

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ПРИРОДНИЙ ПАРК «СИНЕВИР»

**ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ ВІННИЦЬКА
ОБЛАСНА АСОЦІАЦІЯ ФАРМАЦЕВТІВ
«СUM DEO (З БОГОМ)»**



Національний природний
парк Синевир



«Українська фармація - вчора, сьогодні, завтра»

Матеріали

**V всеукраїнської науково-практичної
конференції з міжнародною участю
(с. Синевірська поляна, 7 – 8 жовтня
2024р.).**

с. Синевірська поляна, 7-8 жовтня 2024 р.

**2-(АЗОЛІЛ-(АЗИНІЛ-)АНІЛІНИ – ЕФЕКТИВНІ 1,5-
БІНУКЛЕОФІЛИ ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.
ДОСВІД, ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

**¹Шабельник К.П., ¹Антипенко О.М., ²Воскобойнік О.Ю.,
³Коваленко С.І.**

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
Запоріжжя, Україна

²Національний університет «Запорізька політехніка»,
Запоріжжя, Україна

³Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара,
Дніпро, Україна

Реферат. Розроблена та успішно реалізується стратегія пошуку нових біологічно активних сполук серед маловідомих гетероциклів (азоло-(азино-)[с]-хіназолінів, піроло-(піридо-)[а]азоло-(азино-)[с]-хіназолінів, бензо[е]азоло-(азино-)[с] [1,2,3]триазинів, бензо[f]азоло-(азино-)[d]-[1,4]-діазепінів, яка заснована на реакціях гетероциклізації та тандемних реакціях 2-(азоліл-(азиніл-)анілінів з моно- та біс-електрофілами та *in silico*, *in vitro* та *in vivo* методології. Дана стратегія передбачала цілеспрямоване введення структурних (фармакофорних) фрагментів до бажаних гетероциклів з метою посилення біологічної дії. Серед отриманих сполук виявлено високоактивні протизапальні, нейро-(гепато-)протективні, антибактеріальні, протигрибкові та протипухлинні агенти, що підтверджує доцільність подальшої структурної модифікації цього класу сполук.

Ключові слова: 2-[азоліл-(азиніл-)аніліни, 5+1- та 5+2-гетероциклізації, тандемні реакції, гетероцикли, біологічно активні, активний фармацевтичний інгредієнт

Abstract. A strategy for the search for new biologically active compounds among insufficiently known heterocycles (azolo-(azino-)[c]quinazolines, pyrrolo-(pyrido-)[a]azolo-(azino)[c]-quinazolines, benzo[e]azolo-(azino-)[c][1,2,3]-triazines, benzo[f]azolo-(azino)[d][1,4]-diazepines), based on the heterocyclization and tandem reactions of 2-(azolyl-(azinyl)-)anilines with mono- and dielectrophiles and *in silico*, *in vitro* and *in vivo* approaches to biological activity screening. This strategy involved the targeted introduction of structural (pharmacophore) motifs into the desired heterocycles to enhance its biological action. Among the obtained compounds, high active anti-inflammatory, neuro-(hepato-)protective, antibacterial, antifungal and antitumor agents were found, which confirms the reasonableness of further structural modification of this class of compounds.

Key words: 2-(azolyl-(azinyl)-)anilines, 5+1- and 5+2-heterocyclizations, tandem reactions, heterocycles, biologically active, active pharmaceutical ingredient

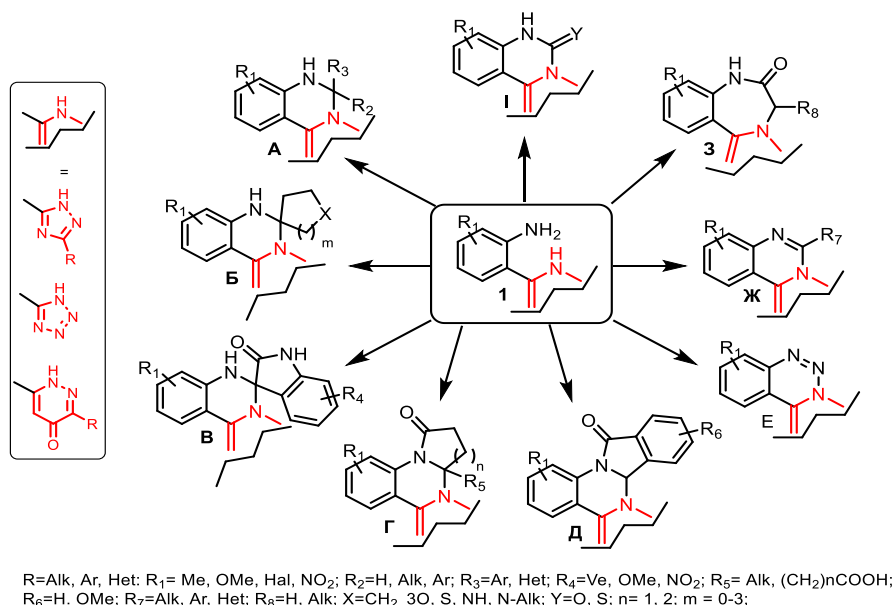
Вступ. Пошук нових «малих» молекул з моно- або політаргетним механізмом дії, які б були націлені на специфічний рецептор або фермент, з високою селективністю та мінімальними побічними ефектами для створення ліків і залишається актуальною проблемою медичної хімії [1-3]. У зв'язку з цим нами на протязі останніх 20 років розроблена та успішно реалізується стратегія пошуку нових «малих» гібридних молекул, а саме 2-[азоліл-(азиніл-)анілінів, які використані нами як «*building blocks*» для побудови нових маловідомих гетероциклів з метою створення кандидатів у лікарські засоби.

Матеріали та методи. Реакції 5+1 та 5+2-гетероциклізації, тандемні гетероциклізації, фізико-хімічні та спектральні методи дослідження (Т.пл., розчинність, ТСХ, хроматомас-, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектри), рентгеноструктурний аналіз, *in vitro* (мікробіологічний скринінг, протипухлинний скринінг на 60

клітинних ліній раку згідно методології NCI (USA), зв'язування 2,2-дифеніл-1-(2,4,6-тринітрофеніл)-гідразиніл-1 (DPPH), інгібування ліпооксигенази-5 (LOX-5) та дегідрофолатредуктази (DHFR)), *in vivo* (експериментальні моделі на щурах на протизапальну, нейро-(гепато-)протекторну активність) та *in silico* (ProTox-II, ADME, SAR-, QSAR-аналіз, молекулярний докінг) методи.

Результати та обговорення. Для реалізації загальної стратегії пошуку нами розроблено «*one-pot three-step*» синтез 2-(азоліл-(азиніл-)анілінів (I) на основі заміщених 4-гідразинохіназоліну або заміщених 2-амінобензо-нітрилів та похідних карбонових кислот. 2-(Азоліл-(азиніл-)аніліни (1), як «класичні» 1,5-бінуклеофіли, були використані у реакціях 5+1- та 5+2-гетеро-циклізації з моно- та біелектрофілами і тандемних реакціях з бінуклеофілами, що надало змогу синтезувати різноманітні за насиченістю та розмірами гетероцикли: азоло-(азино-)[c]хіназоліни та їх частково гідровані/ конденсовані аналоги (А, Б, В, Ж, І), піроло-(піридо-)[a]азоло-(азино-)[c]-хіназоліни (Г), бензо[e]азоло-(азино-)[c][1,2,3]триазини (Е), бензо[f]азоло-(азино-)[d][1,4]-діазепіни (З, схема). В більшості випадків синтезу сполук передували *in silico* (молекулярний докінг до ключових ферментів, прогноз токсичності, ADME-аналіз та ін.) дослідження, що надало змогу спрямовано проводити як хімічну структурну модифікацію, так і біологічні дослідження.

Схема 1.



В подальшому проведений біологічний скринінг *in vitro* дозволив виявити високоактивні сполуки з протипухлинною (GI_{50} 3.81-7.03 μM), протимікробною (MIC 5.2-62.4 μM) та фунгіцидною (MIC 30.6-200 μM) дією. Методами *in vivo* (щури) на різноманітних експериментальних моделях виявлені перспективні сполуки з високою протизапальною, нейро-(гепато-)-протекторною активністю. Високоактивні сполуки піддані поглибленим фармакологічним дослідженням (гостра та хронічна токсичність, ульцерогенність, середня ефективна доза, терапевтичний індекс тощо) та вивченню механізмів дії. Для двох експериментальних активних фармацевтичних інгредієнтів з високою протизапальною активністю розроблено технологічний регламент синтезу, покращені фармако-технологічні характеристики, створено лікарську форму та розроблено методи її контролю якості. Дослідження у даному напрямку продовжуються.

Висновки. Сформована та проаналізована комбінаторна бібліотека 2-(азоліл-(азиніл-)анілінів та продуктів їх модифікації щодо афінності до ряду ключових ферментів, а отримані результати послужили передумовою для їх синтезу з 4-гідразинохіназоліну або 2-амінобензонітрилу та похідних карбонових кислот. 5+1-, 5+2-Гетероциклізацією та тандемними реакціями 2-(азоліл-(азиніл-)анілінів з моно- та біс-електрофілами синтезовано цілі серії маловідомих азола-(азино-)[с]хіназолінів, бензо[е]азоло-(азино-)[с][1,2,3]-триазинів та бензо[ф]азоло-(азино-)[d][1,4]-діазепінів, виявлено високоактивні протизапальні, нейро-(гепато-)-протективні, антибактеріальні, протигрибкові та протипухлинні агенти, що підтверджує доцільність подальшої структурної модифікації цього класу сполук.

Список посилань

1. Buchwald P. Small-molecule protein-protein interaction inhibitors: Therapeutic potential in light of molecular size, chemical space, and ligand binding efficiency considerations. IUBMB Life, 2010, 62(10): 724-731. <https://doi.org/10.1002/iub.383>.

2. Sheng C., Dong G., Miao Z., Zhanga W., Wang W. State-of-the-art strategies for targeting protein–protein interactions by small-molecule inhibitors. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44: 8238-8259. <https://doi.org/10.1039/C5CS00252D>.
3. Zhong L., Li Y., Xiong L., Lei Zhong, Yueshan Li, Liang Xiong, Wang W., Wu M., Yuan T., Yang W., Tian C., Miao Z., Wang T., Yang S. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Sig Transduct Target Ther.* 2021; 6: 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>.

<i>Новосел О. М.</i> Фармакогностична складова фармацевтичної освіти в Україні. сценарій майбутнього	
<i>Шабельник К.П., Антипенко О.М., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.</i> 2-[азоліл-(азиніл-)аніліни – ефективні 1,5-бінуклеофіли для пошуку нових лікарських засобів. досвід, здобутки та перспективи	170
<i>Штучна Н. І., Хоменко В. М., Буряк М. В., Вишневська Л. І.</i> Екстемпоральне виготовлення ліків. Сучасний стан, ризики та перспективи	175
<i>Moffat M., Bogatyrova O.</i> Developing as a teacher in pharmacy education	191
Зміст	196