

ЦІЛЕСПЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ, ЩО МІСТЯТЬ ФРАГМЕНТ 3-(2-АЛКІЛІМІДАЗОЛІЛ)ПІРИМІДИНУ - ПЕРШИЙ ЕТАП ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ПРОТИГРИБКОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

*Завада О. О., Казмірчук В. В. *, Журавель І. О.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

***ДУ «ІМІ ім. І.І.Мечнікова», м. Харків**

Лікування та профілактика інфекційних захворювань сьогодні стали однією з найбільш важливих задач охорони здоров'я. Нині номенклатура засобів протигрибкової та протимікробної терапії вимагає постійного оновлення, що обумовлено, у першу чергу, появою та швидким розповсюдженням резистентних штамів мікроорганізмів. Цілком логічно, що препарати, які впливають на мікробну клітину на ринку фармацевтичної продукції займають сегмент, що змінюється найдинамічніше.

Актуальним питанням створення нових лікарських препаратів залишається забезпечення якості лікарського засобу (ЛЗ) протягом всього його життєвого циклу. Сучасна концепція, щодо вдосконалення забезпечення якості ЛЗ, передбачає виконання вимог встановлених для кожного етапу життєвого циклу ЛЗ від фармацевтичної розробки до здійснення фармаконагляду за препаратами, що перебувають в обігу.

Вихідними даними для фармацевтичної розробки є результати пошукових досліджень. Першим етапом фармацевтичної розробки, який визначає функціональні характеристики лікарського засобу є розробка стратегії пошуку нових активних фармацевтичних інгредієнтів(АФІ) з заданою біологічною активністю.

Ці міркування й визначили основну мету даної роботи, а також вибір об'єкту дослідження.

Метою нашої роботи було проведення цілеспрямованого синтезу нових сполук з протимікробною та протигрибковою активністю.

Відомо, що в арсеналі препаратів зазначеної дії, існують сполуки різної хімічної структури, одну з найважливіших груп складають похідні азолів, а саме імідазолів, тому об'єктами даного дослідження було обрано похідні хіназоліну, бензофуоро[3,2-d]піримідину та тієно[3,2-d]піримідину, що в третьому положенні гетероциклу містять фрагмент 2-алкілімідазолу.

Слід зазначити, що в останні роки дещо змінилась методологія пошуку АФІ: провідні світові фармацевтичні компанії дотримуються стратегії цілеспрямованого синтезу при створенні нових біологічно активних сполук, яка одержала назву драг-дизайн (drug design), або «раціональний дизайн ліків». Сучасний рівень розвитку комп'ютерних технологій сприяє бурхливому розвитку молекулярного моделювання та дозволяє застосовувати теоретичні методи *in silico* для оцінки фармацевтичного потенціалу нових сполук. Перевага такого підходу полягає в можливості здійснювати прогноз біологічної активності без попереднього синтезу молекул. Такий шлях досліджень є економічно вигідним та обґрунтованим.

Методи хемогеноміки передбачають комплексне дослідження фізіологічної дії сполук та зменшення ризику залишити не виявленими важливі види фармацевтичної активності, дозволяють здійснити оптимізацію «базової структури», провести віртуальний скринінг біологічної дії та дослідити механізм взаємодії ліганд-мішень.

Першим етапом сучасної технології пошуку нових АФІ в рамках представленої методології є розробка ефективних методик синтезу певних класів органічних сполук та створен-

ня віртуальних бібліотек, що включають максимальну кількість можливих похідних з різноманітними синтетично доступними замісниками.

Наступна стадія досліджень – аналіз та фільтрування представлених віртуальних бібліотек з використанням різноманітних тестових систем (PASS, ADMET, докінг тощо). Дизайн таких сфокусованих бібліотек здійснюється з урахуванням синтетичних можливостей лабораторії, може бути направлений на синтез речовин з прогнозованою активністю або з певними фізико-хімічними властивостями.

Одним з поширених підходів до модифікації БАР є поєднання в одній молекулі різних фармакофорів, зокрема гетероциклічних фрагментів, що може привести як до синергізму відомих ефектів, так і до прояву нових видів фармакологічної активності. Була сгенерована віртуальна бібліотека із трьох кластерів: 6,7-заміщені 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрокіназолін-4(1H)-они, 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-4(1H)-они, 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідро[1]бензофуоро[3,2-d]піримідин-4(1H)-они, загальною кількістю 6000 сполук.

Аналіз одержаного PASS-паketу ймовірної біологічної дії сполук, що представлені в комбінаторній бібліотеці показав, що вони мають значний фармакологічний потенціал. Віртуальний скринінг показав, що майже всі сполуки мають фунгіцидну та протимікробну активність. Використання даного підходу дозволило обрати для цілеспрямованого синтезу БАР, найбільш перспективні сполуки.

Наступним етапом наших досліджень був синтез обраних сполук – похідних хіназоліну, бензофуоро[3,2-d]піримідину та тієно[3,2-d]піримідину, що містять фрагмент 2-алкілімідазолу. Продовжуючи наукові дослідження, які проводяться на кафедрах Національного фармацевтичного університету протягом багатьох років, нами розглянута можливість використання 2-аміноалкілімідазолів в якості аміної компоненти в реакції гетероциклізації з о-ізотіоціанатоестерами. Для побудови анельованого піримідинового циклу нами обрані 3,4-заміщені похідні метилового естеру антранілової кислоти та його бензофуоро- та тієноаналоги: етиловий естер 3-аміно-1-бензофуран-2-карбонової кислоти та метиловий естер 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти.

Будову синтезованих сполук доведено за допомогою спектральних методів досліджень.

Експериментальне вивчення біологічної дії було здійснено для всіх синтезованих речовин, які за результатами віртуального скринінгу показали найкращі результати.

Протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* за методом дифузії в агар (лунками) розчинів сполук у ДМСО в концентрації 100 мкг/мл в об'ємі 0.3 мл. Для оцінки активності речовин використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653 з колекції ДУ «ІМІ ім. І.І. Мечнікова НАМНУ». Мікробне навантаження становило 10⁷ мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. Визначення проводили на 18–24 годинних культурах мікроорганізмів. Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона (Дагестанський НВО «Живильні середовища»).

Результати експерименту підтвердили теоретичні розрахунки і показали, що синтезовані сполуки проявляють протимікробну активність.

Таким чином, у ході виконаної роботи здійснено цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук, які перспективні як потенційні протигрибкові лікарські засоби, а саме похідних хіназоліну, бензофуоро[3,2-d]піримідину та тієно[3,2-d]піримідину, що містять фрагмент 2-алкілімідазолу.