

**ВИКОРИСТАННЯ IN SILICO МЕТОДІВ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ  
ФАРМАКОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ НОВИХ ПІПЕРИДИНО-  
ТА МОРФОЛІНОВМІСНИХ ОСНОВ МАННІХА В РЯДУ ЗАМІЩЕНИХ  
4,5-ДИГІДРО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОНІВ**

Остапенко П. Ю.

Науковий керівник: Сулейман М. М.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

suleiman.nfau@outlook.com

**Вступ.** Сучасні підходи пошуку нових «лікоподібних» молекул передбачають поєднання в одній молекулі різних скафолдів, що дозволяє потенціювати бажану дію, зменшувати токсичність та зумовлюють появу нових ефектів. Нами був використаний такий підхід для створення нових основ Манніха в ряду заміщених 4,5-дигідро-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіонів. Вибір базового фармакофору обумовлений тим, що похідні цього ряду володіють високою фармакологічною активністю, мають високий афінитет до біологічних мішеней, а наявність високої реакційної здатності надає змогу поєднання з іншими фармакофорами для створення нових хімічних структур. Модифікація 4,5-дигідро-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіонового каркасу морфоліновим або піперидиновим залишком може суттєво впливати на фізико-хімічні властивості майбутніх кандидатів, що в кінцевому підсумку впливає на їх безпековий та фармакодинамічний профіль.

Віртуальний скринінг сьогодні вже увійшов до методичного арсеналу при розробці нових біологічно активних сполук і забезпечує альтернативний підхід для скринінгу сполук з маленькими витратами часу та коштів. In silico методи можуть спрогнозувати не тільки певний вид активності, але й надати рекомендації щодо доцільності проведення експериментального скринінгу та раціонального дизайну нових кандидатів у ліки.

**Мета дослідження.** Використання in silico методів для оптимізації фармакологічного скринінгу нових піперидино- та морфоліновмісних основ Манніха в ряду заміщених 4,5-дигідро-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіонів

**Матеріали та методи.** Генерація об'єктів дослідження для віртуального скринінгу проводилась за допомогою програми Marvin Sketch 20.5. Прогнозування гострої токсичності, фармакологічних та побічних ефектів тестованих молекул проводились на веб-сервісі Way2Drug за допомогою online-програм «Acute rat toxicity prediction» програмного пакету GUSAR, «All Activities» та «Adverse Effects and Toxicity» програмного пакету PASS. Для рецепторно-орієнтованого гнучкого докінгу був використаний пакет програм Autodock 4.2.

**Результати дослідження.** Згенеровані піперидино- та морфоліновмісні 3-[(R-фенокси)метил]-4-(R-феніл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіони за результатами прогнозування токсичності при внутрішньочеревному та пероральному шляху введення виявились нетоксичними або малотоксичними (4 та 5 клас токсичності за класифікацією ОЕСД), а при внутрішньовенному та підшкірному шляху введенні тільки дві сполуки віднесено до 3 класу токсичності, тому їх було виключено з подальших in silico досліджень. За результатами прогнозування спектру фармакологічних та побічних ефектів тестованих сполук були одержані високі показники аналгетичної активності при мінімальних значеннях токсичності та побічної седативної дії. Тому цей напрямок виявився доцільним для подальшої молекулярної стиковки з відповідними біологічними мішенями, які лежать в основі

виникнення запалення та болю. За результатами молекулярного докінгу були обчислені скорингові функції обраних молекул відносно ферменту ЦОГ-2 (PDB:ID 5JW1) Affinity DG від -8.9 до -9.4 kcal/mol. Одержані оціночні функції тестованих сполук перевищували препарат порівняння Целекоксиб, який був співкристалізований з кристалографічною моделлю пептиду. На рис. 1 показана візуалізація молекулярної стиковки сполуки лідера відносно ЦОГ-2 (PDB:ID 5JW1).

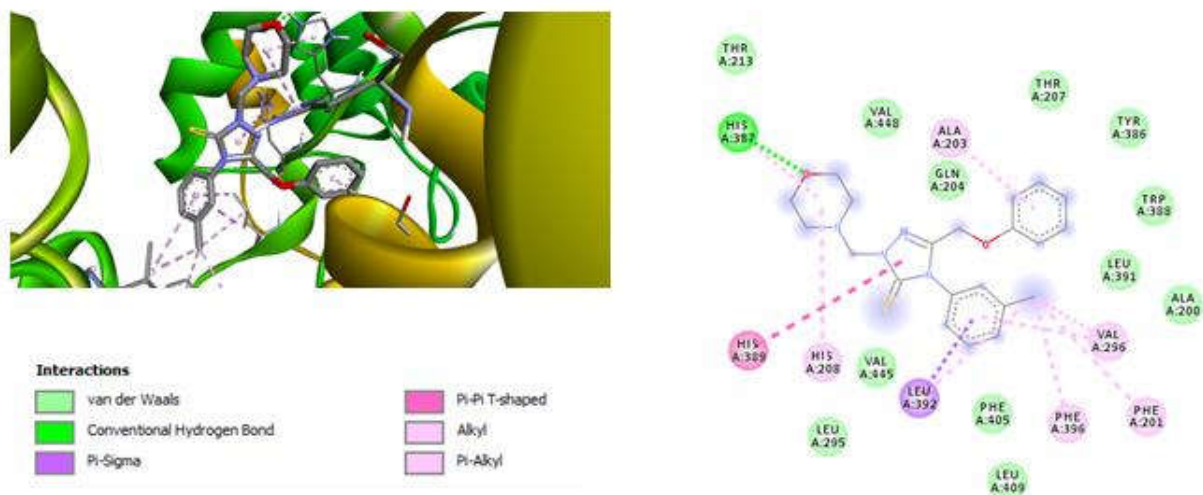


Рис. 1. Візуалізація молекулярної стиковки сполуки лідера відносно ЦОГ-2 (PDB:ID 5JW1)

**Висновки.** Результати комп'ютерного моделювання *in silico* ймовірних токсикологічних, фармакологічних властивостей та молекулярної стиковки нових основ Манніха свідчать, що 4 з 6 обраних основ Манніха доцільно синтезувати і піддати фармакологічному скринінгу на наявність протизапальної та анальгетичної активності.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ІСТОРІЇ ВІДКРИТТЯ БАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ

Сергієнко Т. В.

Науковий керівник: Шпичак Т. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tanyatiana171@gmail.com

**Вступ.** Барбітурова кислота (2,4,6-тригідроксипіримідин, 2,4,6-піримідинтрион, N,N-малонілсечовина) – представник класу циклічних уреїдів, базова структура для створення лікарських препаратів. Сполуку вперше отримали і активно вивчали протягом XIX ст., після чого стали використовувати для терапевтичних цілей на початку XX ст.

Лікарські засоби, які створювалися на основі барбітурової кислоти у минулому, мали широке застосування для лікування безсоння, пригнічували ЦНС. Використання барбітуратів зростало до 1960-х р.р., а потім стало знижуватися у зв'язку зі збільшенням негативних ефектів, зокрема, наркотичної залежності. Сама барбітурова кислота, на відміну від її похідних, снодійного ефекту не має. До класу барбітуратів належить понад 2 тисячі різних сполук, але в медицині застосовують лише деякі з них. Активно продовжуються дослідження