

**ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА ПРОГНОЗ ADME ПАРАМЕТРІВ ДЕЯКИХ 5-(2-(7-АЛКІЛ-1,3-ДИМЕТИЛ-2,6-ДІОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-1H-ПУРИН-8-ІЛ)ГІДРАЗОНО)-5-ФЕНІЛПЕНТАНОВИХ КИСЛОТ***Яловчук Ю. І., Мосула Л. М.*Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського,  
Тернопіль, Україна  
yashchuk\_yuliva@tdmu.edu.ua

*In silico* методи є надзвичайно корисними для фармакологічної оцінки сполуки ще до моменту її синтезу. Віртуальний скринінг має особливе значення для розуміння фармакологічної поведінки хімічної сполуки в організмі та рецепторних взаємодій. Такий підхід є раціональним і лежить в основі пошуку нових сполук-лідерів. Виходячи з того, що молекула теofilіну є фармакологічно активною, ми вирішили провести віртуальний скринінг та прогноз ADME параметрів 7,8-дизаміщених похідних теofilіну, а саме деяких 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пури-8-іл)гідрозону)-5-фенілпентанових кислот з метою пошуку сполуки-лідера.

Мета роботи – на основі молекулярної структури деяких 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пури-8-іл)гідрозону)-5-фенілпентанових кислот провести розрахунок фізико-хімічних дескрипторів і здійснити оцінку лікоподібності молекул за допомогою радару біодоступності.

Для оцінки параметрів адсорбції, розподілу, метаболізму і виведення (ADME) 12 похідних 5-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пури-8-іл)гідрозону)-5-фенілпентанових кислот. Як алкільні замісники було обрано: метил- (C1), етил- (C2), пропіл- (C3), н-бутил- і ізобутил (C4), н-пентил- та ізопентил (C5), н-гексил- (C6), н-гептил- (C7), н-октил- (C8), н-ноніл- (C-9), н-децил- (C10). Для цих сполук провели розрахунок критеріїв лікоподібності на Інтернет-платформі SwissADME. Згідно *in silico* прогнозів, параметри деяких похідних із лінійним алкільним замісником (C1–C3 та C5) у 7 положенні гетероциклу, входять у рожеву область радару біодоступності, що свідчить про їх хороші фізико-хімічні показники (*молекулярну масу (MW)*, *кількість важких атомів (NHA)*, *кількість ароматичних важких атомів (NAHA)*, *частку Карбону в  $sp^3$  гібридації (F-Csp<sup>3</sup>)*, *кількість зв'язків, навколо яких можливе обертання (R-B)*, *кількість акцепторів (H-A) та донорів водневих зв'язків (H-D)*, *молярну рефракцію (MR)* і *площу полярної поверхні молекули (TPSA)*). Введення ж у 7 положення гетероциклу довшого або розгалуженого алкільного замісника призводить до погіршення ADME параметрів молекули. Так, сполуки з н-бутильним, пентильним та ізопентильним замісниками надто гнучкі ( $R-B > 9$ ), а це знижує їх біодоступність для перорального застосування. Видовження замісника негативно впливає також на властивості сполук з алкільними радикалами C6–C10, оскільки для них прогнозуються завищені фізико-хімічні показники, а саме, порушуються деякі критерії фільтрів Ghose ( $MW > 480$  г/моль і/або  $MR > 130$  см<sup>3</sup>/моль) і Veber ( $R-B > 10$ ). Цікавим є той факт, що просторове розгалуження (але не видовження) алкільного радикалу сприяє покращенню деяких фізико-хімічних властивостей зазначених похідних. Наприклад, у сполуки з ізопентильним замісником менше обертових зв'язків, ніж у такої ж з лінійним пентильним. Згідно *in silico* прогнозів, біодоступними для перорального застосування є сполуки з C1–C4 замісниками у 7 положенні базового гетероциклу. За критеріями Lipinski та Egan лікоподібними молекулами можна вважати усі 12 сполук, проте згідно інших фільтрів (Ghose, Veber, Muegge) у молекул із лінійним видовженим алкільним замісником C5–C10 спостерігаються деякі порушення критеріїв (завищені значення MW, MR або R-B), що створює перешкоди для проникнення молекули через біологічні мембрани. Згідно критеріїв фільтра Muegge, сполуки, які мають найдовший лінійний радикал (C9–C10) у 7 положенні гетероциклу, не є достатньо лікоподібними через надмірну ліпофільність ( $\text{Log } P_{\text{ow}} > 5$  розрахований за методом XLOGP3), що теж погіршує їх біодоступність. Підсумовуючи, слід зазначити, що розраховані параметри ADME є достатньо прийнятними для всіх 12 сполук і згідно прогнозів лікоподібності, усі вони є достатньо біодоступні, про що свідчить задовільний показник 0,56 (*dianazon від 0 до 1*). А враховуючи виявлені обмеження і порушення вимог лікоподібності, у перспективі доцільно провести структурну оптимізацію сполук з метою покращення показників ADME та пошуку сполуки-лідера. Доцільними, на нашу думку, є також подальші дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки зазначених похідних.