MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Науково-практична конференція
з міжнародною участю
«CURRENT TRENDS IN PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND STANDARDIZATION OF MEDICINES»
25 - 26 травня 2021 року
ТНМУ імені І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

Materials
of scientific and practical conference
with international participation

"Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines"

May 25-26, 2021

Ternopil 2021

УДК 615.011:5+615.2/3.07

Редакційна колегія: проф. Кліщ І.М., проф. Логойда Л.С., доц. Михалків М.М., доц. Зарівна Н.О., ст. викл. Криськів Л.С.

«Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 73 с.

Усі матеріали збірника подаються в авторській редакції. Відповідальність за представлені результати досліджень несуть автори тез.

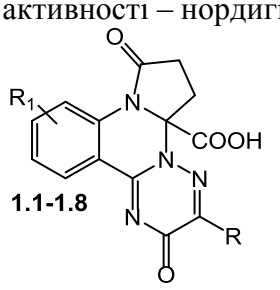
© ТНМУ, 2021

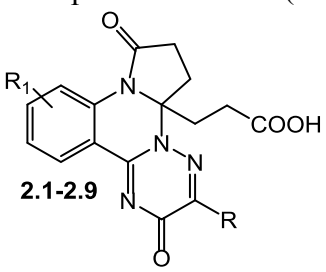
ЗАМІЩЕНІ ПІРОЛО[1,2-*A*]|1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-*C*]ХІНАЗОЛІН-5*A*(6*H*)-КАРБОНОВІ (-ПРОПАНОВІ) КИСЛОТИ – ПЕРСПЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЛІПООКСИГЕНАЗИ

Ставицький В.В., Носуленко І.С., Воскобойник О.Ю., Коваленко С.І.
Запорізький державний медичний університет, Україна

Ейкозаноїди, група біологічно активних речовин (БАР), які утворюються в результаті метаболізму арахідонової кислоти і мають важливе фізіологічне значення. Утворення ейкозаноїдів проходить за ліпооксигеназним та циклооксигеназним шляхами. Серед ліпооксигеназ (ЛОГ) найбільш відомі шість ізоформ, які відіграють важливу роль в розвитку різних патологічних процесів, в тому числі і запалення. Отже, здатність БАР до інгібування ЛОГ є однією з бажаних характеристик при пошуку нових інноваційних протизапальних препаратів, а схожість процесів інгібування соєвої ЛОГ та людської ЛОГ вже багато років використовується під час їх скринінгу. Проведеними нами попередніми дослідженнями на протизапальну активність виявлено ряд перспективних сполук [1, 2], які на моделі карагенінового та формалінового набряку перевищують референс-препарат «Диклофенак», а прогностичні значення афінності та візуалізація розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішеней (соєвої ЛОГ-1 (3PZW)) стали теоретичною платформою для вивчення ймовірного механізму їх дії, а саме інгібування ЛОГ та зв'язування 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразил радикалу (ДФПГ) методами *in vitro*.

Для дослідження ліпооксигеназної та антирадикальної активностей було відібрано ряд заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонових (пропанових) кислот (рис. 1), а дослідження їх здатності зв'язувати ДФПГ та інгібувати соєву ЛОГ-1 типу 1b проведено методами *in vitro* з використанням відомих методів [3, 4]. В якості референс-сполук використані: для визначення антирадикальної активності – кислота аскорбінова (ASACID), ліпооксигеназної активності – нордигідрогваяретова кислота (NDGA).





1.1 R = Me, R_1 = H; **1.2** R = Ph, R_1 = H; **1.3** R = Ph, R_1 = 11-F;
1.4 R = Ph, R_1 = 11,12-F_2; **1.5** R = 4-tert-BuC_6H_4, R_1=H; ,
1.6 R = 4-FC_6H_4, R_1 = 11-F; **1.7** R = 4-MeOC_6H_4, R_1 = 12-Br;
1.8 R = thienyl-2, R_1 = H;
2.1 R = Me, R_1=H; **2.2** R = Ph, R_1 = H; **2.3** R = Ph, R_1 = F;
2.4 R = Ph, R_1 = 12-F; **2.5** R = Ph, R_1 = 11,12-F_2;
2.6 R = 4-FC_6H_4, R_1 = H; **2.7** R = 4-FC_6H_4, R_1 = 11-F;
2.8 R = 4-FC_6H_4, R_1 = 12-F; **2.9** R = 4-FC_6H_4, R_1 = 11,12-F_2

Рис. 1 Принципіальна будова заміщених 3-R-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонових (**1**) та пропанових (**2**) кислот

Результати досліджень здатності сполук **1** та **2** зв'язувати ДФПГ та інгібувати соєву ЛОГ-1 типу 1b представлені на рис. 2. Встановлено, що 3-R-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-карбонові кислоти **1.1-1.8** як зв'язують ДФПГ на 11.02-91.94% у концентрації 10^{-3} М, так і інгібують соєву ЛОГ на 11.02-91.84%. Важливим, для прояву високої антирадикальної та ЛОГ-інігібуючої активності є наявність у положенні 3 гетероциклу фенільного (**1.2-1.4**), 4-флуорофенільного (**1.6**) або тієнільного (**1.8**) фрагментів. Додатковим фактором, що сприяє прояву високого рівня активностей, що досліджуються є наявність атомів Флуору у положеннях 11 (**1.3**, **1.6**) та 11,12 (**1.4**).

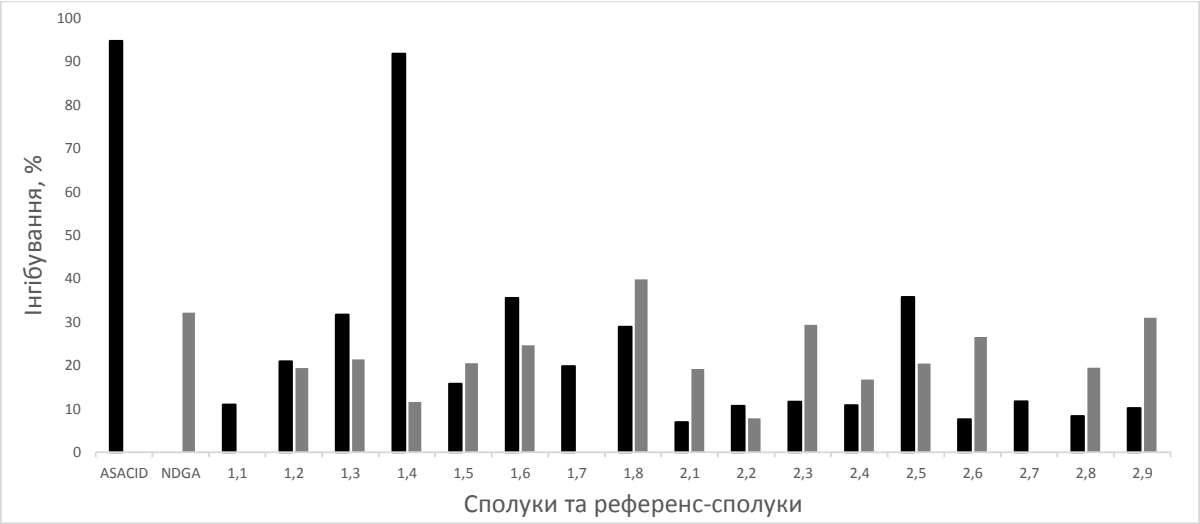


Рис. 2 Здатність зв'язувати ДФПГ (чорна лінія) та ЛОГ- (сіра лінія) інгібуюча активність сполук **1.1-1.8**, **2.1-2.9**

Введення між положенням 5*a* піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінової системи та карбоксильною групою (**1**) етиленового «спейсерного» фрагменту (**2**) привело до незначної втрати антирадикальної, проте посилення ЛОГ-інігібуючої дії. Так, 3-(3-R-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанові кислоти (**2**) зв'язують ДФПГ на 6.94-35.76%, а ЛОГ – на 7.83-31.02%. Більш висока АРА та ЛОГ-інігібуюча дія, як і у попередніх випадках, характерна для сполук з фенільним (**2.3-2.5**) або *4*-флуорофенільним (**2.6, 2.8, 2.9**) фрагментами у положенні 3 гетероциклу. Додаткове введення атомів Флуору у положення 11 (**2.3**, **2.4**) та 11,12 (**2.5**, **2.9**) також приводить до посилення типів дії, що досліджуються.

Отже, проведені дослідження показали, що заміщені піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонові (-пропанові) кислоти проявляють як ЛОГ-інігібуючу, так ДФПГ-зв'язуючу активність, яка визначається наявністю ряду «критичних» фармакофорних фрагментів у молекулі, а саме арильними фрагментами у положенні 3 та атомами Флуору у положеннях 11, 12 гетероциклу. Зазначене вказує на те, що здатність зв'язувати вільні радикали та інгібувати ліпоксигеназу є важливим у пригніченні запальної реакції і може розглядатись як один із механізмів протизапальної активності.

Література

1. Substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)[*c*]quinazoline-4*a*(5*a*)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity**.** V. Stavytskyi, O. Voskoboinik, M. Kazunin, I. Nosulenko, S. Shishkina, S. Kovalenko. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, **2020**, 1, 61-70.

2. Заміщені 7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас низькотоксичних протизапальних агентів. / В. В. Ставицький, О. Ю. Воскобойник, І. С. Носуленко, О. О. Клімова, О. А. Бражко, С. І. Коваленко // *Фармацевтичний часопис*, **2019**, 3, 5-12.

3. Kedare S. B.; Singh R. P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. J. Food Sci. Technol. 2011, 48, 412-422.