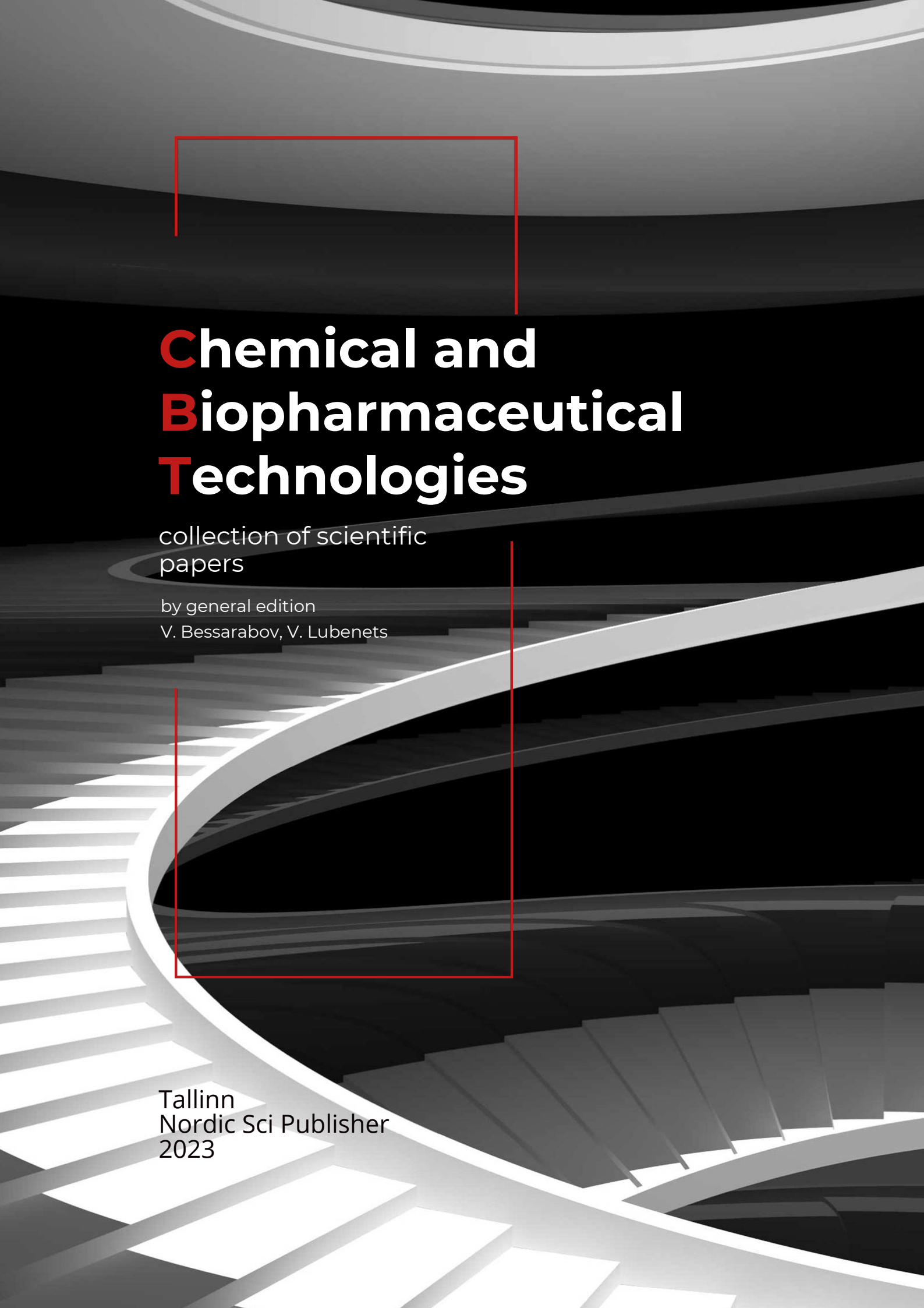




Chemical and **B**iopharmaceutical **T**echnologies

collection of scientific
papers

by general edition
V. Bessarabov, V. Lubenets

Tallinn
Nordic Sci Publisher
2023

PLANTS OF THE GENUS ACTAEA SPICATA IN MEDICAL AND PHARMACEUTICAL PRACTICE

Ivanova D.I., Konechna R.T. 113

COMBINED HERBAL PREPARATION "PROSTAFIL FORTE" WITH AMBER EXTRACT TO RESTORE MALE GENITOURINARY FUNCTION

Dorovskykh A.V., Mironov O.L., Kachalova N.M., Likhanov A.F. 114

PLANT RAW MATERIAL WITH WOUND-HEALING AND ANTI-SCARRING EFFECTS IN PHARMACOCOSMECEUTICALS

Hutsko K.I., Petrina R.O. 116

STUDY OF PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF TABLETS WITH ANTIHYPERTENSIVE EFFECT

Nadiia Malanchuk, Mariana Demchuk 118

DESIGN AND SEARCH FOR PROMISING DIURETICS IN THE SERIES OF 6-R₁-7-R₂-2-OXO-(IMINO-, THIOXO-, HYDRAZONE)-2,3-DIHYDROPTERIDINE-4(1H)-ONES AND THEIR FUNCTIONAL DERIVATIVES

Sokolova K.V., Podpletnia O.A., Berest H.H., Voskoboinik O.Yu., Kovalenko S.I. 120

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NEW POTENTIALLY BIOLOGICALLY ACTIVE DENDRIMERS WITH HETEROCYCLE FRAGMENTS

Voitenko Z.V., Shulha Ya.I., Maraval V., Mazhoral Zh-P., Kaminad A.M. 124

RESEARCH OF NEW 1,4-NAPHTHOQUINONE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTICANCER AGENTS

Polish N.V., Marintsova N.H., Nakonechnyi V.I., Brankevych V., Seroki M. 125

STUDY OF ANTICONSULSANT AND ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLE AND 1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVES OF 1,4-NAPHTHOQUINONE

Polish N.V., Marintsova N.H., Zhurakhivska L.R., Kachmar-Kos N.Ya., Nesterkina M.V., Kravchenko I.A. 126

SPIRULINA IN COSMETIC PRODUCTS

Fedorova O.V., Mylyanych A.O., Levchuk R.S. 127

THIAZOLE/THIAZOLIDINONE DERIVATIVES. 20 YEARS OF EXPERIENCE IN THE SEARCH FOR NEW BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULES

Lesyk R.B., Yushyn I.M., Holota S.M., Lozynskyi A.V., Fedusevych O-M.V., Hoidyk M.V., Horishnii V.Ya., Roman O.M., Horishnii V.Ya. 129

STUDY OF PHOTOPROTECTIVE PROPERTIES OF QUERCETIN

Taran D.S., Kuzmina G.I., Bessarabov V.I., Lyzhniuk V.V., Lisovyi V.M., Povshedna I.O., Pashchenko I.O. 130

ДИЗАЙН ТА ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ ДІУРЕТИКІВ У РЯДУ 6-R₁-7-R₂-2-ОКСО-(ІМІНО-, ТІОКСО-, ГІДРАЗОНО-)-2,3-ДИГІДРОПТЕРИДИН-4(1H)-ОНІВ ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ

Соколова К.В.¹, Подплетня О.А.¹, Берест Г.Г.², Воскобойнік О.Ю.³, Коваленко С.І.⁴

¹Дніпровський державний медичний університет, кафедра загальної та клінічної фармації, Дніпро, Україна, e-mail: cat@dmu.edu.ua; epodpl@gmail.com

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, кафедра клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запоріжжя, Україна, e-mail: galynaberest@gmail.com

³Національний університет «Запорізька політехніка», кафедра композиційних матеріалів, хімії та технології, Запоріжжя, Україна, e-mail: a.yu.voskoboynik@gmail.com

⁴Дніпровський національний університет ім. О. Гончара, НДІ хімії та геології, Дніпро, Україна, e-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

Для пошуку нових діуретиків гетероциклічна система птеридину обрана свідомо. Птеридини відносяться до біогенних гетероциклів з певними особливостями будови (таутомерія, окисно-відновний потенціал, люмінесценція) та задіяні у різноманітних метаболічних процесах. Зазначені особливості їх будови та обміну стали основою для пошуку та створення на їх основі лікарських засобів з полівекторною фармакологічною активністю (протипухлинні, противірусні, протизапальні, гіпоглікемічні, діуретичні тощо), неспецифічних біомаркерів при різноманітних патологіях, флуоресцентних зондів для визначення ДНК, барвників для аналізу тощо. Тим більш, що похідне аміноптеридину «Тріамтерен» є калійзберігаючим діуретиком, який безпосередньо блокує епітеліальні натрієві канали (ENaC) на стороні просвіту збиральних трубочок нирок. Препарат застосовується у поєднанні з тіазидними діуретиками для лікування гіпертонічної хвороби або набряків. В той самий час, зазначений препарат має широкий спектр небажаних ефектів, а саме сприяє виснаженню запасів натрію, фолієвої кислоти, сприяє розвитку сечокам'яної хвороби, розладам шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи. Слід зазначити, що удосконалення існуючих ліків з метою підвищення її активності, зменшення токсичності та побічної дії, покращення селективності, тощо є актуальною проблемою сучасних органічної хімії, медичної хімії та фармакології. Для усунення побічних ефектів та посилення активності ліків у медичній хімії широко застосовуються один із підходів, а саме структурна модифікація «сполуки-лідера» або існуючого лікарського препарату. Викорис-тання зазначеного підходу є обґрунтованим і для «Тріамтерену» (рис. 1).

Мета дослідження: дизайн та пошук ефективних, малотоксичних калій-зберігаючих діуретиків серед 6- R_1 -7- R_2 -2-оксо-(гідразоно-, тіоксо-)-2,3-дигідро-птеридин-4(1*H*)-онів з використання методології *in silico* та скринінгу *in vivo*.

Матеріали і методи дослідження. Прогнозування токсичності, ліпофільності та фармакокінетичних характеристик комбінаторної бібліотеки нових птеридинів проводилося з використанням комп'ютерних сервісів (ProTox-II, SwissADME). Прогноз афінності та дослідження ймовірного механізму проводилося методами молекулярного докінгу щодо моделі кристалічної структури епітеліального натрієвого каналу (ENaC) (PDB ID – 6WTH), яка завантажена з Protein Data Bank (PDB). Синтез нових птеридинів проведено згідно загальноприйнятих методів органічного синтезу з використанням комерційно доступних реагентів. Дослідження сполук, що впливають на видільну функцію нирок щурів, проводили за загальноприйнятою методикою Е.Б. Берхіна з водним навантаженням.

Результати дослідження. Першим етапом дослідження був дизайн та аналіз віртуальної комбінаторної бібліотеки 6- R_1 -7- R_2 -2-оксо-(гідразоно-, тіоксо-)-2,3-дигідроптеридин-4(1*H*)-онів (рис. 1).

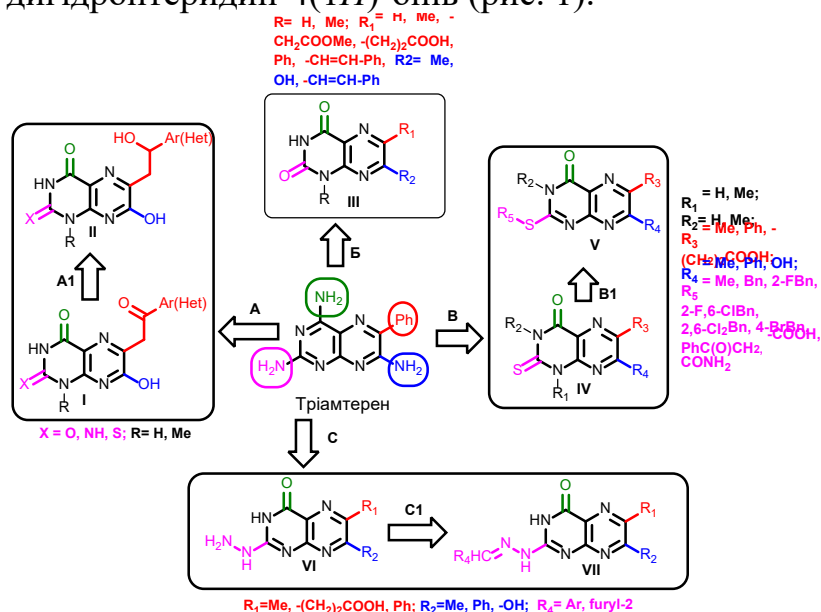


Рис. 1. Напрямки структурної модифікації молекули тріамтерену для спрямованого пошуку нових калійзберігаючих діуретиків

Створення бібліотеки проводилося на основі можливих структурних модифікацій молекули Тріамтерену, з урахуванням доступності реагентів та простоти методик їх синтезу, у наступних напрямках: *напрямок А* – формування 7-гідрокси-2-оксо-(іміно-, тіоксо-)-6-(2-оксо-2-арил-(гетарил)-етил)-2,3,7,8-тетрагідроптеридин-4(1*H*)-онів (структури **I**) та їх відновлення (*напрямок А1*) до відповідних гідрокси-похідних (**II**); *напрямок Б* – формування 1- R -6- R_1 -7- R_2 -птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів (**III**), *напрямок В* – формування 1- R -3- R_2 -6- R_3 -7- R_4 -2-тіоксо-2,3-дигідроптеридин-4(1*H*)-онів (**IV**) та алкілування (*напрямок В1*) для синтезу S-заміщених (**V**) та *напрямок С* – формування 2-гідразиніл-6- R_1 -7- R_2 -2,3-дигідроптеридин-4(1*H*)-онів

(VI) та конденсація для синтезу арил-(гетарил-)іліденів (VII). Крім того, до наведених структур вводилися «фармакофорні» групи з метою зміни ліпофільності, токсичності та ліганд-ферментних взаємодій у активному сайті ферменту.

Для оцінки здатності нових лігандів (понад 150 сполук) зв'язуватися з біологічною мішенню, а також для прогнозування профілю метаболізму, екскреції та токсичності, було використано ряд комп'ютерних програм ProTox-II, SwissADME та молекулярний докінг.

Аналіз отриманих результатів показав, що досліджувані сполуки у більшості випадків мають задовільні токсикометричні параметри (3-4 клас токсичності), не є мутагенними, гастро-, імунно- та цитотоксичними, а також відповідають всім вимогам «drug-like» (наприклад, Log P в межах від -0,01 до 5,00), окрім іліденопохідних (Log P > 5,00). Проте, для деяких представників структур I-IV та VI прогнозується канцерогенність і, як наслідок, вони не відібрані для подальших досліджень.

Прогнозовані фармакокінетичні властивості сполук показали, що вони проникають через гематоенцефалічний бар'єр та мають достатній кліренс, є інгібіторами мікросомальних цитохромів P450. Що стосується лікоподібності, то за фільтрами, які використовують для аналізу великі фармацевтичні компанії (Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) та Muegge (Bayer)), ряд сполук, як і Тріамтерен, мали не значні порушення правила Ліпінського за чотирьма критеріями: MW<250, MW>350, rotors>7, XLOGP3>3.5. Проте, за критеріями біодоступності Abbot всі сполуки мають результати 0,55-0,56 од., які показують що вони матимуть принаймні 10% біодоступність при пероральному прийомі у щурів та помірну проникність. Оцінка синтетичної доступності (СД) згідно SwissADME-аналізу показала, що у досліджуваних структур вона знаходиться у діапазоні 2.33-4.12 од. і корелює з легкістю синтезу.

Проведене молекулярне моделювання надало змогу встановити, що значна кількість сполук серед наведених структур I-VII за рівнем за спорідненості до ENaC перевищують референс-препарат «Тріамтерен».

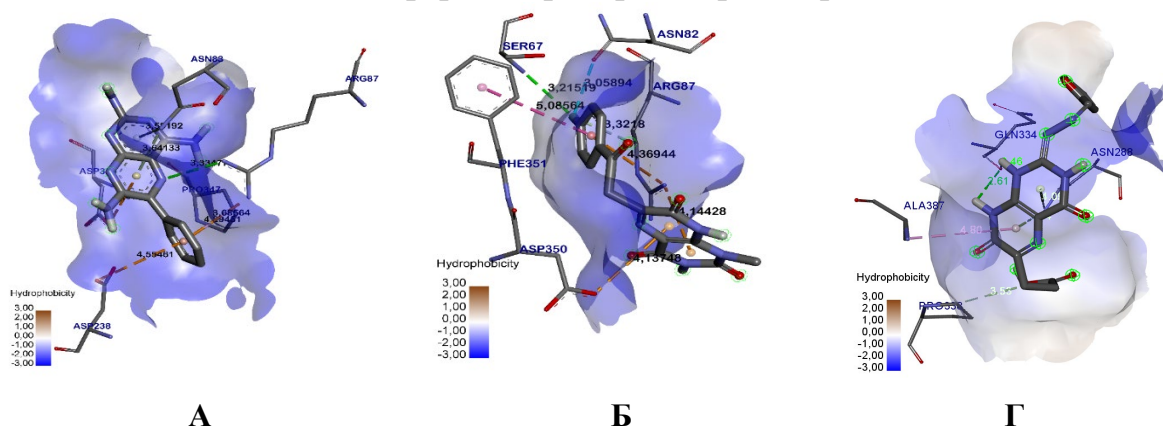


Рис. 2. Типи ліганд-ферментних взаємодій відповідно до візуалізації докінгових досліджень: А) Тріамтерен з ENaC, Б) сполука зі структури I з ENaC. В) сполука зі структури VI з ENaC.

Візуалізація молекулярного стикування з активним центром ENaC показала, що ліганд-ферментні взаємодії не є однозначними. При цьому, прогноуються взаємодії імідних фрагментів структур I, III та VI через водневі зв'язки з ARG87A, кетогрупи з SER67A, а також гідрофобні та електростатичні взаємодії птеридинового та фенільного циклів з ARG87D, ASP350D та PHE351B (рис. 2). Проведені попередні *in silico* дослідження дозволили скоротити комбінаторну бібліотеку до 46 сполук та оцінити їх потенційну діуретичну активність на експериментальних тваринах (щери). Синтез відібраних структур проведено традиційними методами органічного синтезу (рис. 3) з використанням простих та доступних реагентів.

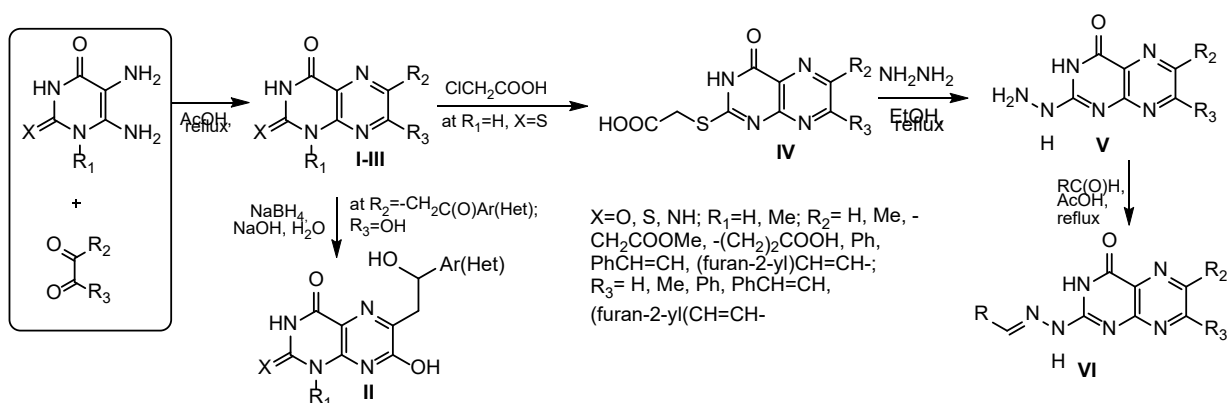


Рис. 3. Підходи до синтезу 6- R_1 -7- R_2 -2-оксо-(іміно-, тіоксо-, гідразоно-)-2,3-дигідроптеридин-4(1H)-онів та їх заміщених

Проведеними дослідженнями впливу синтезованих сполук на видільну функцію нирок щурів виявлено ряд перспективних сполук серед структур I, III та VI, які підсилюють добовий діурез на 27,3-148,1%, перевищуючи при цьому референс-препарат «Тріамтерен». Взаємозв'язок «будова-дія» дозволив встановити, що важливим у прояві діуретичної дії похідних птеридину є особливості їх будови, а саме наявність кето-енольної, імід-імідної та тіоімід-тіоамідної таутомерії, що можливо сприяє утворенню додаткових водневих зв'язків з ENaC (узгоджується з результатами молекулярного докінгу). Крім того, для потенційно ефективних сполук проведена оцінка змін іонно-осмотичних показників сечі та плазми крові щурів. Дослідження у даному напрямку продовжуються.

Висновки.

1. Розроблено стратегію пошуку нових біологічно активних сполук із діуретичною активністю шляхом структурної модифікації діуретика «Тріамтерен» з використанням прогнозування *in silico*.
2. Виявлено ряд ефективних речовин серед заміщених птеридинів, які за рівнем діуретичної активності перевищують препарат порівняння.
3. Отримані результати обґрунтовують подальший пошук, поглиблене дослідження при експериментальних патологіях та вивчення механізму дії потенційних діуретиків серед представленого класу сполук.