

ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НООТРОПНОЇ ДІЇ В РЯДУ БЕНЗИЛЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ПІРОЛІДИН-2-ОНУ

Ліна Перехода¹, Маргарита Сулейман², Антон Семенець³

^{1,2,3}Національний фармацевтичний університет (Харків)
lina_perekhoda@nuph.edu.ua¹, suleiman.nfau@outlook.com²,
semenetsanton1996@gmail.com³

Аналіз хімічної структури, властивостей, переваг та недоліків відомих ноотропів показує, що в основі реалізації їх дії лежать різні механізми, а біологічні мішені, на які вони впливають, надзвичайно різноманітні, інколи ефект реалізується взаємодією з декількома мішенями.

На основі проведеного нами аналізу обґрунтована доцільність продовження пошуку нових препаратів ноотропної дії шляхом структурної модифікації базового скафолду 1-бензил-піролідін-2-ону. Одним із напрямків модифікації запропонований синтез структур споріднених до Небрацетаму, шляхом введення в його бензильний радикал замісників різної електронної природи. Проведена нами оптимізація методики одержання аналогів Небрацетаму з використанням альтернативного методу синтезу дала змогу скоротити кількість стадій синтезу та підвищити виходи цільових сполук.

Іншим шляхом модифікації з метою потенціювання бажаної ноотропної дії було поєднання 1-бензил-піролідін-2-ону з 3-тіо-1,2,4-тріазольним каркасом, насиченим арильними, алкільними та гетерильними замісниками.

Для всіх синтезованих речовин нами здійснено молекулярний докінг до ноотропних біомішеней з метою оптимізації подальшого експериментального скринінгу на лабораторних тваринах. Нами створений органайзер кристалографічних моделей рецептора N-метил-D-аспартату та ацетилхолінових рецепторів, проаналізовані та узагальнені всі ланки, які впливають на нейротрансмісію та обрані відповідні домени рецепторів для зв'язування їх сайтів з синтезованими речовинами. Опрацьований масив обчислених цифрових значень стиковки та проведений детальний аналіз геометричного розташування синтезованих сполук в алостеричних сайтах мішеней показав, що всі тестовані молекули, в тій чи іншій мірі, будуть сприяти прояву ноотропної активності саме через механізми холінергічної нейротрансмісії. За результатами молекулярного докінгу запропонована скополамін-індукована амнезія як модель експериментального фармакологічного скринінгу. На цій моделі доведена перспективність модифікації 1-бензил-піролідін-2-ону шляхом поєднання з 3-тіо-1,2,4-тріазольним каркасом. Сполуки одержані шляхом цієї модифікації показали помірну і високу здатність зменшувати когнітивну дисфункцію шляхом покращення пам'яті у тесті умовного рефлексу пасивного уникнення. За результатами експериментального скринінгу знайдені речовини, які мають антиамнестичну активність на рівні референс препарату Пірацетаму або перевищують цей показник.

Загально відомо, що метою цілеспрямованого синтезу є не тільки одержання сполук з високою біологічною активністю, не менш важливою проблемою є пошук сполук з оптимальними фармакокінетичними параметрами їх біотрансформації в організмі людини. Використання комп'ютерного прогнозування пропонує ефективний з точки зору витрат і затрат часу підхід для мінімізації ризиків, пов'язаних з вірогідним поганим фармакокінетичним профілем нових сполук.

Проведена *in silico* оцінка потенційної токсичності перспективних сполук показала, що синтезовані сполуки вірогідно будуть проявляти антиамнестичну дію в дозах, які становлять приблизно 1/10 розрахованого значення LD50, що є прийнятним. Для подальших поглиблених досліджень рекомендовано 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфанілден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідін-2-он, що має виразну ноотропну (антиамнестичну) активність, яка перевищує показники референс препарату Пірацетаму більше ніж у 2 рази та має сприятливі розраховані *in silico* ADMET- властивості.