

# ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМОДІЇ ПОХІДНИХ (4-ОКСО-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО[1]БЕНЗОТІЄНО[2,3- d]ПІРИМІДИН-3(4H)-ІЛ)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ З ЦОГ-2

ВАСИЛЬЧЕНКО В.С., ВЛАСОВ С.В., ГЕОРГІЯНЦ В.А., БОРИСОВ О.В.

1 Національний фармацевтичний університет, Харків

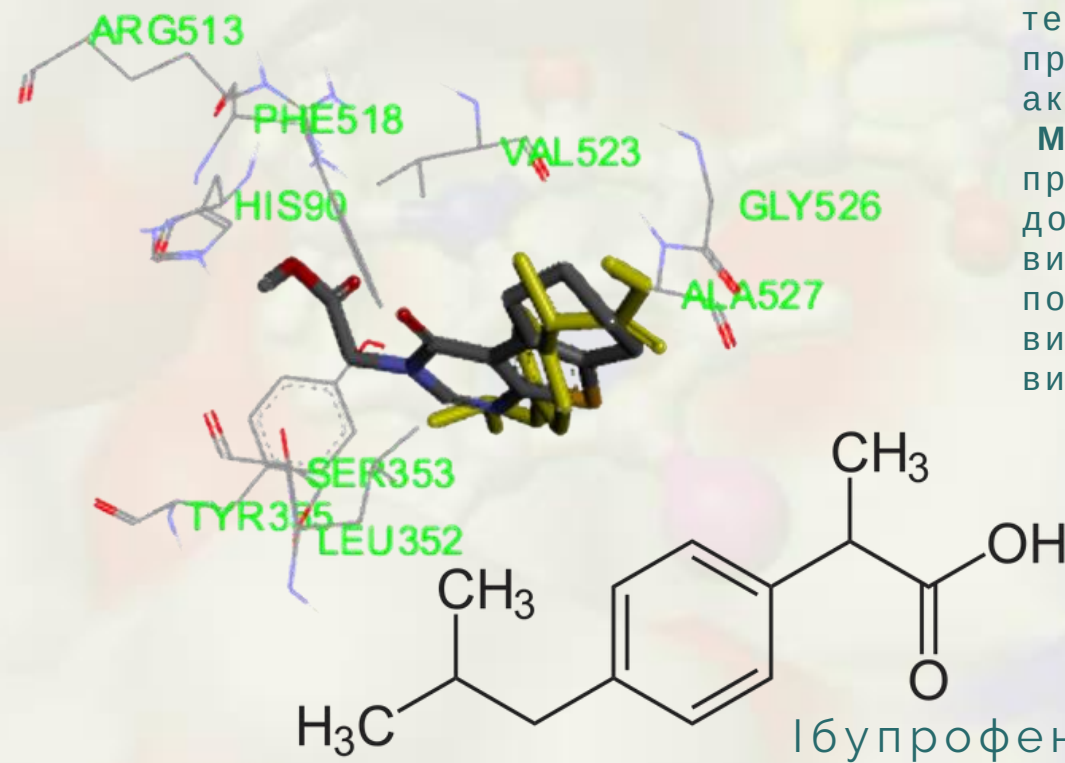
2 Інститут органічної хімії, НАН України, Київ

e-mail 2024pharmchem.vlasov@gmail.com

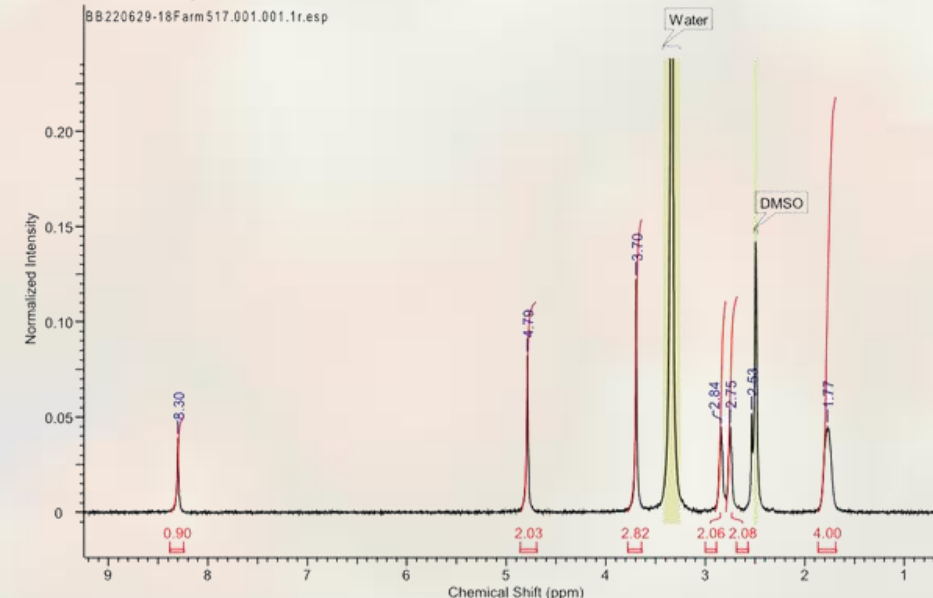
Вступ. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) — це препарати класу, схвалені FDA для використання як жарознижуючі, протизапальні та знеболюючі засоби. Ці ефекти роблять НПЗЗ корисними для лікування болю в м'язах, дисменореї, артриту, лихоманки, подагри, мігрені, а також використовуються як засоби, що зберігають опіюди, у деяких випадках гострої травми. НПЗЗ зазвичай поділяють на групи за хімічною структурою та селективністю: ацетильовані саліцилати (аспірин), неацетильовані саліцилати (дифлунізал), пропіонові кислоти (ібупрофен), енолові кислоти (мелоксикам) антранілові кислоти (меклофенамат, мефенамінова кислота), нафтилаланін (набуметон) і селективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб).

Запальні процеси супроводжують більшість захворювань, тому корекція запальних станів є актуальною. Для терапії запалення можуть використовуватися препарати стероїдної групи, як класичні. Доступними на ринку є також інноваційні інгібітори JAC-кіназ, що використовують для лікування хронічних запальних системних процесів. В той же час за показниками ефективності та – безпечності важливу роль багато десятиріч відіграють НПЗЗ, у механізмі дії яких важливу роль відіграє взаємодія із активним сайтом ЦОГ-2.

Прогнозована модель зв'язування, отримана в результаті імітаційного аналізу ібупрофену та кислоти



ЯМР-спектр (4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)оцтової кислоти



**Мета дослідження.** З метою раціоналізації підходу до пошуку нових протизапальних засобів в ряду амідів (4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)оцтової кислоти нами було проведено докінгове дослідження ряду амідів у порівнянні із самою кислотою у активний сайт ЦОГ-2 (референс препарат Ібупрофен, редокінг).

**Матеріали та методи.** Структури сполук були намальовані за допомогою програми ACD/ChemSketch (безкоштовна) та збережені у форматі .pdb за допомогою Discovery Studio Visualizer 2021. Програма AutoDockTools-1.5.7 використовувалася для перетворення файлів .pdb у .pdbqt, число активних поворотних облігації були встановлені за замовчуванням. AutoDock Vina використовувалб для розрахунку молекулярного докінгу. Для візуалізації використовували Discovery Studio 2021.

**Результати та обговорення.** НПЗЗ, до яких належать Диклофенак, Ібупрофен, Аспірин, Німесил, блокують фермент циклооксигеназу, що бере участь в утворенні простагландинів, які спричиняють запалення і біль. За результатами докінгових досліджень встановлено, що сама кислота та її первинний амід мають найкращі параметри зв'язування та за довжиною молекули близькі до референс-ліганду Ібупрофену. Високу афінність також має метиловий естер кислоти та частково розміщується у активному сайті параметоксибензиламід. Цікаво, що незаміщений бензиламід та усі феноламіди в ході докінгових досліджень не показали себе ефективними лігандами ЦОГ-2.

**Висновки.** Встановлено, що (4-оксо-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)оцтова кислота, її амід та метиловий естер є перспективними НПЗЗ із можливістю інгібування ЦОГ-2.