has been established that the most probable mechanism of action for amidated derivatives of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2α]pyrimidine-3-carboxylic acid, which are substituted in the pyridine ring, in the presence of similar structural fragments is the base inhibition of PDE.

Key words: Parasympatholytics, Chemical Synthesis, Research, Chemical Structure.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 12–16

Нині пошук нових субстанцій для лікування різних захворювань є плановим, що дає можливість заощадити чималі кошти на синтез і первинний скринінг. Широко використовують розрахункові методи, але першим етапом таких досліджень є логіко-структурний аналіз, що базується на вивченні лікарських засобів, які застосовуються в медичній практиці, і створення віртуальних бібліотек із наступним скринінгом *in silico* та вибором найбільш перспективних об'єктів [5,10,12].

Мета роботи

Проаналізувати сучасний асортимент і механізми дії препаратів спазмолітичної дії відповідно до хімічної будови. За результатами дослідження зробити висновки щодо можливого механізму дії для амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2α]піримідин-3-карбонової кислоти, заміщених у піридиновому кільці, які є потенційними спазмолітиками.

Матеріали і методи дослідження

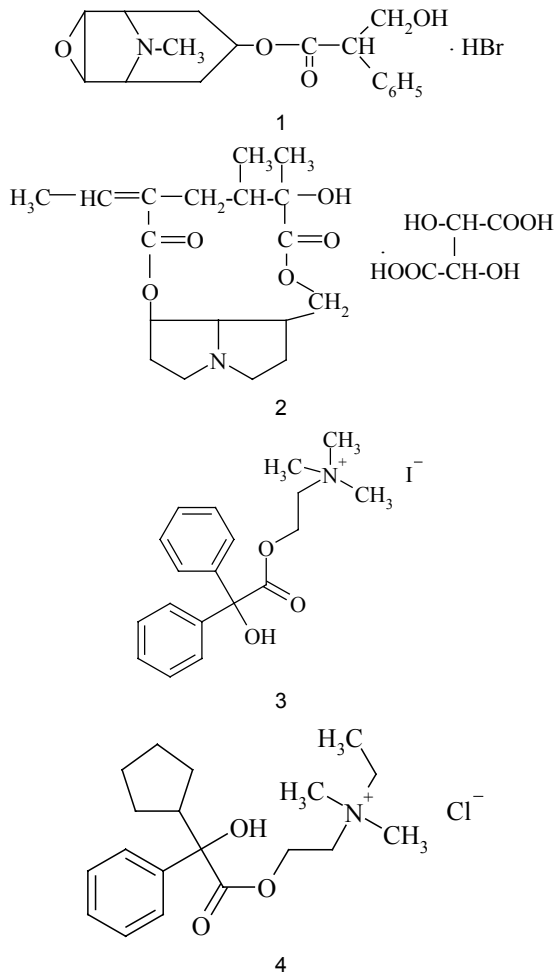
Спазм є дуже поширеним симптомом, що супроводжує багато патологічних станів. Тому лікарські засоби, що

мають спазмолітичну активність, належать до препаратів, котрі мають широкий попит, їх призначають лікарі різних спеціалізацій [3,4].

Для вибору напряму докінгових досліджень і формування базових структур для віртуальних бібліотек проаналізували сучасний асортимент і механізми дії спазмолітиків. Враховуючи сучасні підходи до класифікації лікарських засобів, залежно від механізмів дії спазмолітичні препарати можна поділити на два основних класи:

- нейротропні спазмолітики. В основі механізму дії препаратів цього класу – порушення нервових імпульсів у вегетативних гангліях або закінченнях вегетативних нервів, що стимулюють гладку мускулатуру;
- міотропні спазмолітики. Дія препаратів, що належать до цього класу, спрямована на біохімічні процеси, які перебігають всередині клітин гладких м'язів. Серед нейротропних спазмолітиків залежно від виду дії розрізняють центральні (із впливом на ЦНС) і периферичні (без впливу на ЦНС).

До нейротропних спазмолітиків центральної дії належать природні речовини: алкалоїди, похідні атропіну (гіосціамін, скополамін 1), і платифілін 2, а також синтетичні метацин 3 і хлорозил 4:



Аналізуючи їхню структуру, відзначаємо, що їх об'єднує наявність третинного атома азоту в циклі (1,2) або четвертинного поза ним (3,4).

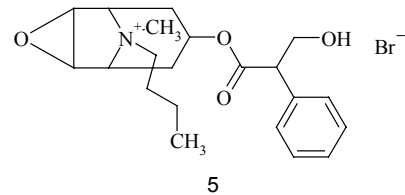
Процес скорочення м'язової клітини визначається концентрацією іонів кальцію в її цитоплазмі, які потрапляють із позаклітинного простору через кальцієві канали клітинних мембран. Одним із найбільш поширених медіаторів, що впливають на процес м'язового скорочення, є ацетилхолін. Активація ацетилхоліном М-холінорецепторів призводить до підвищення тону, скорочення гладких м'язів, а блокування – до зниження тону та релаксації гладких м'язів, що зумовлює призначення М-холіноблокаторів як спазмолітиків [3].

Атропіноподібні засоби мають доволі різноманітні ефекти щодо м'язового тону органів і секрецію залоз відповідно до локалізації рецепторів. Так, завдяки М-холіноблокуючій дії вони знижують тону гладкої мускулатури внутрішніх органів (шлунково-кишковий тракт (ШКТ), жовчовивідні шляхи, сечові шляхи, бронхи), знижують секрецію соляної кислоти у шлунку та інших екскреторних залоз (слинних, слизових, потових),

збільшують частоту серцевих скорочень, викликають мідріаз, параліч акомодатції та підвищення внутрішньочного тиску. Спазмолітична дія М-холіноблокаторів на ШКТ здійснюється нерівномірно – переважно у верхніх його відділах (знижують тону шлунка, пілоричного сфінктера, 12-палої кишки, жовчного міхура), що пов'язано з неоднаковою щільністю М-холінорецепторів у ШКТ і нехолінергічними механізмами регуляції тону дистальних відділів.

Більш вибірково дію мають четвертинні амонієві сполуки, які не проникають через гематоенцефалічний бар'єр (метацин, хлорозил).

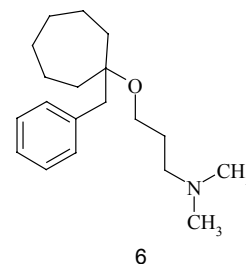
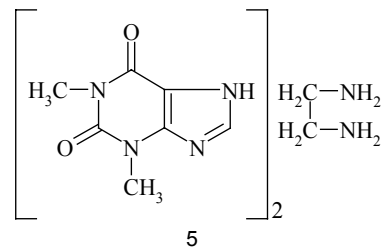
Нейротропні спазмолітики периферичної дії, основним представником яких є гіосцин і його синтетичні похідні, мають низьку системну біодоступність при прийманні всередину.

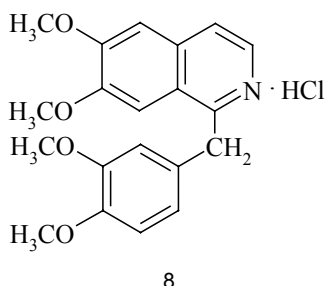
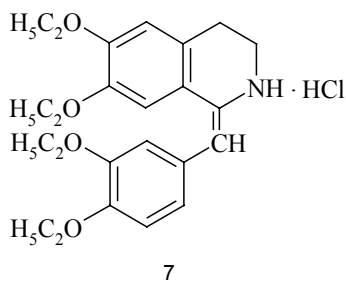


Гіосцину бутилбромід 5 виявляє спазмолітичну активність через вплив на М1- і М3-холінорецептори, які локалізовані переважно у стінках верхніх відділів ШКТ, жовчного міхура і біліарних протоків, нирок, сечовивідних шляхів і біометрію, а також через блокаду Н-холінорецепторів (так званий гангліоблокуючий ефект). При спазмах нижніх відділів ШКТ діє в дозах, що перевищують терапевтичні в 10 разів. Є відносно селективним препаратом, оскільки зі збільшенням дози втрачає селективність з імовірним проявом типових атропіноподібних периферичних ефектів [7].

Міотропні спазмолітики мають такий механізм дії шляхом прямого впливу на біохімічні внутрішні процеси, завдяки якому забезпечується певна вибірковість щодо окремих гладком'язових органів [8].

Інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) – амінофілін 6, бенциклан 7, дротаверин (но-шпа) 8, папаверин 9 є найбільш універсальним класом міотропних спазмолітиків.



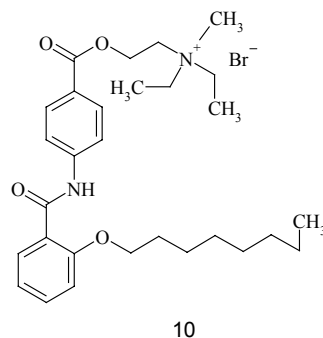
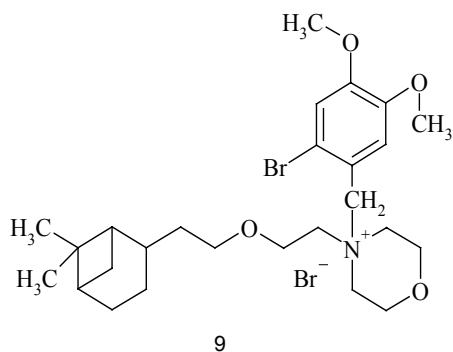


Природно, що першим представником цієї групи був рослинний алкалоїд папаверин.

Вони змінюють внутрішньоклітинну концентрацію циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ), що, у свою чергу, регулюють внутрішньоклітинну концентрацію іонів кальцію. Але ці препарати розрізняються за селективністю і вибірковою дією, в основі чого лежить існування численних ізоферментів ФДЕ в різних видах тканин. Наприклад, оскільки ФДЕ IV представлена у гладком'язових клітинах по всій довжині кишечника, жовчо- та сечовивідних шляхів, то її блокування дротаверином (но-шпа) чинить універсальну спазмолітичну дію, незалежно від ступеня контракції м'яза та причини, що її викликала. Відсутність антихолінергічної активності позитивно позначається на безпеці дротаверину, поширюючи коло осіб, яким препарат може бути призначений, зокрема в педіатричній і геріатричній практиці [3].

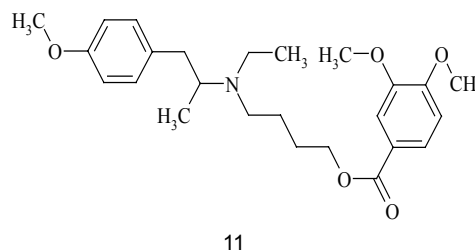
Аналіз хімічної будови дає можливість зробити висновок про доцільність досліджень серед похідних пурину, а також речовин, що містять ізохіноліновий гетероцикл або його структурні аналоги.

Блокатори кальцієвих каналів, що є селективними до ШКТ (пінаверію бромід 9 та отилонію бромід 10), впливають на проходження кальцію в клітину через кальцієві канали.



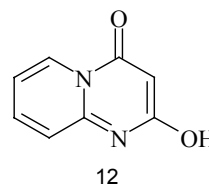
Ці препарати мають вибіркочу дію на ШКТ у результаті низької системної біодоступності (менше ніж 10%), що майже не викликає системних побічних ефектів, характерних для селективних антагоністів кальцію. Усі мають спазмолітичний ефект не тільки у верхніх відділах ШКТ (шлунок, пілоричний сфінктер), біліарній системі (сфінктер Одді), але й ефективно пригнічують перистальтику і спазми товстої кишки. При лікуванні біліарних болів препарати цієї групи не мають значних переваг перед іншими спазмолітиками [3,6,8,9,11,13]. Відзначимо, що ці речовини за хімічною будовою також є солями четвертинних азотистих основ.

Інгібітор натрієвих каналів – мебеверин 11 – впливає на проходження натрію в клітину.



Знижуючи проникність гладком'язових клітин для іонів Na^+ по натрієвих каналах, він сприяє обмеженню входження Na^+ та запобігає наступному за цим м'язовому спазму, що і зумовлює антиспастичний ефект. Мебеверин також блокує наповнення депо позаклітинним Ca^{2+} , чим виявляє властивості антагоніста кальцію й доповнює антиспастичний ефект. Препарат має найбільш вибіркочу дію на ШКТ, тому використовується здебільшого при функціональних захворюваннях ШКТ (невиразкова диспепсія), а також при вторинних спазмах, що зумовлені органічним захворюванням кишечника і жовчовивідних шляхів [3].

При плануванні базових структур враховували структурні особливості найбільш відомих спазмолітиків. Зважаючи на це, як базову обрали структуру піридо[1,2 α]піримідину 12.



Результати та їх обговорення

Функціоналізація віртуальних структур передбачена одержанням амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти, заміщених у піридиновому кільці [1]. На нашу думку, механізм дії цих сполук як потенційних спазмолітиків відповідно до структури має бути подібним до папаверину (дротаверину). Тому протягом докінгових досліджень розглядатимемо саме цей механізм для порівняння скорингових функцій запланованих речовин і референс-препаратів. Тобто, можна припустити, що за наявності подібних структурних фрагментів найбільш вірогідним механізмом дії є такий, в основі якого є інгібування ФДЕ [2].

Висновки

Проаналізували механізми дії спазмолітичних препаратів відповідно до класифікації та хімічної будови.

Встановили, що за наявності подібних структурних фрагментів найбільш вірогідним механізмом дії амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти, заміщених у піридиновому кільці, передбачається такий, в основі якого є інгібування ФДЕ.

Перспективи подальших досліджень полягають у застосуванні результатів для формування віртуальних бібліотек протягом докінгових досліджень для порівняння скорингових функцій запланованих речовин і референс-препаратів.

Список літератури

- 4-Гидроксихинолоны-2. 144*. Алкил-, арилалкил- и ариламидамы 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2 α]пиримидин-3-карбоновой кислоты и их диуретические свойства / И.В. Украинец, И.А. Тугабей, Н.Л. Березнякова, В.Н. Кравченко и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – №5. – С. 718–729.
- Абу Шарк А.І. Використання попереднього планування в процесі оптимізації цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин в ряду похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти / А.І. Абу Шарк // Зб. наук. праць співробітн. НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2013. – №22(4). – С. 342–347.
- Пчелинцев М.В. Спазмолитики: от клинической фармакологии до фармакотерапии / М.В. Пчелинцев // Лечащий врач. – 2008. – №7. – С. 74–77.
- Chou R. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review / R. Chou, K. Peterson, M. Helfand // Journal of Pain Symptom Management. – 2004. – №28(2). – P. 140–175.
- Discovery of new inhibitors of Mycobacterium tuberculosis InhA enzyme using virtual screening and a 3D-pharmacophore-based approach / I. Pauli, R.N. dos Santos, D.C. Rostirolla, L.K. Martinelli et al // J. Chem. Inf. Model. – 2013. – №53(9). – P. 2390–401.
- Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis / M.A. Martínez-Vázquez, G. Vázquez-Elizondo, J.A. González-González, R. Gutiérrez-Udave et al // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2012. – №77(2). – P. 82–90.
- Efficacy and tolerability of two oral hyoscine butylbromide formulations in Chinese patients with recurrent episodes of self-reported gastric or intestinal spasm-like pain / Z. Ge, Y. Yuan, S. Zhang, X. Hou et al. // International journal of clinical pharmacology and therapeutics. – 2011. – №49(3). – P. 198–205.
- Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics) / I.L. Khalif, E.M. Quigley, P.A. Makarchuk, O.V. Golovenko et al. // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. – 2009. – №18(1). – P. 17–22.
- Irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide / G. Boeckstaens, P. Clavé, E.S. Corazzari, J. Tack // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – №8(2). – P. 131–7.
- Kinetics and molecular docking studies of an anti-diabetic complication inhibitor fucosterol from edible brown algae Eisenia bicyclis and Ecklonia stolonifera / H.A. Jung, M.N. Islam, C.M. Lee, S.H. Oh et al. // Chem. Biol. Interact. – 2013. – №206(1). – P. 55–62.
- L. Nedelcu Efficiency of antispasmodic drugs in the irritable bowel syndrome / L. Nedelcu, A. Balescu // Clujul medical. – 2010. – №83. – P. 21–22.
- Sivashanmugam M. Virtual screening studies reveal linarin as a potential natural inhibitor targeting CDK4 in retinoblastoma / M. Sivashanmugam, C. Raghunath, U. Vetrivel // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2013. – №4(4). – P. 256–64.
- The use of anti-spasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide / E. Forte, M. Pizzoferrato, L. Lopetuso, F. Scadaferri // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2012. – №16(1). – P. 25–37.

References

- Украинец, И. В., Тугабей, И. А., Березнякова, Н. Л., & Кравченко, В. Н., et al. (2008). 4-Gidroksihinolony-2. 144*. Alkil-, arilalkil- i arilamidy 2-gidroksi-4-okso-4N-pirido[1,2 α]pirimidin-3-karbonovoj kisloty i ih diureticheskie svojstva [4-Hydroxyquinolones-2. 144*. Alkyl-, arylalkyl- and arylamides of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2 α]pyrimidine-3-carboxylic acid and their diuretic properties]. *Khimiya geterociklicheskich soedinenij.*, 5, 718–729. [in Latvian].
- Абу Шарк, А. І. (2013). Використання попереднього планування в процесі оптимізації цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин в ряду похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти [Using of preliminary planning in the process of optimization for the directed synthesis of biologically active substances in a range of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido [1,2 α]pyrimidine-3-carboxylic acid derivatives]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka*, 22(4), 342–347. [in Ukrainian].
- Пчелинцев, М. В. (2008). Спазмолитики: от клинической фармакологии до фармакотерапии [Spasmolytics: from clinic pharmacology to pharmacotherapy]. *Lechashchij vrach*, 7, 74–77. [in Russian].
- Chou, R., Peterson, K., & Helfand, M. (2004) Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of Pain Symptom Management*, 28(2), 140–175. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002.
- Pauli, I., dos Santos, R. N., Rostirolla, D. C., Martinelli, L. K., Ducati, R. G., Timmers, L. F. S. M. et al. (2013). Discovery of new inhibitors of Mycobacterium tuberculosis InhA enzyme using virtual screening and a 3D-pharmacophore-based approach. *J. Chem. Inf. Model.*, 53(9), 2390–401. doi: 10.1021/ci400202t.
- Martínez-Vázquez, M. A., Vázquez-Elizondo, G., González-González, J. A., & Gutiérrez-Udave, R. (2012). Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review

- and meta-analysis. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, 77(2), 82–90. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002.
7. Ge, Z., Yuan, Y., Zhang, S., Hou, X., Wang, J., Cai, J., et al. (2011). Efficacy and tolerability of two oral hyoscine butylbromide formulations in Chinese patients with recurrent episodes of self-reported gastric or intestinal spasm-like pain. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 49(3), 198–205. doi: 10.5414/CP201485.
 8. Khalif, I. L., Quigley, E. M., Makarchuk, P. A., Golovenko, O. V., Podmarenkova, L. F., & Dzhanyayev, Y. A. (2009). Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 18(1), 17–22.
 9. Voeckxstaens, G., Clavé, P., Corazziari, E. S., & Tack, J. (2014). Irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 8(2), 131–7. doi: 10.1586/17474124.2014.869477.
 10. Jung H.A., Islam M.N., Lee C.M., Oh S.H., Leec, S., Junge, J. H., Choib, J. S. (2013). Kinetics and molecular docking studies of an anti-diabetic complication inhibitor fucosterol from edible brown algae *Eisenia bicyclis* and *Ecklonia stolonifera*. *Chem. Biol. Interact.*, 206(1), 55–62. doi: 10.1016/j.cbi.2013.08.013.
 11. Nedelcu, L., & Balescu, A. (2010). Efficiency of antispasmodic drugs in the irritable bowel syndrome. *Clujul medical*, 83, 21–22.
 12. Sivashanmugam, M., Raghunath, C., & Vetrivel, U. (2013). Virtual screening studies reveal linarin as a potential natural inhibitor targeting CDK4 in retinoblastoma. *J. Pharmacol. Pharmacother.*, 4(4), 256–64. doi: 10.4103/0976-500X.119711.
 13. Forte, E., Pizzoferrato, M., Lopetuso, L., & Scaldaferrri, F. (2012). The use of anti-spasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 16(1), 25–37.

Відомості про авторів:

Абу Шарк А.І., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет.
Безуглий П.О., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет.
Бур'ян Г.О., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет,
E-mail: anna_chem@bk.ru.

Сведения об авторах:

Абу Шарк А.И., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет,
Безуглый П.А., д. фарм. н., профессор каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет.
Бурьян А.А., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет,
E-mail: anna_chem@bk.ru.

Information about authors:

Abu Shark A.I., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy.
Bezugly P.O., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy.
Burian G.O., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy. E-mail: anna_chem@bk.ru.

Надійшла в редакцію 07.07.2014 р.