

М. М. Михалків, Д. Б. Коробко, Ю. В. Ігнацевич, І. Б. Івануса
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ДОСЛІДЖЕННЯ ОКРЕМИХ ТОКСИКО-КІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ РЯДУ 2-(2-(7-АЛКІЛ-1,3-ДИМЕТИЛ-2,6-ДІОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-1Н-ПУРИН-8-ІЛ)ГІДРАЗОНО)БУРШТИНОВИХ КИСЛОТ

Вступ. Попередня оцінка потенційних фармакологічних властивостей і токсичності відповідних сполук є важливим етапом розробки нових активних фармацевтичних інгредієнтів. Вона дає змогу визначити їх терапевтичний потенціал, а також можливий негативний вплив на людину, тварин, рослини і навколишнє середовище. Так, для вже відомих похідних ксантину (2,6-діоксопури) встановлено виражену дію на організм (бронхорозширювальну, кардіотонічну, сечогінну, антиагрегатну, антиоксидантну, протипухлинну), що однозначно підтверджує перспективність досліджень щодо розробки нових субстанцій лікарських речовин на основі цього гетероциклу.

Мета дослідження – провести ряд *in silico* випробувань віртуальних сполук – похідних пурину: 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пури-8-іл)гідрозону)бурштинових кислот для визначення їх окремих токсико-кінетичних параметрів.

Методи дослідження. *In silico* методи прогнозування фармакологічної активності, побічної та токсичної дії, канцерогенності, напівлетальної дози, метаболізму, параметрів лікоподібності.

Результати й обговорення. Скринінгові дослідження показали, що всі речовини віртуальної бібліотеки з високою імовірністю проявлятимуть антигіпертензивну дію внаслідок розширення периферичних судин. Сполукою лідером є метильне похідне за 7-м положенням. Введення у структуру молекул розгалуженого алкільного фрагмента децю знижує вірогідність прояву всіх видів фармакологічної активності. Речовина з етильним залишком у 7-му положенні з найбільшим відсотком імовірності є потенційним інгібітором АТФ-протеази. Протестовані сполуки не проявляють гепатотоксичного та кардіотоксичного впливу, але для них існує вірогідність розвитку респіраторної токсичності. Вони належать до 4-го класу токсичності, тобто є достатньо малотоксичними. Усі речовини віртуальної бібліотеки мають добру розчинність у воді, а отже, потрібні фармако-технологічні властивості. З'ясовано, що в разі надходження в організм вони піддаватимуться першій фазі біотрансформації. Модельні сполуки відповідають критеріям Ліпінського (встановлено достатньо високий рівень лікоподібності).

Висновки. Відповідно до результатів *in silico* досліджень ряду 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пури-8-іл)гідрозону)бурштинових кислот останні, ймовірно, проявлятимуть антигіпертензивну дію внаслідок розширення периферичних судин; є малотоксичними речовинами, добре розчинними у воді; відповідають критеріям Ліпінського. Сполуками лідерами є молекули з метильним та етильним фрагментами в 7-му положенні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *in silico* дослідження; токсико-кінетичні параметри; фармакологічна та токсична дія; метаболізм; лікоподібність.

ВСТУП. Ксантин (2,6-діоксопури) та його похідні, що володіють широким спектром біологічної дії, вважаються перспективними об'єктами наукових досліджень. Завдяки різноманітності їх фармакотерапевтичних впливів, зокрема бронхорозширювального, кардіотонічного, сечогінного, антиагрегатного, антиоксидантного, протипухлинного, сполуки цього ряду привернули увагу багатьох вчених, які вивчали їх фармакологічний потенціал [1; 2]. Результати, отримані в дослідженнях останнього часу, підкреслюють пріоритетність вибору різних похідних ксантину

для розробки нових субстанцій лікарських речовин [3–9]. Про важливе місце названого типу сполук у сучасній медичній хімії також свідчить інтенсифікація досліджень, спрямованих на розробку синтетичних підходів для конструювання нових молекул із ксантиновим каркасом [7; 9–12].

Особливість ксантинового скафолду полягає в тому, що він є структурним фрагментом багатьох речовин природного й синтетичного походження, які виявляють численні фізіологічні та фармакологічні ефекти, зокрема, в дихальних шляхах, серці, гладком'язових клітинах, ЦНС, нирках, шлунку тощо [13–16].

Бурштинова кислота та її похідні володіють протизапальною і нейропротекторною

активностями, проявляють антиоксидантну й антирадикальну дії.

Враховуючи зазначене вище, поєднання цих субодиноць в одній структурі є виправданим підходом до розробки нових потенційних біологічно активних речовин.

На сьогодні інформаційні технології знаходять широке застосування у всіх сферах діяльності людини, у тому числі в медичній хімії. Їх використання сприяє підвищенню продуктивності більшості етапів розробки нових субстанцій лікарських речовин, зокрема дає можливість передбачити фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри сполук ще до їх одержання [1]. Прогнозування фармакологічних властивостей і токсичності потенційних біологічно активних речовин дає змогу значно скоротити матеріальні витрати, терміни розробки та в подальшому відповідатиме сучасним підходам біоетики щодо мінімізації кількості використовуваних піддослідних тварин.

Мета дослідження – провести ряд *in silico* випробувань віртуальних сполук – похідних пурину: 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідрозоно)бурштинових кислот для визначення їх окремих токсико-кінетичних параметрів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. *In silico* методи прогнозування фармакологічної активності, побічної та токсичної дій, канцерогенності, напівлетальної дози, метаболізму, параметрів лікоподібності.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Пошук нових та ефективних лікарських засобів є важливим завданням сучасної медичної хімії. У цьому контексті 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідрозоно)бурштинові кислоти **1–12** (рис. 1) є перспективним рядом сполук, що поєднують у собі відповідні похідні ксантину та бурштинової кислоти.

Для прогнозування потенційної фармакологічної активності віртуальних речовин

нами було використано онлайн-програму Way2Drug (<https://www.way2drug.com>). Аналіз результатів досліджень показав, що всі перевірені сполуки мають широкий спектр дії. Так, з імовірністю прояву понад 30 % для кожної речовини ідентифіковано від 11 до 16 видів фармакологічної активності. Показники найбільш імовірних проявів дії сполук **1–12** представлені на рис. 2.

Найбільш вірогідно сполуки матимуть здатність розширювати периферичні судини і, як наслідок, проявляти антигіпертензивну дію, імовірність якої поступово зростає від речовини з етильним замісником (**2**) до сполуки з *n*-пентильним фрагментом (**6**). Подальше подовження лінійного алкільного залишку (речовини **8–12**) не змінює відсотка ймовірності прояву даної фармакологічної активності. Слід зауважити, що з введенням у 7-ме положення ксантинового біциклу розгалуженого алкільного замісника (сполуки **5** та **7**) ймовірність прояву антигіпертензивної дії знижується.

Протестовані речовини за вираженістю ймовірної периферичної судинорозширювальної дії поступаються кофеїну (80,6 %), але кращі за теобромін (69,5 %) і теофілін (65,5 %), причому антигіпертензивних властивостей відомі метильовані похідні ксантину, які багато років використовуються в медичній практиці, не проявляють. Усе сказане вище дає змогу розглядати досліджені віртуальні сполуки як потенційні субстанції лікарських речовин для лікування гіпертензії та пов'язаних із нею захворювань.

Щодо аналептичної дії, то серед сполук із лінійним алкільним замісником ймовірність її прояву є найменшою для речовини **3** (39,4 %), найвищою – для **1**. Для кофеїну, теоброміну та теофіліну визначено вірогідність прояву аналептичної активності на рівні 85,4, 64,0 і 72,5 % відповідно.

Аберрантна активність протеасом пов'язана з різними злоякісними новоутвореннями, що робить інгібітори протеасом перспективними засобами в терапії раку [17;

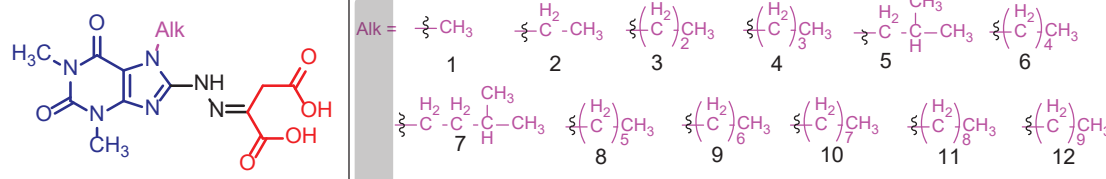


Рис. 1. Загальна структура 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідрозоно)бурштинових кислот (**1–12**)

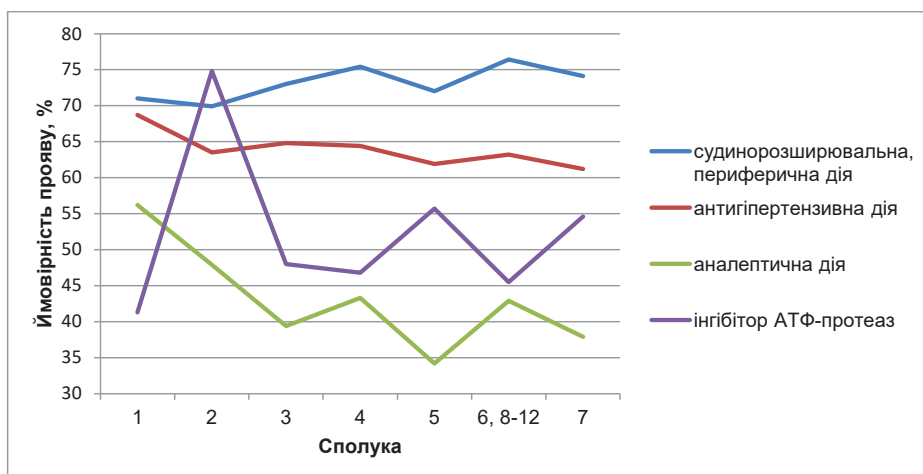


Рис. 2. Показники фармакологічної активності 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот (1–12) залежно від структури алкільного залишку

18]. Інгібітори протеасом, зокрема перший у своєму класі препарат Бортезоміб, а також пізніше схвалені Карфілзоміб та Іксазоміб, є важливими лікарськими засобами, особливо проти множинної мієломи та мантийно-клітинної лімфоми. Для сполуки 2 з найбільшою ймовірністю прогнозується здатність інгібувати протеасому АТФазу (74,8 %), у речовин з іншими алкільними замісниками можливість прояву цієї активності менша на 20–30 %. Це робить сполуку 2 доволі унікальною серед інших представників віртуальної бібліотеки і дає змогу розглядати її як потенційний інгібітор протеасом, який може застосовуватися для лікування множинної мієломи. Слід зауважити, що речовини 5 та 7, які містять розгалужені алкільні фрагменти, мають приблизно на 9 % вищу активність, ніж відповідні сполуки з лінійними замісниками.

Онлайн-сервіс Way2Drug надає можливість спрогнозувати не тільки фармакологічну активність, але й види побічної дії, притаманні аналізованім речовинам, і оцінити вірогідність їх розвитку. Результати скринінгових досліджень найбільш ймовірних побічних ефектів сполук 1–12 представлені на рис. 3.

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що найбільш ймовірними проявами побічної дії для досліджених молекул є чиста еритроцитарна аплазія, ацидоз, психози й акатизія. Чиста еритроцитарна аплазія та психоз найбільше передбачаються у сполуки 1 (82,7 та 61,9 % відповідно), тоді як у речовини 7 – найменше (58,2 та 45,7 % відповідно). Щодо ацидозу, то для речовини 5 прогнозується найменша

ймовірність його прояву (54,6 %), а для сполуки 2 – найбільша (70,5 %). Явище акатизії найменш ймовірне для речовини 5 (41,3 %), тоді як всі інші досліджені молекули мають вірогідність прояву понад 50 %. Загалом слід відзначити, що для сполук 5 і 7 визначено менші відсотки ймовірності прояву відповідної побічної дії порівняно з речовинами з лінійними алкільними замісниками в 7-му положенні. Цікавим є той факт, що вірогідність прояву аналогічної побічної дії для відомих метильованих похідних ксантину виявилася вищою від сполук віртуальної бібліотеки (чиста еритроцитарна аплазія – 92,8, 96,0, 94,9 %; ацидоз – 77,4, 94,7, 89,0 %; психози – 38,7, 85,6, 78,4 %; акатизія – 23,7, 83,6, 73,4 % відповідно для кофеїну, теоброміну та теофіліну). Отже, отримані нами результати свідчать, що перевірені 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинові кислоти (1–12) можуть розглядатися як об'єкти для пошуку потенційних субстанцій лікарських речовин.

У подальшому для сполук віртуальної бібліотеки за допомогою онлайн ресурсу *protox3* (<https://tox.charite.de/protox3/>) було вирішено провести прогнозування окремих параметрів токсичності. Результати *in silico* досліджень ряду 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот представлені в таблицях 1 та 2.

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать, що всі протестовані сполуки не проявлятимуть ні гепатотоксичної, ні кардіотоксичної дії. Скринінгові дослідження речовин з алкільними замісниками (від гексилю 8 до децилу 12)

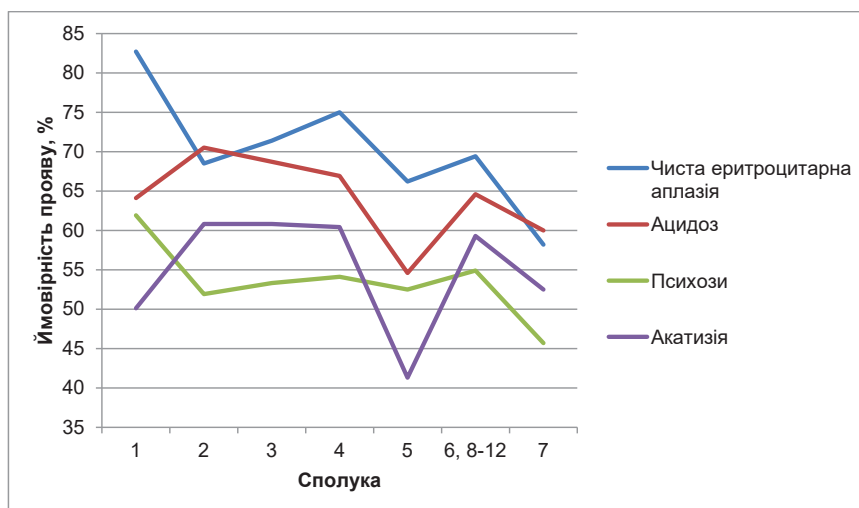


Рис. 3. Ймовірність прояву побічної дії 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот (1–12) залежно від алкільного залишку

Таблиця 1 – Прогнозування активності перевірених речовин, які, ймовірно, викликать структурно-функціональні порушення органів-мішеней (за вибірковою токсичністю)

Сполука	Токсичність				
	Гепатотоксичність	Нейротоксичність	Нефротоксичність	Респіраторна токсичність	Кардіотоксичність
	Активність, %				
	Неактивна	Активна	Активна	Активна	Неактивна
1	55	64	51	75	74
2	57	69	51	76	74
3	59	67	54	79	74
4	61	67	54	78	74
5	58	69	Неактивна (51)	79	74
6	62	66	56	83	74
7	62	66	51	83	73
8–12	63	67	57	84	73

завершилися отриманням ідентичних кількісних показників, тобто подовження карбонового ланцюга не впливає на токсичність сполук. Найбільш імовірно (понад 70 %) модельні речовини спричинять структурно-функціональні порушення легень. Відсоток ризику розвитку респіраторної токсичності стабільно зростає зі збільшенням довжини вуглеводневого залишку в 7-му положенні, причому розгалуженість алкільного замісника не впливає на величину цього показника. Вірогідність прояву нейротоксичності становить менше за 70 %, отже, цей вид токсичності є малоімовірним. Найбільший відсоток імовірності її прояву спостерігається у сполук 2 і 5, найменший – у речовини 1.

За результатами тестувань, відображених в таблиці 2, віртуальним 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштиновим кислотам не властива імунотоксична, мутагенна та цитотоксична дії. Проте для перевірених сполук передбачається канцерогенність, причому речовини 2, 3, 5-7 можуть виявляти канцерогенну дію з імовірністю в межах 50–51 %, що, на нашу думку, не є ступенем високого ризику.

Оскільки деякі сполуки віртуальної бібліотеки ймовірно проявлятимуть канцерогенність, ми провели додаткові дослідження, використовуючи онлайн-ресурс <https://www.way2drug.com/ROSC/>, який прогнозує

Таблиця 2 – Прогнозування результатів можливої токсичної дії сполук віртуальної бібліотеки

Сполука	Токсична дія			
	Канцерогенність	Імунотоксичність	Мутагенність	Цитотоксичність
	Активність, %			
	Активна	Неактивна	Неактивна	Неактивна
1	Неактивна (50)	99	58	75
2	50	98	59	66
3	51	98	59	59
4	Неактивна (50)	86	58	58
5	50	98	61	62
6	50	61	58	60
7	50	98	58	56
8–12	Неактивна (50)	Активна (55)	57	61

канцерогенну дію на відповідні органи гризунів. Результати досліджень представлені в таблиці 3.

Результати, представлені в таблиці 3, прогнозують меншу ймовірність прояву канцерогенної дії віртуальних речовин у самців, ніж у самок. У самок щурів протестовані сполуки можуть потенційно викликати рак слухової сальної залози, тонкого кишківника, шлунка та молочних залоз, тоді як у самок мишей є ризик розвитку раку легень і кровотворної системи (найбільш імовірний прояв зафіксовано для речовини **7**). Вірогідність раку слухової сальної залози зменшується з подовженням карбонового ланцюга замісника в 7-му положенні, тоді як раку шлунка – збільшується. Лише для сполук **2** і **7** для щурів-самців і мишей-самців відповідно з низькою ймовірністю прогнозується можливість розвитку раку шкіри.

Наступним етапом наших досліджень було за допомогою онлайн-ресурсу *protox3* для представників віртуальної бібліотеки спрогнозувати клас токсичності та LD₅₀. Усі речовини належать до 4-го класу токсичності (шкідливі за перорального надходження – 300 < LD₅₀ ≤ 2000). Сполука **1** має найменше прогнозоване значення LD₅₀ (780 мг/кг), для речовин **2–7** LD₅₀ зафіксовані на рівні 1000 мг/кг, а для сполук **8–12** – 1040 мг/кг. Отже, подовження алкільного замісника в 7-му положенні знижує ймовірну величину токсичності. Слід зазначити, що розгалуженість алкільного фрагмента не впливала на ступінь прогнозованої токсичності.

За надходження в організм людини речовини зазнають біотрансформації. Перша фаза біотрансформації спрямована на введення в структуру молекул функціональних груп, які допоможуть збільшити розчинність

Таблиця 3 – Прогнозована (у %) канцерогенна дія віртуальних сполук

Сполука	Самці	Самки			
	Орган, що уражається	Орган, що уражається			
	Шкіра	Слухова сальна залоза	Тонкий кишківник	Шлунок	Молочні залози
	Щури				
2	35,6	57,1	30,1	33,0	–
3	–	42,2	30,1	35,1	26,7
5	–	40,0	35,8	–	26,4
6	–	39,3	–	50,1	–
7	–	37,1	33,3	–	–
	Миші				
	Шкіра	Кровотворна система		Легені	
2	–	42,9		36,1	
3	–	42,9		39,4	
5	–	52,8		44,6	
6	39,1	36,9		38,0	
7	–	54,4		44,8	

сполук, а отже, пришвидшити їх виведення з організму. Друга фаза біотрансформації – фаза кон'югації, яка супроводжується укрупненням молекул і подальшим збільшенням їх розчинності. Зазвичай в організмі всі речовини піддаються спочатку I фазі біотрансформації, а потім – II. Однак є випадки, коли паралельно проходять два процеси незалежно один від одного. Тому за допомогою онлайн-ресурсу <https://www.way2drug.com/ga/> було проведено прогнозування потенційних напрямів метаболізму сполук віртуальної бібліотеки.

Результати, наведені в таблиці 4, констатують, що тільки для сполуки **1** найбільш імовірним буде процес N-ацетилювання (II фаза біотрансформації). Для інших речовин N-дезалкілювання (I фаза біотрансформації) переважає над N-ацетилюванням. Вірогідність процесу N-дезалкілювання зростає від сполуки **1** до сполуки **3**, а потім поступово зменшується. Варто зазначити, що введення у структуру молекул розгалужених алкільних фрагментів (речовини **5** і **7**) призводить до зменшення ймовірності перебігу цього процесу. Сполуки **6**, **8–12** мають однаковий відсоток імовірних напрямів метаболізму, отже, подальше подовження алкільного залишку статистично не впливає на біотрансформацію віртуальних речовин.

Низька вірогідність перебігу метаболічних процесів імовірно пов'язана з доброю

розчинністю модельних сполук, яку було перевірено з використанням онлайн-програми <http://www.swissadme.ch/index.php>.

Обчислені показники, наведені в таблиці 5, мають майже лінійну залежність між кількістю атомів карбону в алкільному фрагменті 7-го положення речовин **1–12** та їх категорією розчинності.

За допомогою онлайн-програми <http://www.swissadme.ch/index.php> було досліджено лікоподібність віртуальних сполук. Відповідно до правила Ліпінського для прогнозування останньої враховувалися критерії: молекулярна маса (≤ 500 а. о. м.); коефіцієнт розподілу октанол – вода ($\log P_{o/w} < 5$); кількість донорів (≤ 5), кількість акцепторів (≤ 10).

Аналіз даних таблиці 6 дає змогу стверджувати, що всі протестовані віртуальні молекули підпорядковуються правилу Ліпінського, а отже, можуть розглядатися як перспективні об'єкти досліджень, спрямованих на пошук нових потенційних біологічно активних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Випробовувані сполуки ряду 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот завдяки широкому спектру фармакологічної активності, помірному ризику розвитку побічних ефектів, порівняно

Таблиця 4 – Прогнозування (у %) метаболізму віртуальних сполук

Сполука	Напрямок метаболізму						
	N-Ацетилювання	N-Дезалкілювання	N-Окислення	N-Гідроксилювання	Дегідратування	Гідроліз	Аліфатичне гідроксилювання
1	48,0	31,1	21,9	18,6	–	–	–
2	38,4	48,5	–	–	28,7	16,1	–
3	39,1	50,4	–	–	32,7	–	30,1
4	35,7	44,2	–	–	29,8	17,5	31,2
5	32,4	32,6	24,1	–	25,1	18,6	48,4
6, 8–12	34,5	39,6	–	–	30,6	18,7	31,8
7	30,6	32,4	–	–	26,8	31,3	–

Таблиця 5 – Прогнозування розчинності віртуальних сполук

Розчинність, моль/л	Сполука											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	$1.21 \cdot 10^{-2}$	$7.67 \cdot 10^{-3}$	$3.47 \cdot 10^{-3}$	$2.00 \cdot 10^{-3}$	$1.53 \cdot 10^{-3}$	$8.90 \cdot 10^{-4}$	$8.97 \cdot 10^{-4}$	$3.95 \cdot 10^{-4}$	$1.75 \cdot 10^{-4}$	$7.75 \cdot 10^{-5}$	$3.42 \cdot 10^{-5}$	$1.49 \cdot 10^{-5}$
Категорія	Розчинна									Середньорозчинна		

Таблиця 6 – Розраховані значення критеріїв лікоподібності

Сполука	Молекулярна маса, а. о. м.	Коефіцієнт розподілу октанол – вода	Кількість донорів	Кількість акцепторів	Відповідність правилу Ліпінського
1	338,28	1,17	3	8	Так*
2	352,30	0,47	3	8	Так*
3	366,33	1,08	3	8	Так*
4	380,36	1,32	3	8	Так*
5	380,36	1,30	3	8	Так*
6	394,38	1,36	3	8	Так*
7	394,38	1,61	3	8	Так*
8	408,41	1,68	3	8	Так*
9	422,44	2,15	3	8	Так*
10	436,46	2,01	3	8	Так*
11	450,49	2,87	3	8	Так*
12	464,52	3,12	3	8	Так*

Примітка: * Усі сполуки відповідають правилу Ліпінського, але мають зовелику кількість атомів N та O, що свідчить про можливі проблеми зі складністю речовин.

невисокій токсичності та достатній розчинності у воді є цікавими щодо подальших синтетичних досліджень.

2. Серед протестованих віртуальних речовин можна виділити дві сполуки-лідери: речовина з метильним замісником у положенні 7 (1), що має водночас високий відсоток імовірності прояву периферичної судинорозширювальної та антигіпертензивної дій і може розглядатися як потенційний засіб для лікування артеріальної гіпертензії, та сполука з етильним фрагментом у 7-му положенні (2), для якої прогнозується висока ймовірність здатності інгібувати АТФ-азу

і яка може стати перспективним об'єктом досліджень, спрямованих на створення препаратів для лікування множинної мієломи.

3. Визначені високі значення напівлетальних доз віртуальних речовин дали змогу не тільки віднести їх до 4-го класу токсичності, але й вважати першочерговими кандидатами для подальших випробувань.

4. Усі модельні сполуки відповідають критеріям лікоподібності за Ліпінським, що додатково свідчить про правильно вибраний напрям досліджень щодо одержання оригінальних потенційних субстанцій лікарських речовин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Сімонов П. В. In silico: новий напрям у розробці фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів. *Клінічна фармація*. 2012. Т. 16, № 2. С. 4–14.
2. Ніженковська І. В., Вельчинська О. В., Кучер М. М. Токсикологічна хімія : підручник для фармацевтичних закладів вищої освіти. 3-тє вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2020. 372 с.
3. Xanthine alkaloids: occurrence, biosynthesis, and function in plants / H. Ashihara, K. Mizuno, T. Yokota, A. Crozier. *Progress in the chemistry of organic natural products*. 2017. Vol. 105. P. 1–88. DOI: 10.1007/978-3-319-49712-9_1.
4. Szymańska E., Mazurkiewicz J., Kieć-Kononowicz K. Methods for the synthesis of xanthine-derived polycyclic fused systems. *Heterocyclic Communications*. 2013. Vol. 19, № 5. P. 297–310. DOI: 10.1515/hc-2013-0082.

5. Perviz S., Khan H., Pervaiz A. Plant alkaloids as an emerging therapeutic alternative for the treatment of depression. *Front Pharmacol*. 2016. Vol. 7. P. 185394. DOI: 10.3389/fphar.2016.00028.
6. 8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthine, the production thereof and the use in the form of a dpp inhibitor : pat. WO 2005/085246 AGermany : C07D 473/04, A61K 31/437, A61P 3/10. PCT/EP2005/001427 ; Applic. Date 12.02.2005 ; Public. Date 15.09.2005.
7. Salt forms of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine : US 9.212,183 B2 United States : AO1N 43/90, A61K 31/52, C07D 473/00, C07D 473/04, A61K31/185, A61K 31/19, A61K31/192, A61K31/194, A61K31/522, C07C 59/06, C07C 59/235, C07C 63/08. Applic. Date 9.05.2014 ; Public. Date 9.10.2014.
8. Kapri A., Gupta N., Nain S. Recent Advances in the Synthesis of Xanthines: A Short Review. *Scientifica (Cairo)*. 2022. Vol. 2022. P. 8239931. DOI: 10.1155/2022/8239931.

9. Slimming composition containing a xanthine-based base, a dimethicone copolypol and a polyurethane powder : pat. DE602005000986D1 Germany : CPC A61K 8/4953, A61K 8/87, A61K 8/894, A61K 8/9771, A61K 8/9789, A61Q 19/06, A61K 2800/782 ; Applic. Date 10.10.2005 ; Public. Date 10.10.2005.

10. Xanthine derivatives, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions : pat. US 20100173916A1 United States : A61K 31/52, C07D 473/00, A61P 3/10, A61P 19/02, A61P 9/10, A61P 19/10, A61P 3/04, A61K 31/522. Applic. Date 16.03.2010 ; Public. Date 8.07.2010.

11. Sulfonamide substituted xanthine derivatives : pat. US 007148229B2 United States : C07D 473/08, C07D 473/04, C07D 473/06, A61P 31/522, A61P 31/31. Applic. Date 11.02.2004 ; Public. Date 30.09.2004.

12. Metal complexes of xanthine and its derivatives: Synthesis and biological activity / M. O. Dar et al. *J Inorg Biochem.* 2023. Vol. 246. P. 112290. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112290.

13. Amide substituted xanthine derivatives with gluconeogenesis modulating activity : pat. PCT/EP2003/005922 : A61P 3/10, A61P 43/00, A61P 7/12,

C07D 473/02, C07D 473/04, C07D 473/06. Applic. Date 05.06.2003 ; Public. Date 24.12.2003.

14. Novel 8-(Piperazine-1-yl)- and 8-(1,4 Diazepan-1-yl)-xanthine, the production and use thereof in the from of a drug : pat. EP2004013144 : C07D 473/04, A61P 5/00. Applic. Date 19.11.2004 ; Public. Date 13.02.2008.

15. Martres P. HM74a agonists: will they be the new generation of nicotinic acid? *Curr Top Med Chem.* 2009. Vol. 9, № 5. P. 428–435. doi: 10.2174/156802609788340814.

16. DPP-IV inhibitor combined with a further anti-diabetic agent, tablets comprising such formulations, their use and process for their preparation : pat. US 9155705 B2 United States : A61K 45/06, A61K 9/16, A61K 31/522, A61K 9/20, A61K 9/24, A61K 31/155. Applic. Date 2.04.2009; Public. Date 3.12.2009.

17. Inhibition of proteolytic and ATPase activities of the proteasome by the BTK inhibitor CGI-1746 / O. A. Akintola et al. *iScience.* 2024. Vol. 27, № 11. P. 110961. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110961.

18. Bortezomib in cancer therapy: Mechanisms, side effects, and future proteasome inhibitors / O. Sogbein et al. *Life Sciences.* 2024. Vol. 358. P. 123125. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123125.

REFERENCES

1. Chekman, I.S., Nebesna, T.Yu., & Simonov, P.V. (2012). In silico: novyy napryam u rozrobttsi farmakolohichnykh ta farmatsevtichnykh vlastyvostey likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of drugs]. *Clinical Pharmacy*, 16 (2), 4–14 [in Ukraine].

2. Nizhenkovska, I.V., Velchynska, O.V., & Kucher, M.M. (2020). *Toksikolohichna khimiya. [Toxicological Chemistry]*. Kyiv: "Medytsyna" [in Ukraine].

3. Ashihara, H., Mizuno, K., Yokota, T., & Crozier, A. (2017). Xanthine alkaloids: occurrence, biosynthesis, and function in plants. *Progress in the chemistry of organic natural products*, 105, 1–88. DOI: 10.1007/978-3-319-49712-9_1.

4. Szymańska, E., Mazurkiewicz, J., & Kieć-Kononowicz, K. (2013). Methods for the synthesis of xanthine-derived polycyclic fused systems. *Heterocyclic Communications*, 19 (5), 297–310. DOI: 10.1515/hc-2013-0082.

5. Perviz, S., Khan, H., & Pervaiz, A. (2016). Plant alkaloids as an emerging therapeutic alternative for the treatment of depression. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 185394. DOI: 10.3389/fphar.2016.00028.

6. Himmelsbach, F., Langkopf, E., Eckhardt, M., Tadayyon, M., & Tomas, L. (2005). 8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthine, the production thereof and the use in the form of a dpp inhibitor. *WO Pat. Apl, 2005085246*.

7. Sieger, P., & Pfengle, W. (2015). Salt forms of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine. *U.S. Patent No. 9,212,183*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

8. Kapri, A., Gupta, N., & Nain, S. (2022). Recent Advances in the Synthesis of Xanthines: A Short

Review. *Scientifica*, 1, 8239931. DOI: 10.1155/2022/8239931.

9. Moreno, A., Piot, B. (2008) Slimming composition containing a xanthine-based base, a dimethicone copolypol and a polyurethane powder. DE602005-000986.

10. Himmelsbach, F., Mark, M., Eckhardt, M., Langkopf, E., Maier, R., & Lotz, R. (2004). Xanthine derivatives, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions. *U.S. Patent Application No. 10/467,961*.

11. Dunten, P.W., Foley, L.H., Hubby, N.J., Pietranico-Cole, S.L., & Yun, W. (2006). Sulfonamide substituted xanthine derivatives. *U.S. Patent No. 7,148,229*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

12. Dar, M.O., Mir, R.H., Mohiuddin, R., Masoodi, M.H., & Sofi, F.A. (2023). Metal complexes of xanthine and its derivatives: Synthesis and biological activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 246, 112290. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112290.

13. Dunten, P.W., Foley, L.H., Hubby, N.J.S., Pietranico-Cole, S.L., and Yun, W. (2009). Amide substituted xanthine derivatives with gluconeogenesis modulating activity. *EP1515972B1*.

14. Himmelsbach, F., Langkopf, E., Eckhardt, M., Tadayyon, M., & Tomas, L. (2008). Novel 8-(Piperazine-1-yl)- and 8-(1, 4 Diazepan-1-yl)-xanthine, the production and use thereof in the from of a drug. *EP1689748B1*.

15. Martres, P. (2009). HM74a agonists: will they be the new generation of nicotinic acid? *Current topics in medicinal chemistry*, 9 (5), 428–435. DOI: 10.2174/156802609788340814.

16. Himmelsbach, F., Langkopf, E., Eckhardt, M., Mark, M., Maier, R., & Lotz, R. (2010). DPP-IV inhibitor combined with a further antidiabetic agent, tablets comprising such formulations, their use and process for their

preparation. U.S. Patent No. 7,838,529. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

17. Akintola, O.A., Patterson, M.B., Smith, J.G., DeMartino, G.N., Mitra, A.K., & Kisselev, A.F. (2024). Inhibition of proteolytic and ATPase activities of the proteasome by the BTK inhibitor CGI-1746. *iScience*,

27 (11), 110961. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110961.

18. Sogbein, O., Paul, P., Umar, M., Chaari, A., Batuman, V., & Upadhyay, R. (2024). Bortezomib in cancer therapy: Mechanisms, side effects, and future proteasome inhibitors. *Life Sciences*, 358, 123125. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123125.

Адреса для листування: mikhalkiv@tdmu.edu.ua

M. M. Mykhalkiv, D. B. Korobko, Yu. V. Ihnatsevych, I. B. Ivanusa
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

RESEARCH OF CERTAIN TOXICO-KINETIC PARAMETERS OF THE SERIES OF 2-(2-(7-ALKYL-1,3-DIMETHYL-2,6-DIOXO-2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H-PURINE-8-YL) HYDRAZONO)SUCNIC ACIDS

Summary

Introduction. Preliminary assessment of potential pharmacological properties and toxicity of the relevant compounds is an important stage in the development of new active pharmaceutical ingredients. It allows to determine their therapeutic potential, as well as possible negative impact on humans, animals, plants and the environment. For example, known xanthine (2,6-dioxopurine) derivatives have been shown to exert significant effects on the body, including bronchodilatory, cardiotonic, diuretic, anti-aggregant, antioxidant, and antitumor activities. This clearly confirms the promise of further research aimed at developing new pharmaceutical substances based on this heterocycle.

The aim of the study – to conduct a series of *in silico* tests of virtual compounds – purine derivatives: 2-(2-(7-alkyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-yl)hydrazono)succinic acids to determine their individual toxico-kinetic parameters.

Research Methods. *In silico* methods for predicting pharmacological activity, side and toxic effects, carcinogenicity, half-lethal dose, metabolism, druglikeness parameters.

Results and Discussion. Screening researches have shown that all substances in the virtual library are highly likely to exhibit antihypertensive effects due to peripheral vasodilation. The lead compound is a methyl derivative at the 7-position. The introduction of a branched alkyl fragment into the molecular structure slightly reduces the likelihood of exhibiting all types of pharmacological activity. The compound with an ethyl substituent at the 7-position has the highest probability of being a potential ATP protease inhibitor. The tested compounds do not exhibit hepatotoxic or cardiotoxic effects; however, there is a probability of developing respiratory toxicity. They belong to toxicity class 4, meaning they are relatively low-toxic. All substances in the virtual library demonstrate good water solubility, ensuring the necessary pharmaco-technological properties. It was determined that upon entering the body, they will undergo phase I biotransformation. The model compounds meet Lipinski's rule (a sufficiently high level of drug similarity has been established).

Conclusions. Virtual substances of the series of 2-(2-(7-alkyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-yl)hydrazono)succinic acids are likely to exhibit antihypertensive effects due to peripheral vasodilation according to the results of *in silico* researches; they are low-toxic substances, soluble in water; they meet Lipinski's rule. The leading compounds are molecules with methyl and ethyl fragments in the 7-position.

KEY WORDS: *in silico* research; toxicokinetic parameters; pharmacological and toxic effects; metabolism; druglikeness.