

DOI: 10.15643/mmcct-2023-25

Оптимизация структуры новых сульфанилазолов путем виртуального скрининга в качестве селективных ингибиторов циклооксигеназы-2

В. Р. Хайруллина^{1*}, Н. С. Ахмадиев², В. Р. Ахметова²

¹Уфимский университет науки и технологий

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

²Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, пр. Октября, 141.

*Email: veronika1979@yandex.ru

Проведена оптимизация структуры новых сульфанилазолов в качестве селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 путем виртуального скрининга с привлечением массива программного пакета AutoDock.

Ключевые слова: азолы, молекулярный докинг, правило Липинского, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, AutoDock.

На сегодняшний день важнейшей задачей для фарминдустрии является оптимизация структур новых веществ-кандидатов в лекарственные препараты. Это направление в медицинской химии получило название «драг-дизайн» (*drug* – лекарственный препарат, *design* – проектирование, конструирование). Концепция драг-дизайна основывается на конструировании молекул, которые комплементарны (способны связываться) с биологическими рецепторами или мишенями, вызывая, таким образом, терапевтический эффект [1]. В качестве мишеней могут выступать рецепторы и ферменты биорегуляторных систем. При реализации драг-дизайна для рационального конструирования молекулярной структуры соединений с биологической активностью, важную роль играет методология молекулярного докинга, которая позволяет на первоначальном этапе ранжировать молекулы по их фармакологической активности с учетом их структурных особенностей. Кроме того, формальным «фильтром» перспективности соединения в качестве лекарства может служить условие подобия лекарству (*drug-likeness*), заключающееся в соблюдении правила пяти

Липинского (RO5) [2]. Этот подход находит все большее отражение в исследованиях, ввиду возможности выхода на “идеальную” молекулу. Исследования в рамках концепции драг-дизайна даёт возможность разработать новые эффективные препараты в терапии социально значимых заболеваний, в том числе представляющих опасность для окружающих.

В настоящей работе рассмотрены сульфанилазолы как селективные противовоспалительные агенты, ингибирующие фермент циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Сульфанилазолы общая группа практически важных гетероциклических систем, которые находят широкое внедрение в самые различные области человеческой деятельности, в том числе в медицинскую химию в качестве потенциальных лекарственных агентов [3]. При этом, наиболее этот класс соединений представлен в качестве пиразольных структурных единиц в группе нестероидных противовоспалительных препаратов [4]. Однако из-за наличия ряда побочных эффектов, возникающих при приеме внутрь известных препаратов, актуальна разработка новых противовоспалительных соединений, не имеющих эти выраженные побочные реакции.

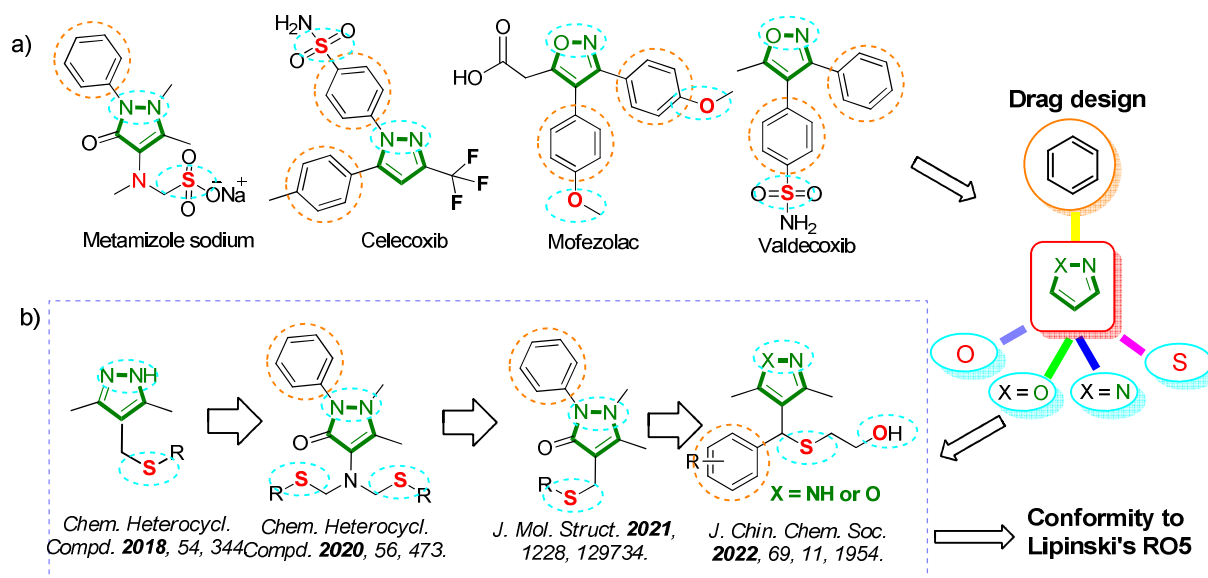


Рис. 1. (а) Структурное разнообразие фармакологически активных пиразолов и изоксазолов; (б) структурные ядра пиразолонов и азолов в виде аминсульфанил-, сульфанил- и гидроксисульфанилзамещенных производных.

На основе проведенного структурного анализа известных селективных ингибиторов ЦОГ-1 (Мофезолак) и ЦОГ-2 (Метамизол натрия, Целекоксиб, Валдекоксиб), представленных на рисунке 1 (верхний ряд) был разработан комбинаторный ряд

сульфанилазолов путем изостерической или биоизостерической функционализации пиразольного ядра фармакофорными заместителями (рис.1, нижний ряд). Молекулярное конструирование предполагает наличие таких структурных единиц, как пиразолон, пиразол или изоксазол, фенильные кольца, а также фрагменты с атомами серы и кислорода (рис.1, правая сторона).

В этой связи была разработана стратегия синтеза целевых молекул и получены структуры с ядрами пиразолонов с аминсульфанил- [6], сульфанилзаместителями [7], а также пиразолов и изоксазолов с метилсульфанил- [5] и гидроксисульфанильными заместителями [8]. При разработке селективных ингибиторов ЦОГ-1 или ЦОГ-2 для сульфанилазолов мы осуществили компьютерное моделирование и анализ структурных моделей по правилу Липински, согласно которому большинство полученных сульфанилпроизводных азолов соответствовали данным критериям [6].

Методом молекулярного докинга установлено, что *N,N'*-бис(сульфанилметил)замещенные amino-пиразолонны могут быть потенциально селективными ингибиторами ЦОГ-2 конкурентного типа. Лидерами среди них (так как характеризуются наибольшей аффинностью) являются молекулы, содержащие биссульфанильные фрагменты с циклогексильными, *n*-фтор- и *n*-гидроксифенильными заместителями [6].

Молекулярный докинг показал, что 4-сульфанилметилзамещенные пиразолонны также являются потенциальными конкурентными ингибиторами ЦОГ-2, причем лидирующим соединением является молекула, содержащая нафтильный заместитель у атома серы [7].

Для серии синтезированных гидроксисульфанилпроизводных 1,3-дикетоннов и азолов методом молекулярного докинга установлено, что молекулы позиционируются в сайтах изоформ ЦОГ аналогично целекоксибу и потенциально могут обладать противовоспалительным эффектом. Стереоиomerия лигандов не оказывает влияние на избирательность связывания данных соединений в отношении каждой из изоформ ЦОГ. При этом лидерами согласно энергии связывания с активным центром ЦОГ-2, являются молекула, содержащая в своей структуре пиразольный цикл с метинил-1,3-бензодиоксоильным фрагментом в С-4 положении кольца и молекула гидроксисульфанил-изоксазола с 4-метинил-*para*-фторфенильным заместителем [8].

Таким образом, на основании сравнительного анализа аффинности 35-ти моделируемых соединений можно констатировать, что большинство исследованных молекул могут действовать *in vivo* как ингибиторы изоформ ЦОГ. Они сравнимы по

силе связывания с такими активными веществами известных нестероидных противовоспалительных препаратов, как целекоксиб и диклофенак, а также арахидоновая кислота, являющаяся природным субстратом изоформ ЦОГ. Исследования показали, что при оптимизации молекул важны *пара*-фторфенильный- или метинил-*пара*-фторфенильный заместители у атома серы, способствующие селективному связыванию в сайтах ЦОГ-2. Причем шесть азоловых соединений с такими функциями, как S, N, O, Ph-F, Ph-OH и Nh, являются перспективными для дальнейшей изучения противовоспалительной активности *in vitro*.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2022-0074 и FMRS-2022-0079 (2022–2024)).

Литература

1. Чугунов А. Драг-дизайн: как в современном мире создаются новые лекарства. *Биомолекула*. Режим доступа <https://biomolecula.ru>. 06.12.2022 г.
2. Lipinski C. A. // *Drug Discovery Today: Technologies*. **2004**. 1. 4. P. 337.
3. Akhmetova V. R., Akhmadiev N.S., Ibragimov A.G. (2022). Sulfur-Containing Pyrazoles, Pyrazolines and Indazoles. P. 275–312. In: Ameta K.L., Kant R., Penoni A., Maspero A., Scapinello L. (eds) *N-Heterocycles. Synthesis and Biological Evaluation*. Springer, Singapore. Online ISBN 978-981-19-0832-3.
4. Mantzanidou M., Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D. // *Molecules*. **2021**. 26. P. 3439.
5. Akhmadiev N. S., Akhmetova V. R., Boiko T. F., Ibragimov A. G. // *Chem. Heterocycl. Comp.* **2018**. №3(54). P. 344.
6. Akhmadiev N. S., Mescheryakova E. S., Khairullina V. R., Akhmetova V. R., Ibragimov A. G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**. V. 56. P. 473.
7. Akhmadiev N. S., Mescheryakova E. S., Khairullina V. R., Akhmetova V. R., Khalilov L. M., Ibragimov A. G. // *J. Molecular Structure*. **2021**. V. 1228. P. 129734.
8. Akhmadiev N., Mescheryakova E., Khayrullina V., Khalilov L., Akhmetova V. // *J. Chin. Chem. Soc.* **2022**. V. 69, №11, P. 1954.