

Чиряпкин А.С.,

*преподаватель кафедры фармацевтической химии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»*

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Пятигорск

Кодониди И.П.,

*доктор фармацевтических наук,
профессор кафедры органической химии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»*

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Пятигорск

Поздняков Д.И.,

*кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»*

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Пятигорск

ПРОТИВОКОРОНАВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОМЕТИНОВ, ТИЕНОПИРИМИДИНОВ И ПРОИЗВОДНЫХ 6,7-ДИМЕТОКСИХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА

Аннотация: В статье приводятся результаты изучения противокоронавирусной активности азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды, 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она и производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она.

Ключевые слова: COVID-19, азометины, пиримидины, хиназолиноны, протеазы, противовирусная активность

Abstract: The article presents the results of studying the anticoronavirus activity of azomethine derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide, 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one and derivatives of 6,7-dimethoxyquinazoline-4(3H)-one.

Keywords: COVID-19, azomethines, pyrimidines, quinazolinones, proteases, antiviral activity

Появление новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в конце декабря 2019 года привело к пандемии и оказало существенные нагрузки на систему здравоохранения. Данное вирусное заболевание характеризуется высокой контагиозностью и различными степенями тяжести протекания. В первую очередь новая коронавирусная инфекция поражает дыхательную систему человека. Наиболее распространенными симптомами инфекции являются повышение температуры тела, кашель и общее недомогание. Далее у человека начинается выделение мокроты, появляется головная боль и одышка. Картина заболевания SARS-CoV-2 схоже с пневмонией, так как в первую очередь поражаются легкие. Также зачастую у инфицированных

COVID-19 встречаются в патогенезе заболевания желудочно-кишечные расстройства, например, диарея [1].

Сейчас активно продолжается поиск эффективных протоколов лечения вирусной инфекции, которые заключаются в подборе наиболее рациональной комбинации лекарственных средств. Также активно ведутся научные исследования по разработке новых органических веществ, которые будут специфично воздействовать на биологические мишени COVID-19. В качестве биологических мишеней для действия противовирусных средств против SARS-CoV-2 можно выбрать две вирусные протеазы: главная протеаза (Mpro) и папаино-подобная протеаза (PLpro). Главная протеаза SARS-CoV-2 Mpro отвечает за индуцированный вирусом апоптотический сигнал, а PLpro-за удаление убиквитина и ISG15 из белков клетки-хозяина, что помогает коронавирусам уклониться от врожденных иммунных реакций хозяина. Таким образом, ингибирующее воздействие на данные протеазы SARS-CoV-2 может снизить активность вирусной репликации и приводить к нарушению жизнедеятельности вируса в инфицированных клетках [2].

Как известно, производные пиримидина проявляют широкий спектр биологической активности. В частности, среди группы этих органических соединений присутствуют представители, которые обладают выраженным противовирусным действием. Так, в медицинской практике профилактики и лечения различных инфекций используются зидовудин, ламивудин, трифлуридин, ацикловир. [3]. Помимо пиримидинов, имеются литературные данные, указывающие, что производные хиназолинона могут обладать противовирусной активностью, в частности против SARS-CoV-2. Они проявляют хорошую эффективность в ингибировании синтеза РНК, обусловленного РНК-зависимой РНК-полимеразой SARS-CoV-2 в совокупности с низкой их токсичностью [4].

В качестве объектов исследования выступают ранее синтезированные азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-

карбоксамид [5, 6] и советующие продукты их циклизации – 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она [7, 8]. Также проводилось изучение производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она, содержащих остатки аминокислот и дипептидов [9]. Общая формула изучаемых соединений приведена на рисунке 1.

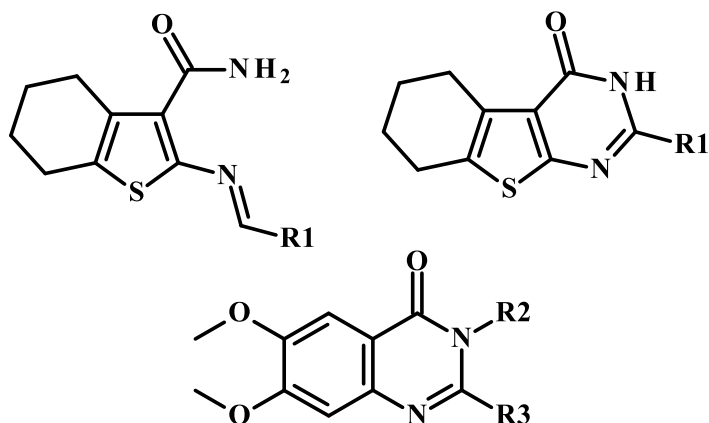


Рисунок 1. Общая формула изучаемых соединений

Оценка ингибирующей активности проводилась *in vitro* в отношении главной протеазы (Mpro) SARS-Cov-2 и папаино-подобной протеазы (PLpro) SARS-Cov-2. Методика заключалась в инкубировании серии разведений анализируемого соединения с хромогенным пептидным субстратом Mpro или PLpro с дальнейшим измерением оптической плотности полученных смесей при 450 нм. Степень ингибирования ферментативной активности рассчитывали по разнице оптической плотности опытной/контрольной и холостой проб в %. На основании полученных результатов строили кривую зависимости «ингибирующая активность – logC» и рассчитывали коэффициент полуингибиции (IC₅₀) в мМ/мл методом пробит-анализа. Все тесты выполнены в триплетном варианте с расчетом M±SEM (среднее±стандартная ошибка среднего).

Для азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамид противовирусная активность не сильно выражена. Наибольшая способность ингибировать активность главной и

папаино-подобной протеаз COVID-19 обладает азометиновое производное, содержащее остаток 3,5-дибром-2-гидроксифенила. Что касается 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она, то сочетание гидрокси- и метоксигрупп с тетрагидротииенопиримидиновым ядром привело к проявлению данными соединениями выраженных противовирусных свойств. Так, для 2-(4-гидрокси-3-метоксифенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она IC_{50} Pro SARS-Cov-2 составляет 0.08 ± 0.015 мкМ/мл, а IC_{50} MPro SARS-Cov-2 равна 0.03 ± 0.0016 мкМ/мл. Для всех проанализированных производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она характерна высокая способность ингибировать протеазы SARS-Cov-2. Наиболее выражена она у соединения, которое включает в свое строение пропил и остаток глицилтриптофана.

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлены соединения, которые обладают выраженной противокоронавирусной активностью, и, следовательно, они являются перспективными соединениями для дальнейшего фармакологического изучения.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90060.

Использованные источники:

1. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // Journal of Autoimmunity. – 2020. – Vol. 109. – P. 102433.
2. Rothan H.A., Teoh, T.C. Cell-Based High-Throughput Screening Protocol for Discovering Antiviral Inhibitors Against SARS-COV-2 Main Protease (3CLpro) // Mol Biotechnol. – 2021. – Vol. 63. P. 240– 248.
3. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов // Астраханский медицинский журнал. 2015. – Т. 10, № 1. – С. 12-29.

4. Zhao J., Zhang Y., Wang M., et al. Quinoline and Quinazoline Derivatives Inhibit Viral RNA Synthesis by SARS-CoV-2 RdRp // *ACS Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 7, No. 6. – P. 1535–1544.
5. Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Ларский М.В. Целенаправленный синтез и анализ биологически активных азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 19–25.
6. Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I., Zolotych D.S. Synthesis and QSAR of new azomethine derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Pharmacologyonline*. – 2021. – Vol. 3. – P. 563–584.
7. Chiriapkin A., Kodonidi I., Pozdnyakov D. Targeted Synthesis and Study of Anti-tyrosinase Activity of 2-Substituted Tetrahydrobenzo[4,5]Thieno[2,3-d]Pyrimidine-4(3H)-One // *Iran J Pharm Res*. – 2022. – Vol. 21, No. 1. – P. e126557.
8. Chiriapkin, A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I., Glushko A. A. Synthesis, in vitro and docking studies of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Chimica Techno Acta*. – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. 20229204.
9. Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I. Synthesis and evaluation of cerebroprotective activity of novel 6,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one derivatives containing residues of amino acids and dipeptides // *Chimica Techno Acta*. – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. 20229212.