

**РЕАЛИЗАЦИЯ ФАРМАКОФОРНОЙ КОНЦЕПЦИИ И ДОКИНГОВЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПОИСКЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ В РЯДУ
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН- И ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНОВ**

А.И. Северина, Вассим Мохамед Ель Каял, Амжад Абу Шарк, В.А.Георгиянц

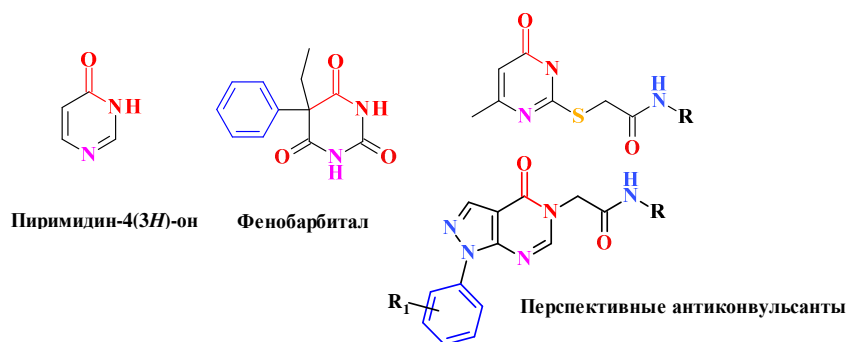
Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков

severina.ai@ukr.net

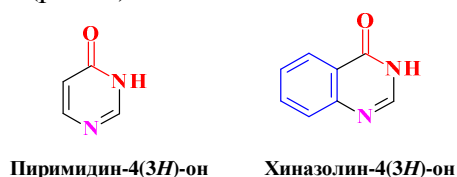
В современной неврологической практике применяется уже несколько поколений антиконвульсантов. Несмотря на появление достаточно эффективных препаратов, таких как вальпроевой кислоты, ламотриджина, габапентина в клинические протоколы лечения эпилепсии в различных странах по-прежнему входят такие препараты как фенобарбитал, дифенин. Недостаточная эффективность существующих антиэпилептических препаратов, тяжелые побочные эффекты, а также развитие рефракторных форм эпилепсии, обуславливает актуальность дальнейшего поиска новых потенциальных противосудорожных средств.

Основываясь на принципах современной фармакофорной модели поиска противосудорожных средств [2] нами осуществлен дизайн возможных противосудорожных агентов в ряду производных пириимидин- и хиначолин-4(3H)-онон.

Одним из наиболее перспективных направлений в современной фармацевтической химии, которое используется для целенаправленного синтеза потенциальных АФИ, является структурная модификация известных лекарственных средств с целью улучшения их фармакологических свойств. Учитывая это наше внимание привлекает гетероциклическая система пириимидина, как основного фармакофорного фрагмента известного антиконвульсанта – фенобарбитала. Нами была проведена серия экспериментов по конструированию перспективных антиконвульсантов в ряду пириимидин-4-она [4] как аналогов барбитуратов, а также его конденсированных производных пиразоло[3,4-d]пириимидин-4(3H)-она [5].

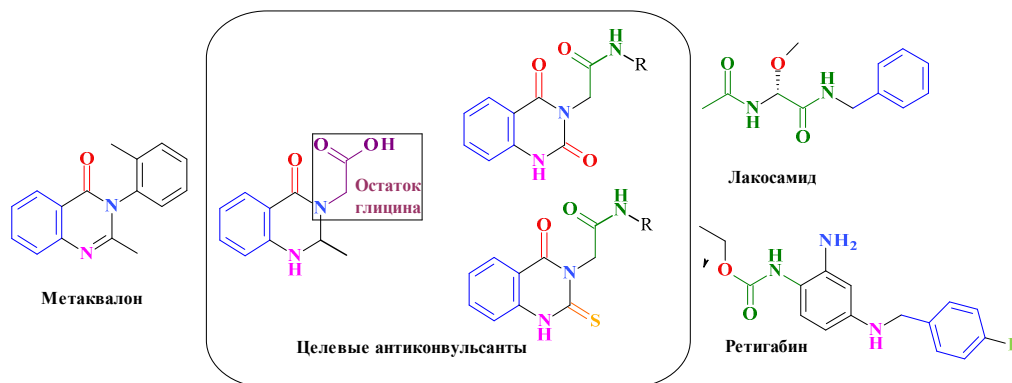


Одним из принципов противосудорожной фармакофорной модели является наличие минимум одного гидрофобного кольца. Поэтому еще одним скаффолдом для создания перспективных антиконвульсантов нами был выбран бензаннелированный пириимидин-4(3H)-он, а именно хиначолин-4(3H)-он (рис. 1).



Литературные данные подтверждает высокий противосудорожный потенциал данного гетероцикла. Еще со времен создания метаквалона, как снотворного и противосудорожного препарата, ученые разных стран пытаются модифицировать его структуру с целью создания

более эффективного и менее токсичного препарата. Проанализировав имеющиеся данные взаимосвязи «структура-противосудорожная активность», нами было принято решение провести модификацию структуры метаквалона по нескольким направлениям. Первым этапом стала замена арильного заместителя в 3 положении на остаток глицина. Учитывая роль медиаторных аминокислот в нейротропных эффектах, введение дополнительного фармакофорного фрагмента с доказанным влиянием на ЦНС, на наш взгляд, может повысить проявление противосудорожного эффекта.



Также мы заменили метильный радикал во 2 положении хиназолинового цикла на тио- и карбонильную группы. Введение дополнительной карбонильной группы может увеличить число водородных связей с рецептором, а тиогруппа увеличивает липофильность веществ. Кроме того, есть сведения о влиянии атома серы на повышение противосудорожной активности как на примере тиопиримидинов [3], так и собственно тиохиназолинов [1].

Следующим этапом модификации было амидирование карбоксильной группы. В новых противосудорожных препаратах – лакосамиде, ретигабине, руфинамиде – амидный фрагмент является одним из основных фармакофорных фрагментов и обуславливает образование гидрофильного взаимодействия при связывании с рецептором.

Для подтверждения перспективности синтеза и дальнейшего оптимального выбора противосудорожной скрининговой модели нами были проведены докинг-исследования запланированных для синтеза веществ с помощью программного пакета Scigress Explorer 7.7. В результате молекулярного докинга с использованием функции «Fast Dock» был осуществлен расчет энергии связывания, запланированных для синтеза хиназолинов и пиримидинов с белками-мишенями, которые учувствуют в реализации основных механизмов противосудорожного действия: ГАМК-ергического (ГАМК-аминотрансфераза, PDB код 1OHW), глутаматергического (PDB код 1EWK) и ингибирования карбоангидразы II (PDB код 3F8E и 1OEU). Высокий аффинитет производных пиримидина и хиназолина с белками подтверждает перспективность их исследования на противосудорожную активность.

Литература

1. Al-Salem H. S. A., Hegazy G. H., El-Taher K. E. H. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(7):1490-1499, (2015).
2. Khana H. N., Kulsoomb S., Rashid H., *Epilepsy Res.*, 98, 62—71, (2012).
3. Matias M., Campos G., Silvestre S. et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 102, 264–274, (2017).
4. Severina H., Skupa O., Khairulin A. et al., *J. App. Pharm. Scie.*, 9(02), 012-0199, (2019).
5. Severina A. I., Georgiyants V. A., Shtrygol S. Yu., Khavraisikiy D. P. *Der Pharma Chem.*, 7(11), 43-48 (2015).