

Нов НДР, що виконується на базі НФаУ за кошти Державного бюджету України

Тема : «Синтез та дослідження нових тієнопіримідинів для виявлення антимікробних та супутніх видів фармакологічної активності»

Керівник роботи: Северіна Ганна Іванівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету

Назва пріоритетного тематичного напрямку організації-виконавця: Запропонований проект відноситься до пріоритетного напрямку «науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань» відповідно до Закону України «Про пріоритетні напрями розвитку науки і техніки» та «Розроблення нових методів діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених захворювань людини» відповідно до Середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності загальнодержавного рівня на 2017-2021 роки, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 28 грудня 2016 року № 1056.

Строк виконання: початок 2021 р., закінчення 2023 р.

Анотація. За даними ВООЗ інфекційні захворювання є однією із найпоширеніших причин виникнення інвалідності або ж загибелі як серед людей працездатного віку, так і в інших вікових категоріях. ВООЗ назвав 3 типи інфекційних хвороб, які входять до десятки найбільш поширених причин смерті від хвороб у період з 2000 по 2016 роки. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2016 році захворювання нижніх дихальних шляхів спричинили смерть 3 мільйонів населення у світі, гостра бактеріальна діарея – 1,4 мільйони, а туберкульоз – 1,3 мільйони. Причому однією із глобальних проблем сучасної терапії інфекційних захворювань є резистентність патогенних організмів до існуючих антибіотиків. Небезпечними можуть бути такі мікроорганізми, проти яких складно підібрати антибіотик, наприклад синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*), яка має великий набір ферментів і швидко пристосовується до антибіотиків. У 2017 році ВООЗ зазначила карбапенем-резистентну синьогнійну паличку, як мікроорганізм для лікування якого критично необхідна розробка нових антибіотиків. Похідні тієнопіримідину добре зарекомендували себе у якості сполук із анальгетичною та протизапальною фармакологічною активністю. Добре відомою є протиракова активність похідних заміщених тієнопіримідину, також поширеними є відомості про антиоксиданту активність подібних сполук та ін. Проте все ж таки найбільша кількість

публікацій присвячена дослідженням саме протимікробної та протигрибкової активності для сполук із цією гетероциклічною системою. Тому, зважаючи на подібні факти, дослідження нових похідних тієнопіримідину з метою конструювання біологічно активних сполук є актуальним та перспективним напрямком створення нових антимікробних агентів. Модифікація гетероциклічної системи тієнопіримідину відкриває можливості для отримання великих рядів лікоподібних молекул, які можуть бути синтезовані за допомогою відомих реакцій. Причому обрані скринінгові методики дозволяють у короткий час отримати дані щодо протимікробної активності та з'ясувати можливі шляхи оптимізації сполук-лідерів, а запропонований підхід до прогнозування протимікробної активності шляхом молекулярного докінгу дозволить звести стадію прескринінгового відбору до фільтрації віртуального простору сполук шляхом комп'ютерних розрахунків, що є економічним та сучасним підходом до розробки ліків на початкових стадіях пошуку.

Мета, основні завдання та їх актуальність.

Наукова гіпотеза. Інфекційні хвороби є вкрай небезпечними для людства, причому резистентність мікроорганізмів до існуючих антибіотиків не залишає іншого вибору, як безперервний пошук нових протимікробних агентів, як шляхом їх конструювання *in silico* із подальшим раціональним дизайном так і шляхом класичного скринінгу нових сполук на протимікробну активність. Останні дані свідчать про те, що серед похідних тієнопіримідинів знайдено селективні інгібітори бактеріальних TrmD, які можуть бути новим ефективним класом антибіотиків, як ефективно пригнічують навіть ріст таких небезпечних мікроорганізмів, як синьогнійна паличка, і тому доцільним є пошук серед них ефективних антимікробних агентів, цікавим є також виявлення у них супутніх видів фармакологічної активності, які можуть сприяти лікуванню тих чи інших видів захворювань.

Мета і завдання. Метою роботи є створення та апробація стратегії раціонального підходу при пошуку нових антимікробних агентів серед похідних тієнопіримідину. Завдання: аналіз даних літератури та встановлення механізмів дії тієнопіримідинів на мікроорганізми, апробація методів органічного синтезу з метою ведення в гетероциклічне ядро тієнопіримідину високореакційноздатних функціональних груп, створення хімічного розмаїття нових похідних тієнопіримідину, які можуть проявляти протимікробну активність, проведення мікробіологічних та інших фармакологічних скринігів синтезованих похідних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, виявлення закономірностей які сприятимуть удосконаленню пошуку нових протимікробних засобів серед похідних тієнопіримідину.

Очікувана новизна дослідження. За допомогою сучасних програм он-лайн прогнозування біологічної активності буде раціоналізовано подальший скринінг та виділено перспективні види активності; отримано результати мікробіологічного скринінгу та досліджень на супутні види фармакологічної активності, які можуть бути використані для подальшого дослідження та створення препаратів із заданим видом дії. В процесі роботи будуть запропоновані або оптимізовані шляхи синтезу нових органічних речовин з групи тієнопіримідинів. Отримані зразки сполук цього класу придатні для подальших мікробіологічних та інших дослідів фармакологічних видів активності розглянуті підходи до модифікації їх структури з метою оптимізації ADMET параметрів молекул; одержана спектральна інформація для отриманих сполук, яка дозволить підтвердити оригінальність та новизну їх структури із високим ступенем достовірності.

Дизайн дослідження.

№ з/п	Стадія дослідження	Задачі
1	Обґрунтування вибору об'єктів дослідження	<ul style="list-style-type: none"> збір інформації про потенційні мішені небезпечних штамів мікроорганізмів
2	Проведення інформаційно-аналітичних досліджень	<ul style="list-style-type: none"> збір інформації про протимікробну активність та інші перспективні види фармакологічної активності похідних тієнопіримідинів; вибір ефективних та безпечних методів модифікації тієнопіримідинового ядра функціональними групами;
3	Дизайн віртуальних бібліотек перспективних похідних тієнопіримідинів для пошуку серед них антимікробних агентів та сполук із супутніми цікавими видами фармакологічної активності	<ul style="list-style-type: none"> створення віртуальних масивів структур пошук параметрів критичних для протимікробної активності оптимізація структур
4	Вибір або розробка методик синтезу їх оптимізація та отримання рядів похідних тієнопіримідинів придатних для скринінгу протимікробної та інших супутніх видів фармакологічної активності	<ul style="list-style-type: none"> планування стратегії синтезу апробація синтетичних методик напрацювання речовин для скринінгу
5	Організація та проведення скринінгу протимікробної та супутніх видів фармакологічної активності	<ul style="list-style-type: none"> проведення скринінгу протимікробної (метод колодязів) проведення поглибленого скринінгу (метод серійних розведень) проведення скринінгів на супутні види фармакологічної активності
6	Аналіз експериментальних	<ul style="list-style-type: none"> аналіз масивів даних

	отриманих результатів їх узагальнення та пошук закономірностей структура-біологічна дія	<ul style="list-style-type: none"> • співставлення отриманих результатів із результатами прогнозу • SAR аналіз
7	Формулювання пропозицій щодо оптимізації пошуку антимікробних агентів серед похідних тієнопіримідину	<ul style="list-style-type: none"> • пропозиції щодо покращення алгоритму пошуку • формулювання висновків

Об'єкт дослідження. Похідні тієнопіримідину їх антимікробна активність, стратегії розробки на їх основі антимікробних агентів та речовин із супутніми видами фармакологічної активності.

Методи дослідження. При виконанні експериментальних досліджень будуть використані наступні методи: методи органічного синтезу; фізико-хімічні методи аналізу (^1H , ^{13}C , ЯМР, хромато-мас-спектрометрія) для встановлення будови та підтвердження чистоти отриманих сполук; потенціометричне визначення рН, абсорбційна спектрофотометрія в УФ і видимій областях; методи прогнозування біологічної активності за допомогою комп'ютерних програм для визначення ймовірних видів активності (програма PASS on-line) та взаємодії з білком-ферментом або рецептором (метод молекулярного докінгу); методики фармакологічного скринінгу для визначення антибактеріальної активності відносно кількох штамів бактерій та грибів, анальгетичної та протизапальної активності; методи математичної статистики для узагальнення отриманих результатів.

Кінцеві точки дослідження (індикатори ефективності). Зменшення інтенсивності нападів, особливо за рахунок тонічного компоненту, і летальності при експериментальних судомах, зменшення побічних ефектів і підвищення безпечності експериментальної фармакотерапії.

Очікувані наукові та науково-прикладні результати. За результатами досліджень планується розробити ефективні методики синтезу біологічно активних сполук із класу тієнопіримідинів, отримати дані про антимікробну та інші супутні види фармакологічної активності отриманих сполук. За результатами досліджень будуть опубліковані наукові статті у фахових журналах, у тому числі що індексуються у міжнародних наукометричних базах.

Очікувані результати та практична цінність для економіки, суспільства та національної безпеки. За результатами проведених досліджень буде досліджена реакційна здатність гетероциклічної системи тієнопіримідину і на основі цього розроблені препаративні методики отримання нових біологічно активних похідних цього ряду; отримані дані щодо дії нових синтезованих сполук на мікроорганізми збагатять знання щодо антимікробної активності тієнопіримідинів і дозволять сформулювати розуміння стосовно механізму їх

антимікробної дії. Поєднання *in silico* та експериментальних даних дозволить сформулювати алгоритм раціонального пошуку протимікробних агентів. Данні скринігів на супутні види фармакологічної активності для отриманих сполук дозволять прогнозувати їх вплив на макроорганізм, що є вельми важливим при розробці потенційних антибіотиків. Отримані дані дозволять формулювати раціональні критерії пошуку антимікробних агентів серед похідних тієнопіримідинів, що буде сприяти альтернативному вирішенню проблеми терапії інфекційних захворювань та подолання резистентності патогенних організмів до існуючих протимікробних засобів. Можливим є наближення до вирішення проблеми подолання антибіотико-резистентності багатьох мікроорганізмів, серед них і також синьогнійної палички.