

**СИНТЕЗ ТА ДОКІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ НООТРОПНОЇ ДІЇ
ПОХІДНИХ АМІДІВ 2-[3-(1-БЕНЗИЛ-5-ОКСО-ПІРРОЛІДИН-3-ІЛ)-5-
ТІОКСО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛ]ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ**

Семенець А.П., Сулейман М.М., Коваленко С.М., Георгіянц В.А., Перехода
Л.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
suleiman.nfau@outlook.com

Вступ. На сьогодні існує достатня кількість даних ефективності ноотропів рацетамової групи. Слід зауважити особливість категорії пацієнтів, які потребують «розумних» ліків. Це переважно люди похилого віку, тому головним параметром ефективності лікування є висока біодоступність, безпековий профіль і тривалість дії. Більшість рацетамових ноотропів не відповідають цим параметрам, тому пошук нового рацетамового ноотропа триває і досі. Відомо, що речовини даного класу приймають участь у диференціальних ефектах на підтипи глутаматних рецепторів, які здатні впливати на ацетилхолінові мішені, активації надходження кальцію до нейрональних клітин та впливати на інші нейротропні рецептори. Відсутність встановленого молекулярного механізму дії робить актуальним виявлення ноотропними засобами рецепторів та синаптичних процесів, за допомогою яких вони впливають на когнітивні функції. Виявлення таких закономірностей сприятиме оптимізації лікування когнітивних розладів, а також розробки нових високоефективних ноотропів.

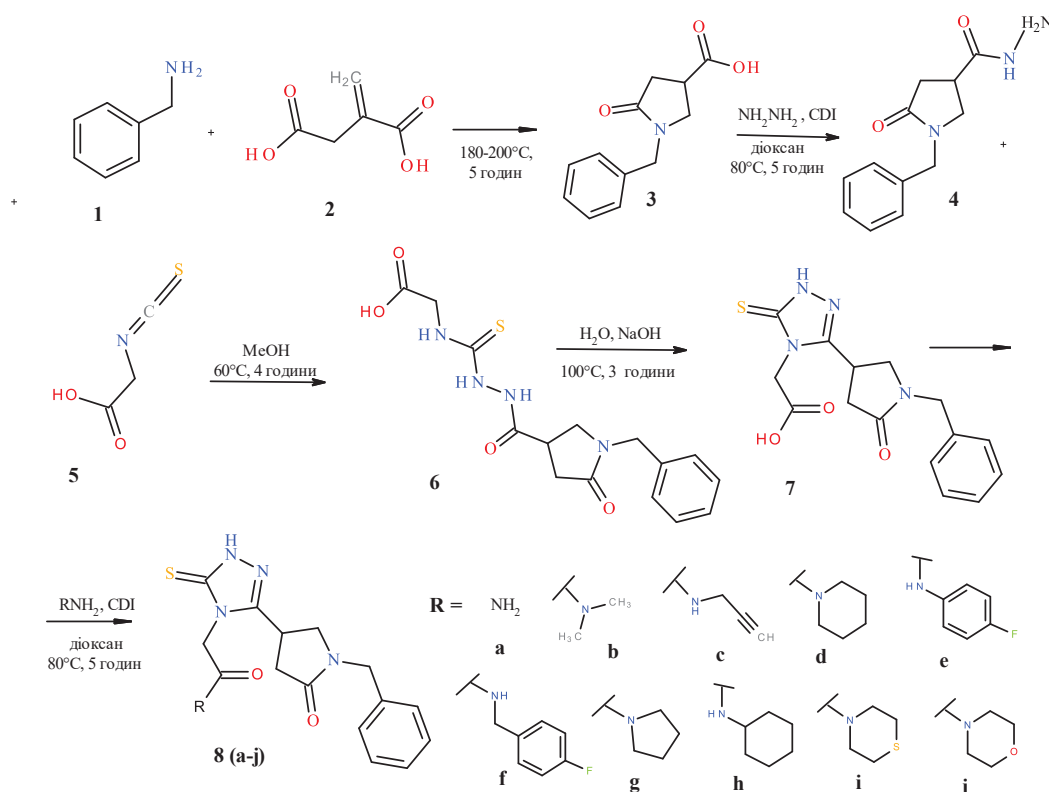
Мета. Одержання нових похідних амідів 2-[3-(1-бензил-5-оксо-пірролідін-3-іл)-5-тіоксо-1Н-1,2,4-тріазол-4-іл]оцтової кислоти та проведення молекулярного докінгу з метою прогнозування ноотропної активності для подальшої доцільності експериментального скринінгу.

Матеріали та методи. Температури плавлення визначали на приладі Кофлера. Спектри ¹H ЯМР записували на приладі Varian Mercury-VX-200. Для рецепторно-орієнтованої гнучкої стиковки використовувався програмний пакет Autodock 4.2.. Для докінгу використовували активні сайти ноотропних мішеней з Protein Data Bank рецептору N-метил-d-аспартату (PDB ID: 4TLM, 5IOV, 5UN1, 5UOW) та ацетилхолінових рецепторів (PDB ID: 5CXV, 6OIJ, 6PV7).

Результати та їх обговорення. Синтез цільових амідів 8 (a-j) відбувається шляхом амідування відповідними амінами 2-[3-(1-бензил-5-оксо-пірролідін-3-іл)-5-тіоксо-1Н-1,2,4-тріазол-4-іл]оцтової кислоти 7, одержання якої наведено на схемі. Структури та індивідуальності синтезованих сполук визначали температурами плавлення та проводили ¹H ЯМР спектроскопію.

На основі результатів докінгу була розрахована скорингова функція (Afinity DG від -6,0 до -9,0 ккал/моль), яка дозволяє оцінити стійкість комплексів, що утворюються між лігандами та відповідними рецепторами. Розраховані значення свідчать, що досліджувані аміди краще зв'язувались з рецепторами N-метил-d-аспартату, тому подальше вивчення аффінітету проводили відносно цієї мішені.

Схема



Аналіз геометричного розташування досліджуваних сполук показує, що утворенню стійких комплексів досліджуваних лігандів із залишками цільових амінокислот сприяють міжмолекулярні водневі зв'язки, донорно-акцепторні та електростатичні взаємодії. Візуалізація досліджень стикування сполуки лідера відносно перспективної мішені наведена на рис.

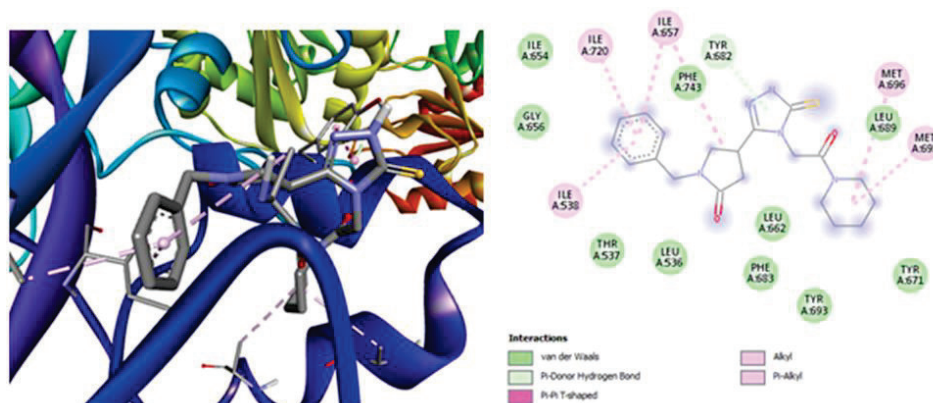


Рис. Візуалізація стикування сполуки-лідера **8d** з рецептором N-метил-d-аспартату (PDB ID: 4TLM)

Висновки. Синтезовані нові амідні 2-[3-(1-бензил-5-оксо-пірролідін-3-іл)-5-тіоксо-1H-1,2,4-тріазол-4-іл]оцтової кислоти. Докінгові дослідження показали, що досліджувані молекули проявляють аффінітет до ноотропних мішеней. Отримані дані можуть бути використані при плануванні експериментального скринінгу ноотропної активності.