



In silico прогноз фармакологічного потенціалу нових 7-алкіл-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину

Л. М. Мосула¹, В. С. Мосула², Д. Б. Коробко³

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Створення нових лікоподібних молекул на основі 7-R-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину є перспективним з огляду на відому фармакологічну дію теофіліну та функціональних похідних гідразину. *In silico* методи дають змогу раціонально підійти до синтезу та зменшити кількість хімічних сполук на етапі віртуального скринінгу внаслідок відкидання потенційно не ефективних молекул.

Мета роботи – віртуальний дизайн і прогностичне оцінювання фармакологічної активності нових 7-алкіл-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину методами *in silico*.

Матеріали і методи. Для *in silico* прогнозування фармакологічного потенціалу ряду нових 7-алкіл-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину використали онлайн-сервіси. Як модельні сполуки обрали 12 похідних 5-(2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразино)-5-фенілпентанової кислоти з лінійними і розгалуженими алкільними замісниками у 7 положенні базового гетероциклу: метил-, етил-, n-пропіл-, n-бутил-, i-бутил-, n-аміл-, i-аміл-, n-гексил-, n-гептил-, n-октил-, n-ноніл-, n-децил-. Використання програми вільного доступу SwissADME дало змогу розрахувати фізико-хімічні показники та визначити параметри лікоподібності молекул, а іншої інтернет-платформи – спрогнозувати спектр біологічної активності цільових сполук.

Результати. Здійснили *in silico* аналіз фармакологічного потенціалу модельних сполук. Для всіх похідних ряду прогнозовано три біологічні дії (периферична судинорозширювальна, стимуляція функції нирок та інгібіторна щодо ліпопротеїнази) з високими показниками Ра. Здійснено оцінювання ADME-параметрів молекул, визначено їхню потенційну лікоподібність.

Висновки. Встановлено, що видовження алкільного замісника у 7 положенні базового гетероциклу має призводити до погіршення ADME-параметрів молекул, потенційно знижувати їхню пероральну біодоступність, але не має радикально впливати на профіль біологічної активності. Перорально біодоступними, згідно з прогнозами, мають бути сполуки 1–3 і 5. Вони мають характеризуватися широким спектром біологічної активності з найбільшою ймовірністю виявлення судинорозширювальної дії на периферичні судини. У перспективі доцільно здійснити цілеспрямований синтез сполук-хітів і ґрунтовні *in vitro*, *in vivo* дослідження, а для сполук із порушеними фізико-хімічними критеріями – структурну оптимізацію молекул для пошуку сполуки-лідера.

Ключові слова: 7,8-дизаміщені похідні теофіліну, *in silico* скринінг, SwissADME, біологічний потенціал.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 244-252

In silico prediction of the pharmacological potential of new 7-alkyl-8-hydrazine derivatives of 1,3-dimethylxanthine

L. M. Mosula, V. S. Mosula, D. B. Korobko

The development of new drug-like molecules based on 7-R-8-hydrazine derivatives of 1,3-dimethylxanthine is promising in view of the known pharmacological effect of theophylline and functional hydrazine derivatives. *In silico* methods make it possible to rationalize the synthesis and reduce the number of chemical compounds at the stage of virtual screening by eliminating potentially ineffective molecules.

The aim of the work was to carry out a virtual design and predictive evaluation of pharmacological activity of new 7-alkyl-8-hydrazine derivatives of 1,3-dimethylxanthine by *in silico* methods.

Materials and methods. To perform *in silico* prediction of the pharmacological potential of several new 7-alkyl-8-hydrazine derivatives of 1,3-dimethylxanthine, we used the *online* services. As 12 model compounds, we chose 12 derivatives of 5-(2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)hydrazine)-5-phenylpentanoic acid with linear and branched alkyl substituents at the 7th position of the basic heterocycle: methyl-, ethyl-, n-propyl-, n-butyl-, i-butyl-, n-amyl-, i-amyl-, n-hexyl-, n-heptyl-, n-octyl-, n-nonyl-, n-decyl-. The use of the freely available web tool SwissADME made it possible to calculate physicochemical parameters and to determine the drug-likeness properties of molecules. And other Internet platforms allowed to predict the spectrum of biological activity of the target compounds.

ARTICLE INFO

UDC 615.015:615.31: 547.857.4]:004.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.308118

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):244-252

Keywords: 7,8-disubstituted theophyllines, in silico screening, SwissADME, pharmacological phenomena.

*E-mail: mosula@tdmu.edu.ua

Received: 25.07.2024 // Revised: 20.08.2024 // Accepted: 28.08.2024

Results. *In silico* analysis of the pharmacological potential of model compounds was performed. Three biological actions (peripheral vasodilator, kidney function stimulant, lipoprotein lipase inhibitor) with high Pa values are predicted for all derivatives of the series. The ADME parameters of the molecules were evaluated and their potential drug-like properties were determined.

Conclusions. It was established that the extension of the alkyl substituent at the 7th position of the basic heterocycle should lead to a deterioration of the ADME parameters of the molecules, potentially reduce their oral bioavailability, but should not radically affect their biological activity profile. Compounds 1–3 and 5 are predicted to be orally bioavailable. They should be characterized by a wide spectrum of biological activity with the highest probability of vasodilator effect on peripheral vessels. In the future, it is advisable to carry out targeted synthesis of hit compounds and thorough *in vitro*, *in vivo* studies, and for compounds with violated physicochemical criteria – structural optimization of molecules in order to find a lead compound.

Keywords: 7,8-disubstituted theophyllines, *in silico* screening, SwissADME, pharmacological phenomena.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):244-252

Уже багато десятиліть похідні 1*H*-пурину привертають увагу дослідників завдяки своїй біологічній активності (антиоксидантна, діуретична, анальгезуюча та протизапальна дії) [1]. Значного фармакологічного застосування ці сполуки набули завдяки поширенню у природі [2]. Відомими з фармакологічного погляду похідними 1*H*-пурину є різнозаміщені ксантини [3]. Більшість природних похідних ксантину (3,7-дигідропурин-2,6-діону), як-от кофеїн, теобромін, теофілін, є біологічно активними речовинами, на основі яких синтезовано сполуки з антиоксидантною, протипухлинною, психотропною, протидіабетичною та іншими видами фармакологічної дії [4,5]. Різнобічна біологічна активність похідних ксантину зумовлена широкими можливостями хімічної модифікації ксантинового скафолду [6,7,8]. Науковий інтерес привертають окремі 7-*R*-8-гідразинпохідні 1,3-диметилксантину як основні структури для різних хімічних перетворень [9].

На початкових етапах створення ліків все актуальнішим стає використання методів віртуального синтезу й оцінювання фармакологічної активності *in silico*. Ці методи дають змогу швидко й ефективно прогнозувати властивості нових молекул, відкидати неефективні та обирати перспективні сполуки, не витрачаючи на це кошти.

Мета роботи

Віртуальний дизайн і прогностичне оцінювання фармакологічної активності нових 7-алкіл-8-гідразинпохідних 1,3-диметилксантину методами *in silico*.

Матеріали і методи дослідження

Виходячи з активного для заміщення N7-положення у структурі 8-гідразинпохідних 1,3-диметилксантину, здійснили віртуальне моделювання структури 5-(2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанової кислоти шляхом введення лінійних і розгалужених алкільних радикалів (метил-, етил-, *n*-пропіл-, *n*-бутил-, *i*-бутил-, *n*-аміл-, *i*-аміл-, *n*-гексил-, *n*-гептил-, *n*-октил-, *n*-ноніл-, *n*-децил-) у 7 положенні базового гетероциклу (рис. 1).

Для прогнозування біологічної активності модельних сполук, а також їхніх фізико-хімічних, фармакокінетичних властивостей застосовано *in silico* методи.

Предиктивне визначення ADME-профілю тестованих молекул успішно реалізовано за допомогою веб-сервера SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) [10]. За допомогою відповідної інтернет-платформи спрогнозовано види біологічної активності модельних сполук та визначено кількісні характеристики ймовірності: Pa (бути активною молекулою) та Pi (бути неактивною).

Результати

Згідно з визначеними прогнозами, 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанові кислоти (сполуки 1–12) потенційно мають широкий спектр біологічної дії. Ймовірно, основною фармакологічною дією сполук цього ряду є судинорозширювальна, особливо на периферичні судини. З високою ймовірністю ці похідні можуть стимулювати функції нирок, а також інгібувати ліпопротеїніпазу (рис. 2).

Встановлення потенційної лікоподібності молекул, визначення їхньої пероральної доступності та придатності для медичної хімії здійснено на інтернет-платформі SwissADME (<http://www.swissadme.ch>). Радарні графіки молекул дають швидку оцінку пероральної біодоступності та перше уявлення про лікоподібність сполуки. На рис. 3 наведено радарні графіки сполук 1–3 і 5 із прогнозованою беззаперечною пероральною біодоступністю.

Отже, за радарними біодоступності, фізико-хімічний діапазон на кожній осі (ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, насиченість, гнучкість) не виходить за межі рожевої області. На підставі цього зробили висновок, що сполуки мають оптимальні властивості. Вихід графіків молекул інших похідних ряду (сполуки 4, 6–12) за межі рожевої області на осі FLEX зумовлений порушенням фізико-хімічного діапазону дескриптора кількості обертових зв'язків (N-RB >9). Сполуки 4 і 7 мають шанси стати перорально біодоступними, оскільки N-RB у них становить 10; згідно з правилами лікоподібності за Veber, це є прийнятним. Пероральну біодоступність інших молекул (сполуки 6, 8–12) обмежує порушення критерію N-RB, що спричиняє гнучкість молекул.

Крім N-RB, здійснили розрахунок інших молекулярних дескрипторів, що прямо залежать від хімічної будови молекули. Фізико-хімічні показники: молекулярну масу (MW), кількість важких атомів (N-NA), кількість арома-

1

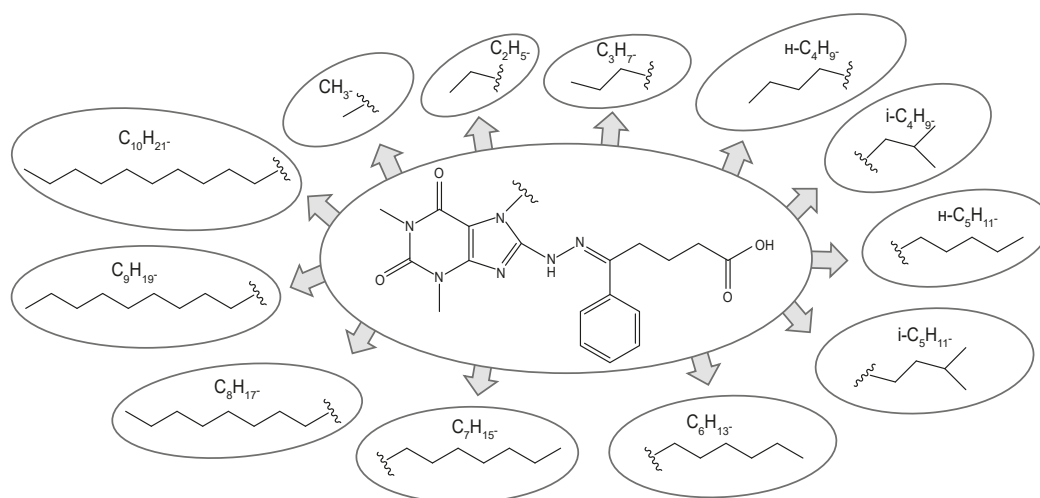


Рис. 1. Віртуальний дизайн 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот.

2

Pa-100, %

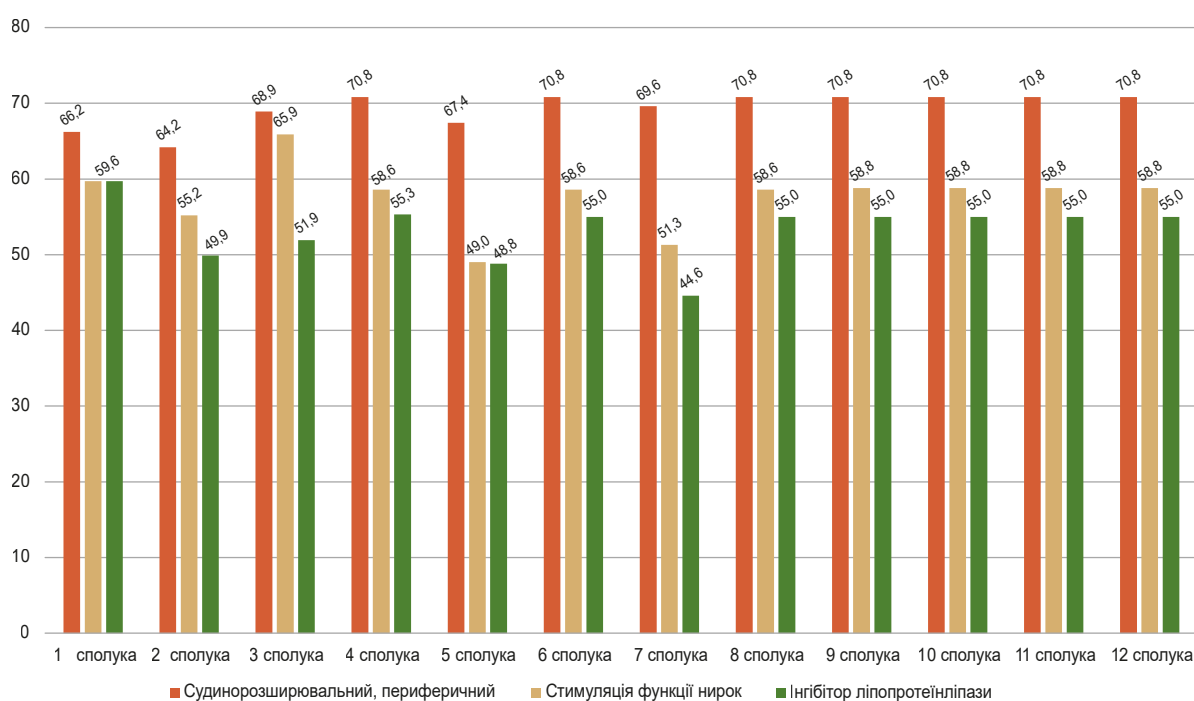


Рис. 2. Види біологічної дії, що мають найбільшу імовірність виявлення, у сполук 1–12 (Pa-100 %).

тичних важких атомів (N-АНА), частку Карбону в sp^3 гібридації (F-Csp³), кількість акцепторів (N-НВА) та донорів водневих зв'язків (N-НВД), молярну рефракцію (MR) і топологічну площу полярної поверхні молекули (TPSA), а також коефіцієнти ліпофільності ($\text{Log } P_{o/w}$) і розчинності у воді ($\text{Log } S$) наведено у таблиці 1.

Більшість модельних сполук характеризуються прийнятними фізико-хімічними показниками. Порушення фізико-хімічних діапазонів деяких дескрипторів (MW, N-RB, MR) визначили у сполук ряду з видовженням алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу. Зі

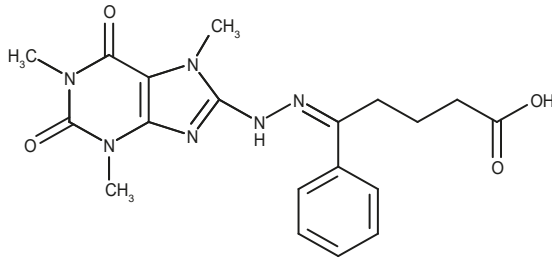
збільшенням MW спостерігали зростання N-RB, що зумовлює збільшення гнучкості молекул і впливає на їхню біодоступність і проникнення крізь біологічні мембрани. Зростання значення MR у сполук ряду також призводить до ускладнення проникності крізь мембрани клітин.

Не менш важливими дескрипторами, що визначають пероральну доступність ліків, є ліпофільність ($\text{Log } P_{o/w}$) і розчинність у воді ($\text{Log } S$).

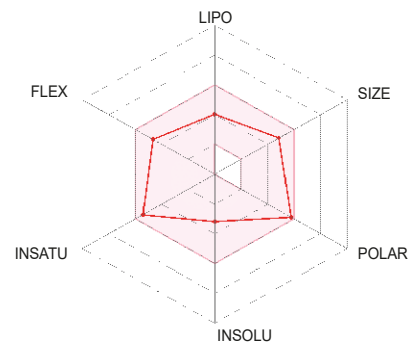
Ліпофільність модельних сполук визначали п'ятьма методами (ILOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT). Згідно з розрахованими показниками $\text{Log } P_{o/w}$, а також

3

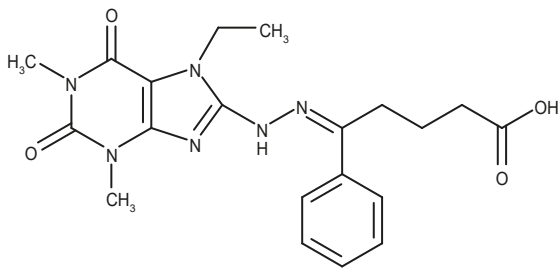
Сполука 1



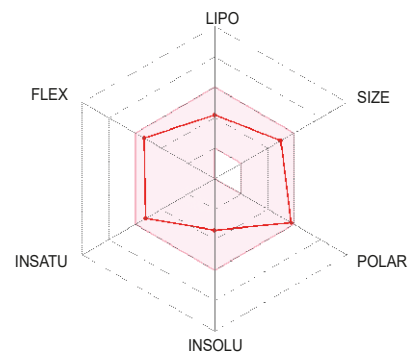
(Z)-5-(2-(1,3,7-триметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразиніліден)-5-фенілпентанова кислота



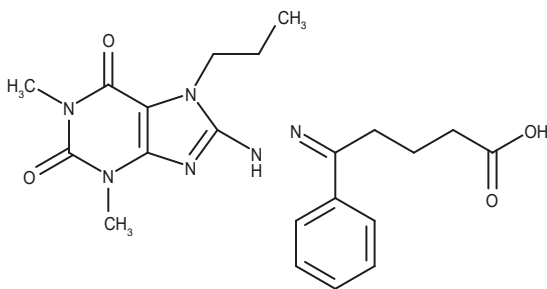
Сполука 2



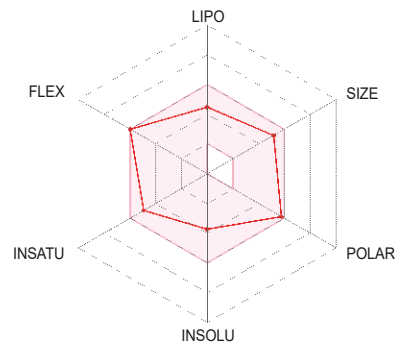
(Z)-5-(2-(7-етил-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразиніліден)-5-фенілпентанова кислота



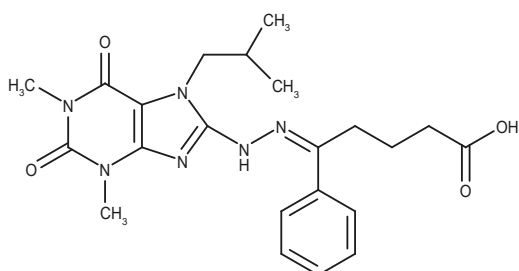
Сполука 3



(Z)-5-(2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-7-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразиніліден)-5-фенілпентанова кислота



Сполука 5



(Z)-5-(2-(7-ізобутил-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразиніліден)-5-фенілпентанова кислота

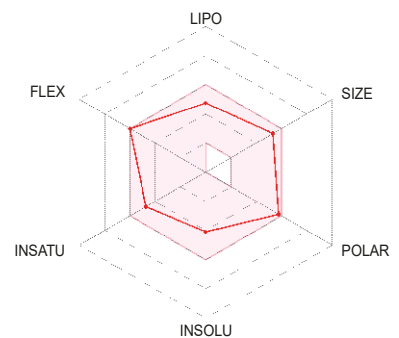
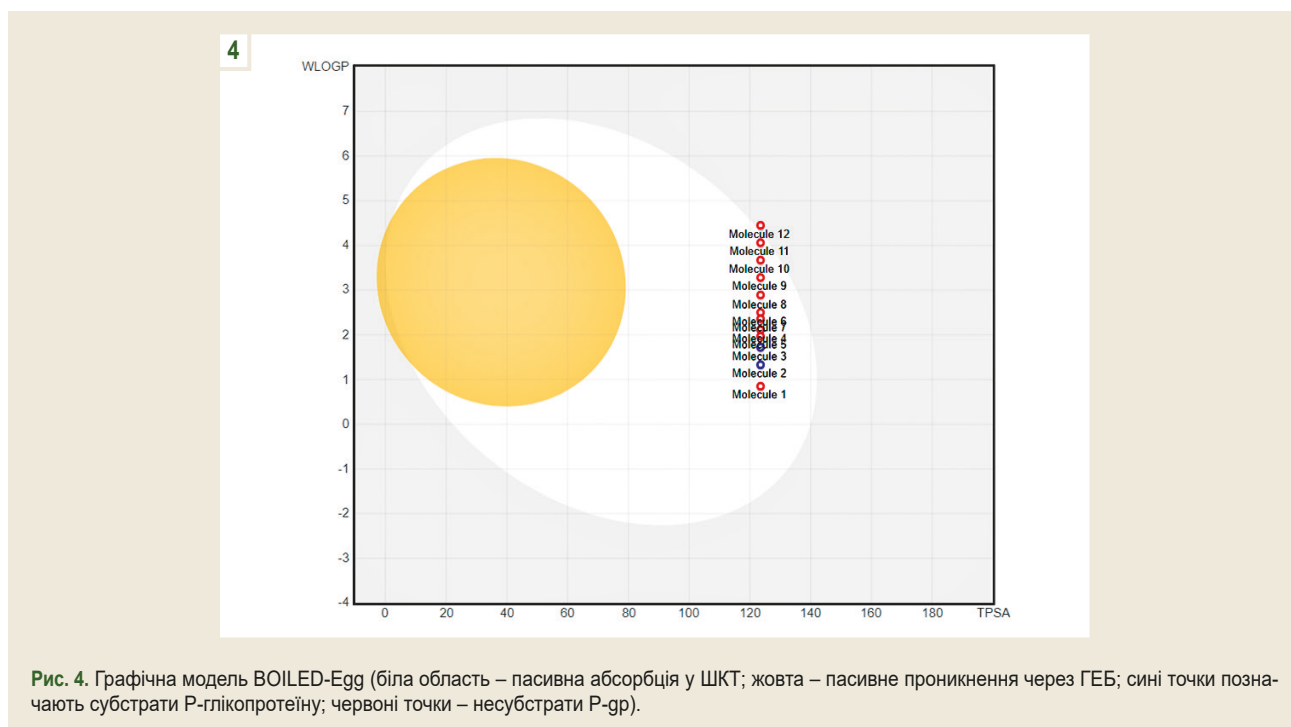


Рис. 3. Структурні формули, хімічні назви і радарні графіки найперспективніших сполук.

Таблиця 1. Фізико-хімічні властивості та критерії пероральної біодоступності ряду 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)-гідразоно)-5-фенілпентанових кислот

№ сполуки	Фізико-хімічні показники									Ліпофільність	Розчинність у воді
	MW	N-HA	N-AHA	F-Csp ³	N-RB	N-HBA	N-HBD	MR	TPSA	Log $P_{o/w}$ Consensus	Log S (ESOL)
1	398,42	29	15	0,32	7	6	2	110,52	123,51	1,53	-3,19
2	412,44	30	15	0,35	8	6	2	115,32	123,51	1,86	-3,39
3	426,47	31	15	0,38	9	6	2	120,13	123,51	2,22	-3,73
4	440,50	32	15	0,41	10	6	2	124,94	123,51	2,66	-3,97
5	440,50	32	15	0,41	9	6	2	124,94	123,51	2,48	-4,08
6	454,52	33	15	0,43	11	6	2	129,74	123,51	2,90	-4,32
7	454,52	33	15	0,43	10	6	2	129,74	123,51	2,77	-4,32
8	468,55	34	15	0,46	12	6	2	134,55	123,51	3,20	-4,67
9	482,58	35	15	0,48	13	6	2	139,36	123,51	3,62	-5,03
10	496,60	36	15	0,50	14	6	2	144,17	123,51	3,97	-5,38
11	510,63	37	15	0,52	15	6	2	148,97	123,51	4,33	-5,73
12	524,65	38	15	0,54	16	6	2	153,78	123,51	4,63	-6,08



їхнім середнім значенням ($\text{Log } P_{o/w}$ Consensus), для всіх тестованих сполук характерні прийнятні параметри ($\text{Log } P_{o/w} < 5$). Це свідчить про хорошу здатність кожної молекули проникати крізь біологічні мембрани, що складаються з ліпідів, і розчинятися у ліпофільних розчинниках.

Розчинність сполук у воді визначали методом ESOL. Відомо, що коефіцієнт розчинності $\text{Log } S$ у готових лікарських засобах коливається в межах від -1 до -4, а це сприяє кращій абсорбції та розподілу їх в організмі [11]. Сполуки 1–4 за значенням $\text{Log } S$ повністю відповідають параметрам готових лікарських засобів, а значення розчинності сполуки 5 ($\text{Log } S = -4,08$) дуже наближене до бажаного.

За класом розчинності 7-алкілзаміщені похідні ряду належать до розчинних (сполуки 1–4), помірно розчинних (сполуки 5–11), і лише сполука 12 є малорозчинною, що негативно впливає на її абсорбцію у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та розподіл в організмі. Крім того, розчинності у воді сприяє оптимальне значення TPSA, яке є однаковим для всіх похідних ряду. Від регламентованих показників $\text{Log } P_{o/w}$, розрахованих за методом WLOGP (від -0,4 до +5,6), TPSA (від 20 до 130 Å²), залежить здатність молекул абсорбуватись у ШКТ чи долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що показано на графічно зрозумілій моделі BOILED-Egg (рис. 4).

Таблиця 2. Розраховані значення фармакокінетичних параметрів модельних сполук

№ сполуки	Абсорбція у ШКТ	Проходження через ГЕБ	Log K _p (см/с)	Субстрат Р-гр	Інгібітор цитохрому CYP-450					Біодоступність (BS)
					CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	
1	Висока	Ні	-7,64	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	0,56
2	Висока	Ні	-7,52	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	0,56
3	Висока	Ні	-7,23	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Так	0,56
4	Висока	Ні	-7,06	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так	0,56
5	Висока	Ні	-7,01	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так	0,56
6	Висока	Ні	-6,77	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так	0,56
7	Висока	Ні	-6,84	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так	0,56
8	Висока	Ні	-6,46	Ні	Ні	Ні	Так	Ні	Так	0,56
9	Висока	Ні	-6,16	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Так	0,56
10	Висока	Ні	-5,86	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Так	0,56
11	Висока	Ні	-5,57	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Так	0,56
12	Низька	Ні	-5,27	Ні	Ні	Ні	Так	Так	Так	0,56

Для отримання предикторів адсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції модельних сполук в організмі вивчили фармакокінетичні показники молекул (табл. 2).

Отже, згідно з графічною моделлю BOILED-Egg і даними таблиці 2, усі молекули, крім сполуки 12, мають високий ступінь абсорбції у ШКТ. Жодна з похідних цього ряду не здатна проникати у мозок, тобто долати ГЕБ. Більшість похідних цього ряду не можуть активно виводитися з організму, бо не є субстратом Р-глікопротеїну (not P-gr substrate), крім двох сполук (2 і 3), що містять етильний і пропілний радикали відповідно.

7-Алкілзаміщені похідні характеризуються помірною проникністю через шкіру, про що свідчать їхні показники Log K_p, які становлять від -5,27 до -7,64 см/с. Серед наведеного ряду сполук найбільше шансів проникнути через шкіру має сполука 12, що характеризується Log K_p = -5,27 см/с; це відкриває для неї альтернативний шлях введення, враховуючи її прогнозовану низьку абсорбцію у ШКТ. Сполука 12 може бути рекомендована для продовження вивчення її застосування у м'яких лікарських формах (мазі, креми).

Для передбачення метаболізму модельних сполук визначили здатність впливати на активність ферментів – цитохромів (CYP-450). Встановлено, що ця здатність суттєво залежить від природи радикала в положенні 7. Так, сполуки, що містять метильний (сполука 1) та етильний (сполука 2) радикали, ймовірно, взагалі не впливають на активність цитохромів. Видовження лінійного радикала (сполуки 3, 4, 6, 8–12), а також його розгалуження (сполуки 5 і 7) у положенні 7 базового гетероциклу може призвести до появи та потенціювання інгібувальної активності щодо окремих видів цитохромів. Чим довший ланцюг, тим більше видів цитохромів зазнають інгібувального впливу цих сполук, що негативно впливає на виведення ліків. Важливо, що жодна зі сполук, за даними прогнозу, не є інгібітором CYP1A2 і CYP2C19.

Позитивною характеристикою молекул, що дослідили, є достатній показник їхньої біодоступності (BS) – 0,56.

Для встановлення лікоподібності молекул використали 5 різних фільтрів (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge), що розроблені фармацевтичними компаніями для відкидання сполук на ранніх етапах створення ліків. Результати тестування наведено в таблиці 3.

Усі тестовані молекули можна вважати лікоподібними за правилами Lipinski та Egan. Незважаючи на те, що сполуки 11 і 12 мають MW >500 г/моль, їх можна також вважати потенційно лікоподібними, адже порушення одного правила Lipinski є допустимим. Нині завдяки нанотехнологіям, що застосовують під час розробки систем доставки лікарських засобів (drug delivery), велика молекулярна маса не є критичною при адресній доставці ліків. Усі фільтри лікоподібності безперешкодно долають сполуки 1–5 і 7. Із видовженням алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу виявили порушення окремих критеріїв фільтрів Ghose, Veber і Muegge з певною закономірністю: чим довший радикал, тим більше порушень (завищені значення N-RB, MR, MW, XLOGP3).

Придатність лікоподібних молекул для цілей медичної хімії визначили за допомогою фільтрів PAINS і Brenk, які застосовують для очищення віртуальних хімічних бібліотек від нестабільних, реакційноздатних, токсичних сполук. Крім того, встановлено подібність модельних сполук до сполук-лідерів та визначено їхню синтетичну доступність (SA). Результати прогнозування наведено в таблиці 4.

Усі сполуки досліджуваного ряду успішно подолали фільтр PAINS, проте фільтр Brenk виявив один небажаний фрагмент у їхній структурі – іміногрупу_1 (N=C). Це не є критичним, оскільки такий фрагмент характерний для основ Шиффа, його виявляють у біологічно активних речовинах. Однак серед модельних сполук не було жодної

Таблиця 3. Методи прогнозування подібності ряду 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот до наявних лікарських засобів

№ сполуки	Відповідність правилам лікоподібності				
	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
1	Так	Так	Так	Так	Так
2	Так	Так	Так	Так	Так
3	Так	Так	Так	Так	Так
4	Так	Так	Так	Так	Так
5	Так	Так	Так	Так	Так
6	Так	Так	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Так
7	Так	Так	Так	Так	Так
8	Так	Hi (1 обмеж.: MR >130)	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Так
9	Так	Hi (2 обмеж.: MR > 130, MW >489)	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Так
10	Так	Hi(3 обмеж.: MR>130, MW > 489, atoms > 70)	Hi (1 обмеж.: N-RB > 10)	Так	Так
11	Так (1 обмеж.: MW >500)	Hi (3 обмеж.: MR >130, MW >489, atoms >70)	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Hi (1 обмеж.: XLOGP3 >5)
12	Так (1 обмеж.: MW >500)	Hi (3 обмеж.: MR >130, MW >489, atoms >70)	Hi (1 обмеж.: N-RB >10)	Так	Hi (2 обмеж.: XLOGP3 >5, N-RB >15)

Таблиця 4. Методи розпізнавання небажаних фрагментів молекул у сполук ряду, що дослідили

Сповіднення медичної хімії				
№ сполуки	PAINS	Brenk	Leadlikeness	SA
1	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (1 обмеж.: MW >350)	3,49
2	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,63
3	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,74
4	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,85
5	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,86
6	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,97
7	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (2 обмеж.: MW >350, N-RB >7)	3,97
8	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,09
9	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,21
10	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,33
11	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,45
12	0 сповіщень	1 сповіщення: (N = C)	Hi (3 обмеж.: MW >350, N-RB >7, XLOGP3 >3,5)	4,57

сполуки-лідера, оскільки структури цих молекул мають певні обмеження обмеження (MW >350 г/моль, N-RB >7) у у всіх похідних, крім сполуки 1 з найкоротшим радикалом, а у молекул із довгим алкілним радикалом (сполуки 8–12) – ще й XLOGP3 >3,5. Усі досліджувані похідні є синтетично доступними, SA відповідає помірному діапазону (3,49–4,57), що свідчить про легкість процесу.

Обговорення

На підставі результатів зробили висновок про окремі закономірності взаємозв'язку «структура – активність». Так, видовження алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу негативно впливає на ADME-профіль молекул і кардинально не змінює спектр їхньої біологічної активності.

5

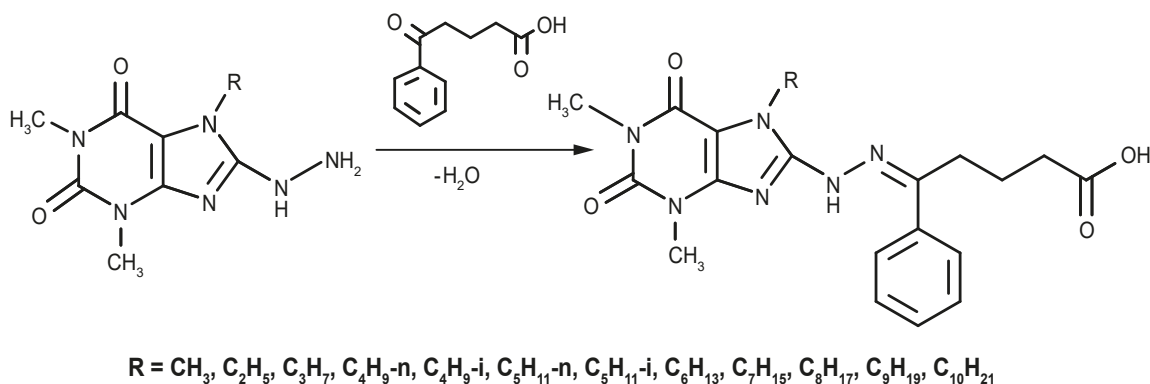


Рис. 5. Метод синтезу 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот.

Згідно з даними, що одержали, перорально біодоступними, ймовірно, можна вважати сполуки з коротким алкілним радикалом, а його видовження в 7 положенні базового гетероциклу призводить до порушень фізико-хімічних і фармакокінетичних показників молекул.

Виходячи з результатів онлайн-прогнозування, можна констатувати: видовження алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу, хоча й викликає певне потенціювання названих трьох видів активності в ряду сполук, проте призводить до скорочення спектра біологічних дій із високим значенням R_a , а його розгалуження зумовлює виникнення нових видів активності та незначне зниження ймовірності виявлення тих, що є. Так, для сполук 5 і 7, що містять *i*-бутил- та *i*-аміл-, прогнозовано нові види активності (агоніст інтерферону альфа, інгібітор протеасомної АТФази), на відміну від інших похідних ряду. Наступне видовження або розгалуження радикала не має сенсу, адже не зумовлює появу нових ефектів чи значне потенціювання тих, що є. Зважаючи на прийнятні показники R_a сполук-хітів, у перспективі доцільно ґрунтовно дослідити та експериментально підтвердити їхній терапевтичний потенціал.

Одержані *in silico* прогнози, що свідчать про широкий спектр біологічної активності модельних сполук, їхню лікоподібність і достатню біодоступність, доводять доцільність синтезу 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот, що можна здійснити за схемою, яка наведена на рис. 5.

Це дасть змогу одержати сполуки-хіти з оптимальним ADME-профілем для продовження досліджень. Зважаючи на невідповідність деяких фізико-хімічних чи фармакокінетичних параметрів похідних із довгим алкілним радикалом у 7 положенні базового гетероциклу, обмеження і порушення вимог щодо лікоподібності та відповідності медичній хімії, перспективною видається оптимізація їхньої структури та наступний цільовий синтез.

Висновки

1. Визначено можливості введення алкільних замісників у 7 положення 5-(2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот і здійснено віртуальний дизайн сполук.

2. Здійснено скринінг 12 похідних (*Z*)-5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурін-8-іл)гідразоно)-5-фенілпентанових кислот *in silico* методами.

3. Згідно з результатами онлайн-прогнозування, усі похідні з досить високою ймовірністю можуть бути периферичними судинорозширювальними засобами, стимуляторами функції нирок, інгібіторами ліпопротеїнази. Розгалуження радикала в 7 положенні базового гетероциклу, ймовірно, спричиняє виникнення нових видів активності (агоніст інтерферону альфа, інгібітор протеасомної АТФази) у сполук 5 і 7, а його видовження може призвести до скорочення спектра біологічних дій.

4. Усі досліджені молекули потенційно є лікоподібними, а беззаперечно перорально біодоступними можна вважати сполуки 1–3 і 5. Видовження алкільного радикала в 7 положенні базового гетероциклу потенційно спричинятиме обмеження пероральної біодоступності молекул.

Перспективи подальших досліджень полягають у структурній оптимізації деяких похідних ряду для покращення їхніх ADME-критеріїв; щодо сполук-хітів – синтезувати за наведеною схемою та дослідити *in vitro*, *in vivo*, з'ясувати механізм їхньої дії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Мосула Л. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0003-3339-0562

Мосула В. С., студентка медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0009-0000-6918-3229](https://orcid.org/0009-0000-6918-3229)

Коробко Д. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-6068-1704](https://orcid.org/0000-0002-6068-1704)

Information about the authors:

Mosula L. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Mosula V. S., student of the Faculty of Medicine, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Korobko D. B., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

References

1. Sanjay B, Hardik B, Gayatri P, Jitubhai M. Unveiling Innovative Purine Dione Derivatives: A Comprehensive Study for Advancing Medicinal Applications. IRJMS. 2024;5(1):516-34. doi: [10.47857/irjms.2024.v05i01.0262](https://doi.org/10.47857/irjms.2024.v05i01.0262)
2. Ding Q, Xu YM, Lau ATY. The Epigenetic Effects of Coffee. Molecules. 2023;28(4):1770. doi: [10.3390/molecules28041770](https://doi.org/10.3390/molecules28041770)
3. Singh N, Shreshtha AK, Thakur MS, Patra S. Xanthine scaffold: scope and potential in drug development. Heliyon. 2018;4(10):e00829. doi: [10.1016/j.heliyon.2018.e00829](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00829)
4. Petrucci R, Feroci M, Mattiello L, Chiarotto I. Xanthine Scaffold: Available Synthesis Routes to Deliver Diversity by Derivatization. Mini-Reviews in Organic Chemistry. 2021;18(1):27-42. doi: [10.2174/1570193X17999200507103141](https://doi.org/10.2174/1570193X17999200507103141)
5. Monteiro JP, Alves MG, Oliveira PF, Silva BM. Structure-bioactivity relationships of methylxanthines: trying to make sense of all the promises and the drawbacks. Molecules. 2016;21(8):974. doi: [10.3390/molecules21080974](https://doi.org/10.3390/molecules21080974)
6. Kapri A, Gupta N, Nain S. Recent Advances in the Synthesis of Xanthines: A Short Review. Scientifica. 2022;2022(1):8239931. doi: [10.1155/2022/8239931](https://doi.org/10.1155/2022/8239931)
7. El-Kakyoubi S, Agili F. Synthesis, *In Silico* Prediction and *In Vitro* Evaluation of Antitumor Activities of Novel Pyrido[2,3-d]pyrimidine, Xanthine and Lumazine Derivatives. Molecules. 2020;25(21):5205. doi: [10.3390/molecules25215205](https://doi.org/10.3390/molecules25215205)
8. Lee D, Lee S, Liu KH, Bae JS, Baek DJ, Lee T. Solid-Phase Synthesis of 1,3,7,8-Tetrasubstituted Xanthine Derivatives on Traceless Solid Support. ACS Comb Sci. 2016;18(1):70-4. doi: [10.1021/acscombsci.5b00148](https://doi.org/10.1021/acscombsci.5b00148)
9. Korobko D. Synthesis of the row of new functional derivatives of 7-arylalkyl-8-hydrazine theophyllines. ScienceRise. 2016;20(3/4):39-45. doi: [10.15587/2313-8416.2016.65209](https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.65209)
10. SwissADME [Internet]. www.swissadme.ch. Available from: <http://www.swissadme.ch>
11. Gurjar VK, Pal D. Design, *in silico* studies, and synthesis of new 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid analogues and evaluation of their H1R antagonism effects. RSC Adv. 2020;10(23):13907-21. doi: [10.1039/D0RA00746C](https://doi.org/10.1039/D0RA00746C)