

Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова, О. Є. Ядловський

## Раціональний дизайн у створенні потенційних нестероїдних протизапальних препаратів – інгібіторів COX і 5-LOX

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, біологічно активні речовини, інгібітори циклооксигенази (COX) і ліпоксигенази (5-LOX), докінг

Запалення – одна з найважливіших еволюційно закріплених захисних реакцій організму на ушкодження (травма, хімічні, фізичні, біологічні шкідливі чинники). Запалення є складним біохімічним процесом, що запускається внаслідок ушкодження тканин/клітин і супроводжується локальним вивільненням низки біохімічних медіаторів (активні форми кисню, оксид азоту, брадикінін, простагландини, простацикліни, прозапальні цитокіни та хемокіни).

Неконтрольоване та стійке запалення може еволюціонувати в хронічне захворювання й ставати фундаментальною основою патогенезу ревматоїдного артрити, запальних захворювань кишечника, метаболічного синдрому та діабету, ішемічної хвороби серця, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, злоякісних новоутворень і багатьох інших, які є частотою причиною інвалідизації та смерті. Саме з тяжкістю та складністю запальних захворювань пов'язують зростаючий тягар видатків на охорону здоров'я [1, 2].

Протягом десятиріч основними препаратами вибору для лікування запальних захворювань залишалися традиційні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та селективні

інгібітори циклооксигенази-2 – коксиби (COXIBs). Недостатня ефективність і незадовільні профілі безпеки НПЗП і коксибів, що застосовуються у практичній медицині, обумовлюють актуальність подальшої розробки засобів лікування складних запальних захворювань. У цьому сенсі цікавими залишаються біологічно активні «малі молекули» (молекулярна маса < 1000 Да), які зазвичай діють швидко та здатні активізувати або пригнічувати функцію білків.

Після революційних відкриттів у молекулярній біології та геномі клітинних мішеней і сигнальних шляхів, нових досягнень у галузі медичної хімії та інших наук [3] мішень-орієнтовані підходи, які базуються на отриманні речовин, комплементарних ідентифікованим у ході фундаментальних досліджень патогенезу захворювань мішеням, стали домінуючими [4]. У цьому напрямі важливе місце посідає теоретичне передбачення нових, орієнтованих на мішень сполук зі заданими властивостями – раціональний дизайн ліків (Drug design). Drug Design дозволяє більш оперативно та цілеспрямовано вирішувати практично важливі проблеми з меншими економічними затратами. *In silico* підходи (віртуальний скринінг, молекулярне моделювання, комп'ютерне прогнозування активності та токсичності, молекулярний докінг та ін.) характеризуються широкими можливостями

для створення біологічно активних речовин (БАР) різної спрямованості дії та широко використовуються на практиці. У цьому сенсі особливо перспективними для розробки потенційних мішень-орієнтованих (таргетних) препаратів вважаються докінгові дослідження.

*Мета дослідження* – проаналізувати дані джерел літератури щодо розробки нових протизапальних засобів з різною селективністю до ізоформ цикло- і ліпоксигенази та на прикладах продемонструвати можливості Drug Design в їхньому пошуку.

Мішені для дії протизапальних речовин

Першими ідентифікованими та найкраще охарактеризованими мішенями для протизапальних засобів залишаються ключові ферменти каскаду арахідонової кислоти (АК) – циклооксигенази (COX-1 і COX-2) та ліпоксигенази (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX), які зберігають свою актуальність. Водночас поза увагою не залишаються інші потенційні мішені та сигнальні шляхи, що пов'язані зі запаленням (протеїнкінази, які активуються мітогенами (MAP-кінази); фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ); фактор ядерної транскрипції (NF- $\kappa$ B) та ін.). Зростає зацікавленість щодо розробки так званих «багатоцільових» протизапальних засобів, яка базується на припущенні, що збалансована модуляція декількох релевантних взаємопов'язаних мішеней може бути більш ефективною, ніж вибіркова дія на окремі одиничні мішені, і дозволить підвищити ефективність і поліпшити профіль безпеки при лікуванні складних запальних захворювань [5–8]. Серед деяких описаних комбінацій мішеней як перспективні розглядають: комбінацію COX та LOX; фосфоліпази A2 і лейкотрієн-A4 гід-

ролази (PLA2 и LTA4H); мікросомальної простагландин-E2 синтази-1 і 5-ліпоксигенази (mPGES-1 і 5-LOX); 5-ліпоксигенази та тромбоксан A2 синтази (5-LOX і TXA2); циклооксигенази та лейкотрієн-A4 гідролази (COX-2/COX-1 і LTA4H); амідгідролази жирних кислот і специфічної до ендоканабіноїдного субстрату циклооксигенази-2 (FAAH/CB2 і COX-2). Хоча даних щодо клінічної ефективності подвійних інгібіторів недостатньо, вважають, що їхній успіх зможе кардинально змінити парадигму відкриття нових протизапальних засобів [9].

*Циклооксигеназа (Cyclooxygenase, EC 1.14.99.1).* Циклооксигеназа (систематична назва простагландин-ендопероксид-синтаза, PTGS) – фермент, що відповідає за утворення з АК простаноїдів, включаючи тромбоксан і простагландини, такі як простациклін. Циклооксигеназа (COX) – біфункціональний мембранозв'язаний гомодимер з функцією оксигенази жирних кислот і пероксидази. Вона є ключовим ферментом запального процесу й натепер основною мішенню НПЗП. У ссавців присутні дві каталітичні функціональні ізоформи COX – COX-1 (PTGS1) і COX-2 (PTGS2). Ці ізоформи мають спільну білкову послідовність, й їхній каталітичний механізм дуже схожий. Обидві ізоформи COX активуються пероксидами, однак COX-1 для активації потребує значно більш високих концентрацій, ніж COX-2 [10, 11]. Ізоформи COX складаються з трьох доменів, один з яких є каталітичним доменом, що містить активні центри оксигенази жирних кислот і пероксидази. Сайт оксигенази прихований глибоко в каталітичному домені, вхід в який регулюється амінокислотами Arg120, Tyr355 та Glu524. Об'єм сайту COX-1 приблизно на 20 % є меншим, ніж об'єм сайту COX-2. Крім того сайт

COX-2 містить додаткову гідрофільну бокову кишеню поряд з Phe518. У COX-1 доступу до цієї кишені перешкоджають об'ємні амінокислоти Ile523 та Ile434, які в COX-2 заміщені молекулами валіну, що мають менший об'єм [10, 11].

Оксигеназний сайт каталізує синтез простагландинів з АК. COX-1 робить основний внесок у синтез тромбоксану A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), тоді як COX-2 забезпечує переважно синтез простагландину E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) та простацикліну (PGI<sub>2</sub>). Таким чином, делеція гена COX-1 викликає переважно агрегацію тромбоцитів, тоді як делеція гена COX-2, можливо, шкідлива для організму. Сьогодні вважають, що COX-1 відповідає за первинну простаноїдну відповідь на стимули запалення, особливо в тих клітинах і тканинах, де вона експресується конститутивно, тоді як індукцйбельний фермент COX-2 сприяє синтезу простаноїдів на пізніших етапах процесу запалення. Важливо, що підвищена регуляція COX-1 була виявлена за різних форм раку, таких як рак шкіри, молочних залоз, колоректального раку й епітеліального раку яєчників, а також за атеросклерозу, токолізу, нейрозапалення. Саме тому пошук вибіркових інгібіторів COX-1 розглядається як один з перспективних напрямів розробки засобів для лікування раку та нейродегенеративних захворювань. Крім того є повідомлення про кардіозахисну роль COX-1, яка задіяна в контролі агрегації тромбоцитів. COX-1 також ідентифіковано як один з двох основних ферментів, що беруть участь у синтезі хіміопротекторних факторів, які отримані з мезенхімальних стовбурових клітин і здатні модулювати відповідь на хіміотерапію. Таким чином, селективні інгібітори COX-1 можуть започаткувати перспектив-

ний напрям у розробці нових проти-запальних речовин з потенційною активністю щодо захворювань, відмінних від тих, які зазвичай лікуються НПЗП.

*Ліпоксигенази (Lipoxygenases, EC 1.13.11).* Ліпоксигенази (LOX) – сімейство (негемових) залізовмісних ферментів, більшість з яких каталізують діоксигенацію поліненасичених жирних кислот у ліпідах, що містять цис, цис-1,4-пентадієн, у клітинні сигнальні агенти: аутокринні, паракринні та ендокринні. Різні типи ліпоксигеназ ідентифіковано в тканинах рослинного та тваринного походження. Вони залучені до різних клітинних функцій. Ліпоксигенази, що діють на АК (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX), класифікуються за номером атома вуглецю, що окиснюється цим ферментом. 5-LOX (систематична назва арахідонат 5-ліпоксигеназа, ALOX5) – один з членів сімейства ліпоксигеназ, який у людини кодується геном ALOX5 [12]. Вона перетворює незамінні жирні кислоти (EFA) на лейкотрієни, а також на широкий спектр інших БАР. ALOX5 є поточною мішенню для фармакологічного втручання з метою лікування низки захворювань. Цей розчинний мономерний білок складається з 673 амінокислот з молекулярною масою ~ 78 кДа. Структурно 5-LOX має: С-кінцевий каталітичний домен (залишки 126–673); N-кінцевий С2-подібний домен, який сприяє його зв'язуванню з субстратами ліганду, Ca<sup>2+</sup>, клітинними фосфоліпідними мембранами, коактиноподібним білком (COL1) і білком Dicer; домен PLAT у межах свого С2-подібного домену (цей домен, за аналогією з іншими білками, що несуть домен PLAT, може бути рухомою «кришкою» над сайтом зв'язування субстрату ALOX5); сайт зв'язування аденозинтрифосфату (АТФ),

який має вирішальне значення для метаболічної активності 5-LOX; багата на пролін ділянка (залишки 566–577), яку іноді називають SH3-зв'язуючим доменом – сприяє його зв'язуванню з білками доменів SH3, такими як Grb2 [13, 14].

5-LOX відіграє важливу роль у синтезі лейкотрієнів, які тісно пов'язані з розвитком і персистенцією запалення. Біологічні властивості свідчать про те, що антилейкотрієнові препарати можуть мати терапевтичний потенціал при ряді алергічних і запальних станів, таких як астма, ревматоїдний артрит, виразковий коліт тощо.

*Селективність НПЗП до мішеней.* Фармакологічний профіль і профіль безпеки НПЗП визначається їхньою селективністю до мішеней. Для оцінки селективності до різних ізоформ COX прийнято використовувати коефіцієнт селективності (IS), що визначається як відношення 50-відсоткової інгібуючої концентрації COX-1 до 50-відсоткової інгібуючої концентрації COX-2 ( $IS' = IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2}$ ) [11, 15–18].

Оцінка співвідношення COX-1/COX-2 *in vitro* описує експериментальну селективність ізоферментів COX, що відображає хімічні особливості різних НПЗП [16]. Залежно від

рівня селективності щодо різних ізоформ COX Patrignani та співавт. [16] зазначають, що біохімічна селективність є безперервною змінною. Коли концентрація НПЗП змінюється, змінюється і його відносна ефективність. Це певною мірою затруднює розділення традиційних НПЗП (т-НПЗП) і коксибів. Коефіцієнт селективності дозволяє поділяти препарати на більш селективні до COX-1, ніж до COX-2, або більш селективні до COX-2, ніж до COX-1. Якщо IS' менше 1, то препарат більше діє на COX-1, наприклад, напроксен та ібупрофен. Якщо IS' становить приблизно 1, препарат є неселективним інгібітором COX (наприклад, лорноксикам). Коли IS' вище 1, то препарат ефективніше пригнічує COX-2, ніж COX-1 (зокрема, піроксикам та індометацин приблизно в 3 рази, а етодолак, мелоксикам, диклофенак, целекоксиб, і вальдекоксиб у 6–60 разів більш селективні до COX-2). Високоселективні інгібітори COX-2, такі як еторикоксиб, рофекоксиб і люміракоксиб, характеризуються співвідношенням  $IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2}$  понад 100. Відповідно до результатів досліджень щодо рівня селективності НПЗП найвищу селективність до COX-2 демонструють коксиби (табл. 1), які,

Таблиця 1

*Інгібування нестероїдними протизапальними препаратами COX-1 і COX-2 in vitro [19]*

Препарат	n	IC <sub>50</sub> COX-1, μM	IC <sub>50</sub> COX-2, μM	Коефіцієнт селективності/ (IC <sub>50</sub> COX-1/ IC <sub>50</sub> COX-2)	Відносна селективність за диклофенаком
Рофекоксиб	825	18,80 ± 0,90	0,53 ± 0,02	35	11,6
Целекоксиб	31	6,70 ± 0,90	0,87 ± 0,18	7,6	2,53
Німесулід	12	4,10 ± 1,20	0,56 ± 0,12	7,3	2,43
Диклофенак	26	0,15 ± 0,04	0,05 ± 0,01	3,0	1
Мелоксикам	11	1,40 ± 0,40	0,70 ± 0,28	2,0	0,66
Індометацин	70	0,19 ± 0,02	0,44 ± 0,07	0,4	0,13
Ібупрофен	12	4,80 ± 3,50	24,30 ± 9,50	0,2	0,06
Піроксикам	22	0,76 ± 0,05	9,0 ± 1,30	0,08	0,02

на жаль, викликають проблеми щодо профілю кардіоваскулярної безпеки.

Останніми роками в зарубіжній літературі індекс селективності визначають як відношення 50-відсоткової інгібуючої концентрації COX-2 до 50-відсоткової інгібуючої концентрації COX-1 ( $IS'' = IC_{50} \text{ COX-2} / IC_{50} \text{ COX-1}$ , при цьому  $IS' = 1/IS''$ ). На думку деяких авторів [17, 18] порівняння селективності НПЗП до COX-1 і COX-2

доцільніше виконувати за значення-ми  $IC_{80}$ .

На діаграмах наведено розподіл НПЗП та їхній рейтинг залежно від селективності, що визначена за  $IC_{50}$  або  $IC_{80}$  (рис. 1–3).

Автори пропонують розподіляти НПЗП на дві групи: т-НПЗП і селективні інгібітори COX (с-НПЗП), для яких  $IS' \leq 5$  і  $IS' \geq 5$  відповідно [16, 17].

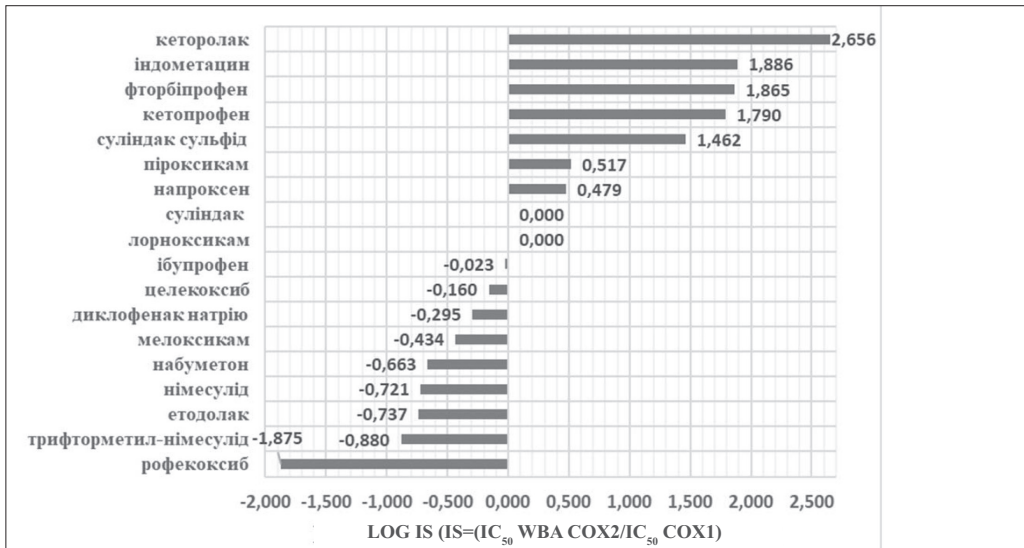


Рис. 1. Діаграма розподілу нестероїдних протизапальних препаратів за селективністю (COX-2/COX-1  $IC_{50}$  ratio value) (за даними [17])

Примітка. Тут і на рис. 2, 3: WBA – whole blood assay (цільна кров людини).

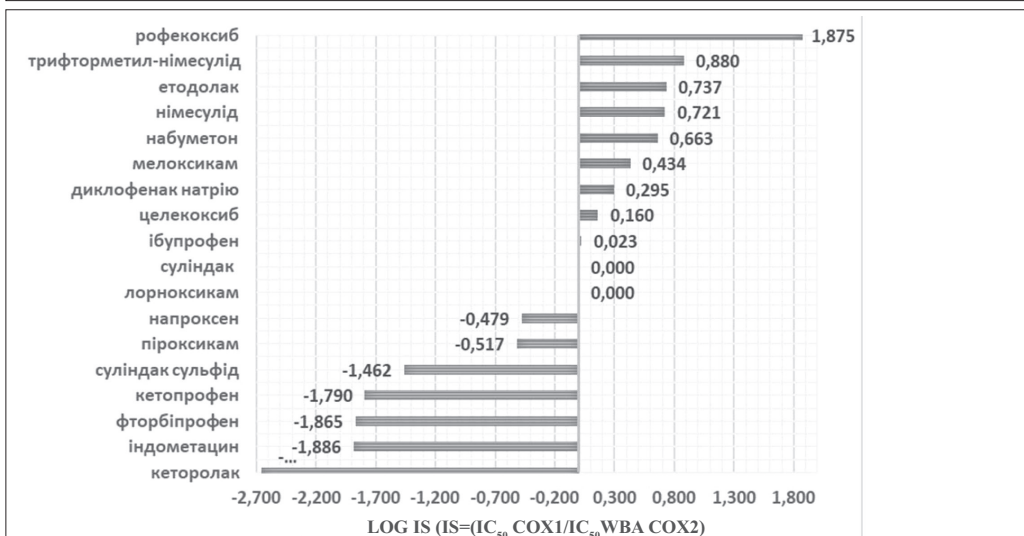
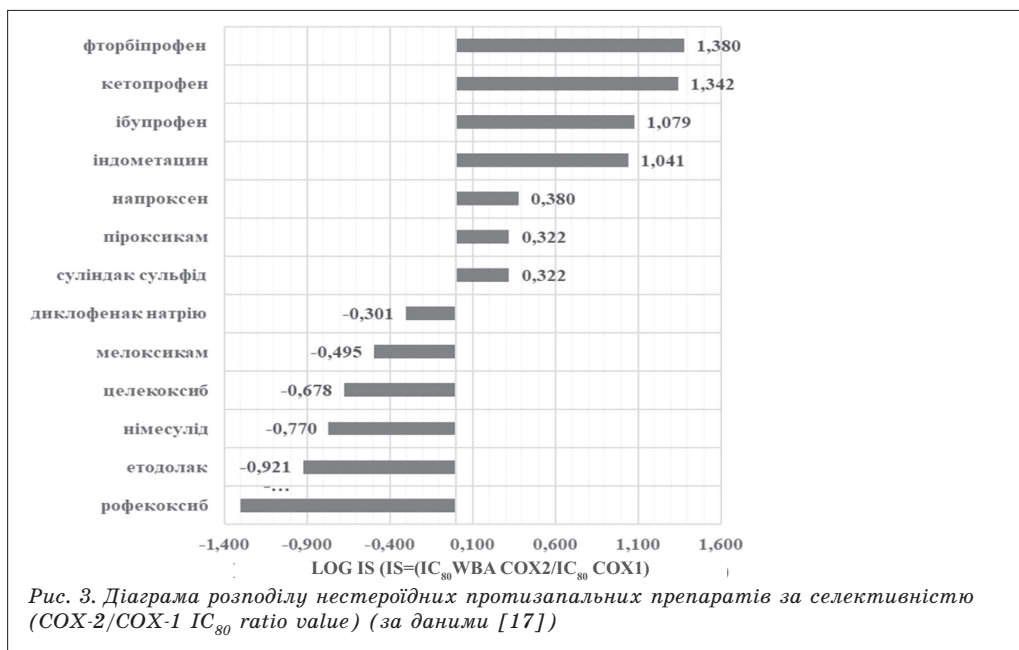


Рис. 2. Діаграма розподілу нестероїдних протизапальних препаратів за селективністю (COX-1/COX-2  $IC_{50}$  ratio value) (за даними [17])

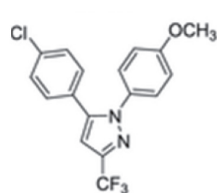




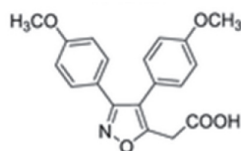
Рациональний дизайн ліків (Drug design) у розробці НПЗП

**Селективні інгібітори COX-1.** Сьогодні розроблено незначну кількість селективних інгібіторів COX-1, таких як SC-560, мофезолак і FR122047. Серед цих речовин тільки мофезолак використовують у клініці як знеболюючий засіб, і тільки в Японії [1, 2, 20]. Інші знайшли широке застосування як еталонні сполуки в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*.

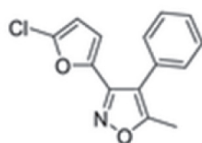
Приклади селективних інгібіторів COX-1



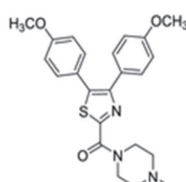
SC-560



Мофезолак



P6



FR122047

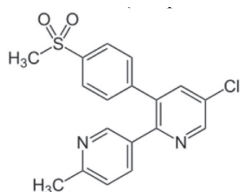
Cingolani та співавт. [20] дійшли висновку, що вибірковість P6 і мофезолаку до COX-1 обумовлена більш щільним приляганням замісників гетероциклу до сайту зв'язування COX-1, при цьому карбоксильна група та хлор відповідно взаємодіє з Arg120 і Tyr355 на вході в каталітичний центр.

**Селективні інгібітори COX-2.** Нещодавно були розроблені нові селективні інгібітори COX-2 – коксиви (еторикоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, а також люміракоксиб) [21].

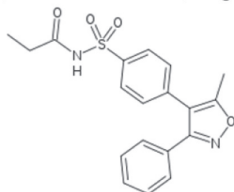
Вони характеризуються підвищеною селективністю до COX-2 порівняно з рофекоксибом і целекоксибом, що запобігає шлунково-кишковій токсичності навіть у разі введення високих доз. Вони різняться між собою за фармакодинамічними та фармакокінетичними характеристиками.

Більш високу біохімічну селективність вальдекоксибу порівняно з целекоксибом підтверджено в досліджах *in vitro*, що може мати клінічне значення – підвищувати безпеку для шлунково-кишкового тракту. Важливо, що парекоксиб (проліки вальдекокси-

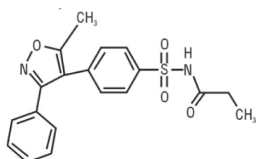
бу) є єдиним ін'єкційним коксибом. Еторикоксиб демонструє лише незначне покращення селективності до COX-2, ніж рофекоксиб, високоселективний інгібітор COX-2, який знижує вдвічі частоту серйозних шлунково-кишкових токсичних ефектів порівняно з неселективними НПЗП. Луміракоксиб є найселективнішим інгібітором COX-2 за дослідженнями *in vitro* й єдиним кислим коксибом.



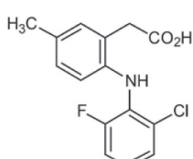
Еторикоксиб



Парекоксиб



Вальдекоксиб

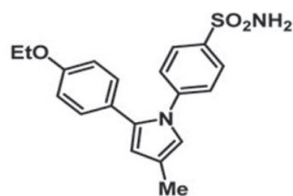


Луміракоксиб

Кілька рандомізованих клінічних досліджень показують, що нові коксиби виявляють ефективність, що зрівняна з такою неселективних НПЗП за лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити та гострого болю, але мають схожі побічні ефекти з боку нирок. Дозозалежна ниркова токсичність може обмежувати застосування більш високих доз нових коксибів для підвищення ефективності. Продовжуються масштабні рандомізовані клінічні випробування з визначення безпеки нових коксибів для шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи.

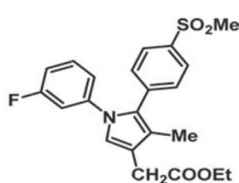
Потенційні інгібітори COX-2 – структурні аналоги целекоксибу, рофекоксибу, німесуліду та похідні бензопірану, а також трифторметилпіримідину. На основі матриці

діарилгетероциклічної системи – фрагментів молекул целекоксибу і рофекоксибу – були розроблені селективні інгібітори COX-2 [11]. Так, априкоксиб – селективний інгібітор COX-2 (COX-2  $IC_{50}$  = 0,31  $\mu$ M; COX-1  $IC_{50}$  = 2,2  $\mu$ M) – має 1,2-дифенільну матрицю, що приєднана до центрального 5-членного пірольного кільця разом з фармакофором COX-2 *para*-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

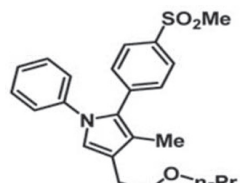


Априкоксиб

Крім того, досліджені 1,5-дифенілпіроли (сполуки 1, 2), що мають фармакофор COX-2 (*para*-SO<sub>2</sub>Me), як селективні інгібітори COX-2 (1: COX-2  $IC_{50}$  = 2,1  $\mu$ M; COX-1  $IC_{50}$  = 20,4  $\mu$ M; 2: COX-2  $IC_{50}$  = 0,018  $\mu$ M; COX-1  $IC_{50}$  > 100  $\mu$ M), виявляли ефективну пероральну протизапальну та знеболювальну дію. Однак даних про безпеку цих сполук для серцево-судинної системи автори не повідомляли.



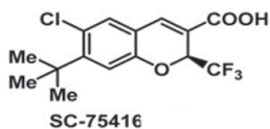
(1)



(2)

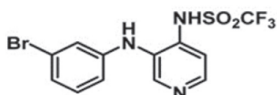
Похідні бензопірану як селективні інгібітори COX-2 структурно відрізняються від селективних інгібіторів COX-2 діарилгетероциклів. Типова сполука з цієї серії SC-75416 (3) містить карбоксильний і трифторметильний замісники (COOH і CF<sub>3</sub>). Примітно, що структура цієї сполуки не містить ні SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, ні SO<sub>2</sub>Me (фармакофори COX-2). Сполука (3) виявляла ефективну пероральну протизапальну

активність і COX інгібування (COX-2  $IC_{50} = 0,25 \mu M$ ; ЦОГ-1  $IC_{50} = 49,6 \mu M$ ) відносно целекоксибу.



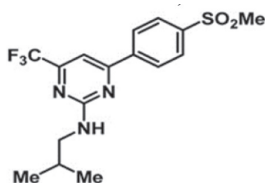
(3)

Нові похідні німесулідю як селективні інгібітори COX-2. Метилсульфонамідний фрагмент ( $MeSO_2NH$ ) у німесуліді був замінений трифторметилсульфонамідним фрагментом ( $CF_3SO_2NH$ ), а ефірний зв'язок – на вторинний амінний міст. Сполука (4) виявила протизапальну активність (перорально) і характеризувалася селективністю до COX-2 *in vitro* (COX-2  $IC_{50} = 0,12 \mu M$ ; COX-1  $IC_{50} = 0,91 \mu M$ ).



(4)

Досліджені сполуки на основі трифторметилпіримідину (5) (COX-2  $IC_{50} = 206 nM$ ; COX-1  $IC_{50} = 62000 nM$ ) – високоефективні та селективні інгібітори COX-2.

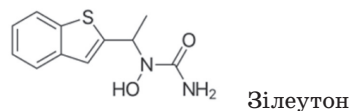


(5)

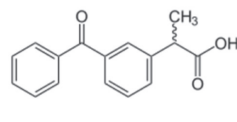
НПЗП як інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LOX). 5-LOX відіграє важливу роль у синтезі лейкотрієнів, які тісно пов'язані з розвитком і персистенцією запалення. Біологічні властивості свідчили про те, що антилейкотрієнові препарати можуть мати терапевтичний потенціал за певних алергічних і запальних станів, таких як астма, ревматоїдний артрит, виразковий коліт тощо. Останніми роками було синтезовано 4 класи антилейкотрієнових препаратів, до яких належать прямі інгібітори 5-LOX (зілеу-

тон, АВТ-761, Z-D2138); інгібітори активуючого 5-LOX протеїну FLAP, що запобігають взаємодії цього мембранозв'язаного білка з АК (МК-886, МК-0591, ВAYxl005 та ін.); антагоністи сульфидопептидних рецепторів лейкотрієнів (C4, D4, E4) (зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст, томелукаст, побілукаст, верлукаст та ін.); антагоністи рецепторів лейкотрієнів В4 (U-75, 302 та ін.).

Найвивченішими є терапевтичні ефекти інгібітора 5-LOX зілеутону та сульфидопептидних антагоністів рецепторів лейкотрієнів – зафірлукасту, монтелукасту, пранлукасту. Зілеутон (торгова назва Zyflo) – перорально активний інгібітор 5-LOX, що інгібує утворення лейкотрієнів (LTB4, LTC4, TOB4 та LTE4) і використовується для підтримуючого лікування астми. Зілеутон значно зменшує спричинену алергеном закладеність носа, селективно блокує вивільнення лейкотрієнів у промивних рідинах носа пацієнтів з алергічним ринітом після провокації специфічними алергенами, але виявився неефективним за ревматоїдного артриту та виразкового коліту.



Здатність інгібувати ліпоксигеназний шлях метаболізму АК, що призводить до зменшення вироблення медіаторів запалення – лейкотрієнів, має також кетопрофен. Кетопрофен переважно діє на COX-1 і лише в незначному ступені впливає на COX-2.



Заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазино)-[с]хіназоліни як перспективний клас інгібіторів



ліпоксигенази (LOX). Спрямований пошук потенційних інгібіторів LOX здійснили серед нових піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазино-)-[с]хіназолінів, визначили їхню відповідність критеріям «лікоподібності», виконали молекулярний докінг і скринінг *in vitro* з використанням натрію ліноленату як субстрату [22]. Антиліпоксигеназна активність досліджених сполук залежить від їхньої ліпофільності та визначається наявністю в молекулі донорно-акцепторних фрагментів, що здатні до утворення водневих зв'язків та інших типів взаємодій. Дослідження щодо інгібування соєвої LOX показали, що найактивнішими були заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназоліни, серед яких найвищу інгібувальну активність мають сполуки з атомом фтору та 2-тинільним фрагментом у молекулі (36,33 % та 39,83 % відповідно). Зі збільшенням ліпофільності здатність похідних тріазину до інгібування соєвої LOX збільшується, а для похідних тріазолу, які мають меншу молекулярну масу, спостерігали зворотну залежність [22].

*Потенційні інгібітори 5-LOX як структурні аналоги кетопрофену та рофекоксибу.* Пошук селективних інгібіторів 5-LOX, ізоформ COX і блокаторів рецепторів CysLT-R1/R2, що чутливі до цистеїніллейкотрієнів, здійснено серед сполук на основі модифікації структур кетопрофену та рофекоксибу [23] за наступним алгоритмом: створення бази даних сполук (дані літератури), побудова моделей прогнозу та розпізнавання ефективних інгібіторів 5-LOX для двох видів живих організмів (5-LOX, клітини крові щурів і людини (моделі M1, M2 та M3, M4 відповідно), формування відповідальних за активність фрагментарних ознак (вирішальний набір ознак – ВНО) за коефіцієнтом інфор-

мативності, молекулярний дизайн молекул кетопрофену та рофекоксибу (конструювання гіпотетично активних структур заміною окремих елементів базових структур типовими для ефективних інгібіторів 5-LOX ознаками, оцінка згенерованих структур за ВНО, моделювання кількісного зв'язку «структура–активність» (моделі M5–M12), оцінка прогностичної здатності моделей (надійність моделей) за контролем з виключенням по 20 % структур з навчальної вибірки (n = 20) (коефіцієнти: R<sup>2</sup> – детермінації, Q<sup>2</sup> – перехресного контролю; F – Фішера; SD – стандартне відхилення), тестування сполук (прогноз IC<sub>50</sub>, Кі для 5-LOX, COX-1, COX-2 (*Rattus norvegicus*) та блокаторів рецепторів CysLT-R1/R2 (*Homo sapiens*), докінг сполук у мішені 3o8y, 3n8x та 1PXX, визначення перспективних інгібіторів 5-LOX, дуальних інгібіторів COX/5-LOX, експериментальне підтвердження даних прогнозу за інгібуючими властивостями сполуки 2-(3-феноксифеніл)пропанової кислоти – діючої речовини препарату «Фенопрофен» [23].

Схему структурної модифікації кетопрофену показано на рисунку 4. Приклади структур похідних, що отримані модифікацією кетопрофену та рофекоксибу, наведено на рисунках 5, 6 відповідно [23].

*Подвійні інгібітори COX/LOX.* Накопичені дані щодо обмежень використання самих лише інгібіторів 5-LOX у разі запальних захворювань, окрім астми, підштовхнуло до розробки сполук, які можуть інгібувати водночас як циклооксигеназний, так і ліпоксигеназний шляхи метаболізму АК. Привабливість такого підходу була зумовлена тим, що подвійне інгібування 5-LOX/COX не блокує шляхи 12-LOX і 15-LOX, які сприяють синтезу метаболічно активних ліпоксинів (LX).

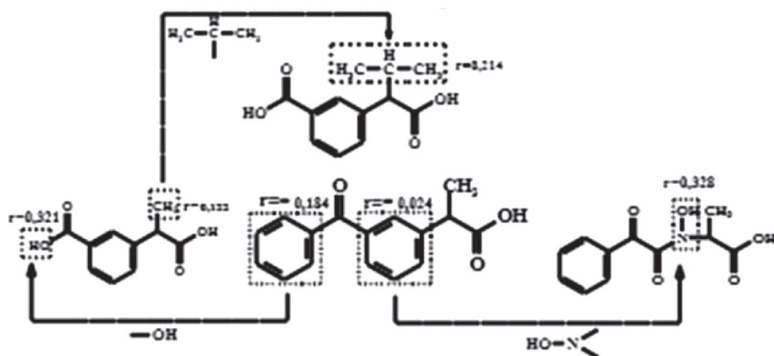


Рис. 4. Структурна модифікація молекули 2-(3-бензоілфеніл) пропанової кислоти (кетопрофену) [23]

Примітка.  $r$  – коефіцієнт інформативності. Пунктиром виділені фрагменти молекули, які підлягають модифікації.

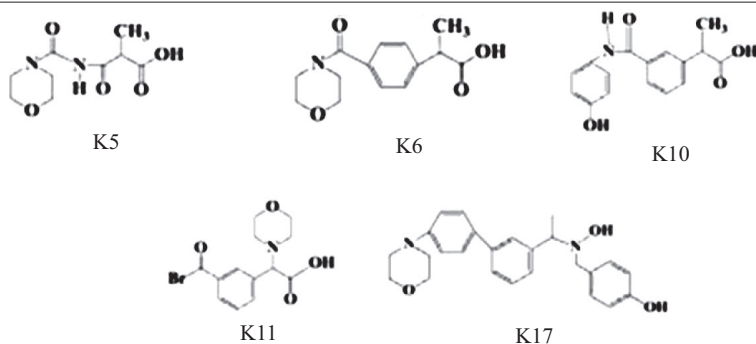


Рис. 5. Структури похідних кетопрофену з високим рівнем прогнозу протизапальної активності (5-LOX,  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ ) [23]

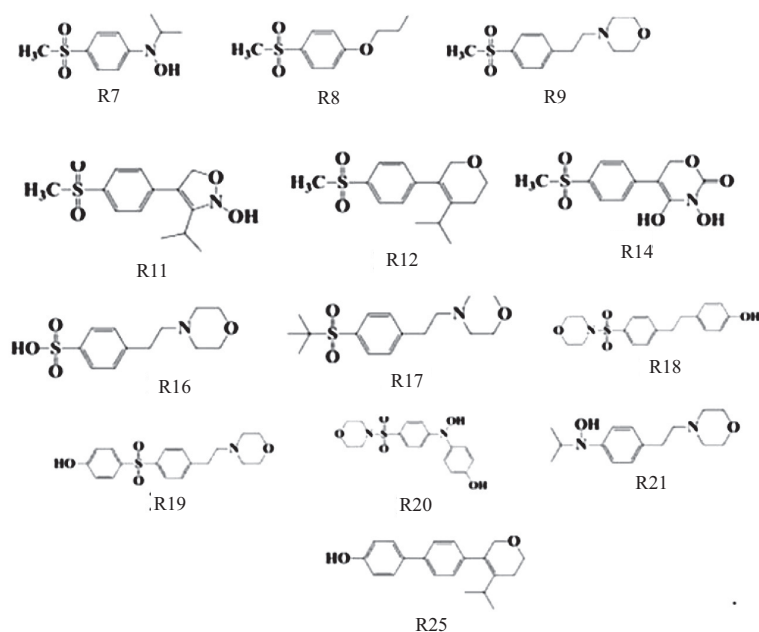
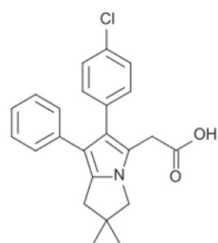


Рис. 6. Структури похідних рофекоксибу з високим рівнем прогнозу протизапальної активності (5-LOX,  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ ) [23]

Унаслідок цього неінгібована продукція LXA4, LXB4 і 15-ері-LXs продовжуватиме послаблювати будь-які залишкові ефекти лейкотрієнів.

Першим препаратом, який водночас інгібує циклооксигеназу та ліпоксигеназу, був лікофелон, який вивчали в клінічних випробуваннях для лікування остеоартрозу [24–27].



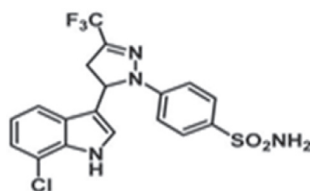
Лікофелон

Для лікофелону також було показано, що він інгібує мітросомальну простагландин Е синтазу-1 (mPGES-1) зі значенням  $IC_{50}$  6  $\mu$ M. Цікаво, що подвійні інгібітори mPGES-1/5-LOX зберігають здатність інгібувати COX-1 і COX-2 і за рахунок цього можуть бути кращими кандидатами для розробки наступного покоління протизапальних препаратів. Однак необхідні подальші поглиблені дослідження, щоб оцінити їхню ефективність у лікуванні різних запальних розладів і безпеку [24].

Поряд з дослідженнями прямого впливу на ліпоксигеназу вивчають й опосередкований вплив на цей фермент через приєднання до активуючого LOX протеїну (FLAP). Інгібітори

активуючого LOX протеїну (МК-886) запобігають взаємодії цього мембранозв'язаного білка з АК [25–27]. Порівняльний аналіз структур лікофелону та МК-886 призвів до загальної оцінки їхньої взаємної спорідненості ( $F = 99$ ), значення цільової функції ( $S = 182$ ), відповідних характеристик фармакофорів (два ароматичних кільця й ідентичне положення карбоксильних груп, аліфатичні фрагменти організовані в два ліпофільних кластери, що передбачає вміст однозначних фармакофорів) (рис. 7).

*Індолілпіразоліни як подвійні інгібітори COX/LOX.* Індолілпіразолін (6) з фармакофорною групою – *para-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>* (для COX-2), демонстрував подвійне інгібування COX і LOX (COX-2  $IC_{50} = 3,9 \mu$ M, COX-1  $IC_{50} > 100 \mu$ M; 5-LOX  $IC_{50} = 4 \mu$ M, 12-LOX  $IC_{50} = 3 \mu$ M, 15-LOX  $IC_{50} = 36 \mu$ M) [2]. Однак для сполук цієї серії не повідомлялося про їхню протизапальну дію в досліджах *in vivo*.



(6)

4-[7-Хлоріндол-3-іл-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіразоло-2-іл]бензенсульфонамід

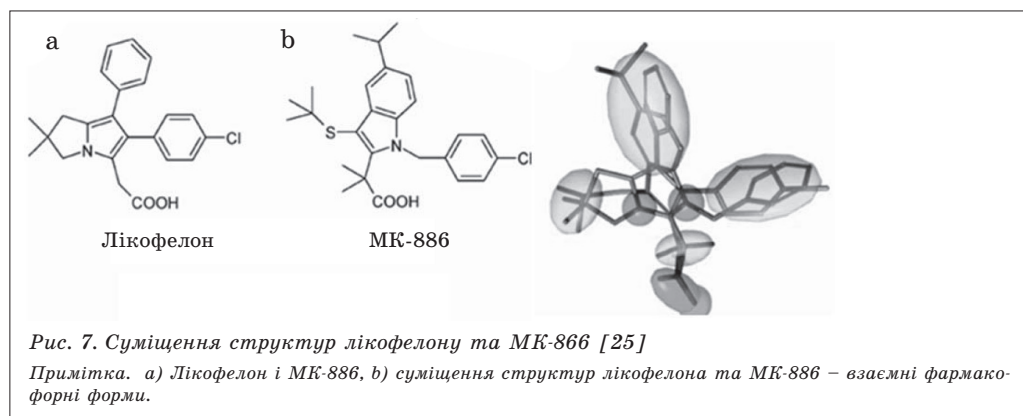
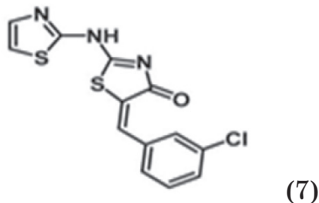


Рис. 7. Суміщення структур лікофелону та МК-886 [25]

Примітка. а) Лікофелон і МК-886, б) суміщення структур лікофелона та МК-886 – взаємні фармакофорні форми.

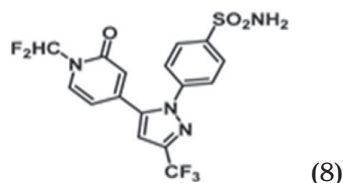
Похідні на основі структури тiazолідинону. Тiazолідинон (7) проявив слабку інгібуючу дію на COX і LOX соєвих бобів *in vitro* (COX-2 IC<sub>50</sub> = 262 μM, COX-1 IC<sub>50</sub> = 125 μM; LOX IC<sub>50</sub> = 125,9 μM).



(Тiazол-2-іл) [5-(3-хлорбензиліден)] тiazол-4(5h)-он-2-іл)амін

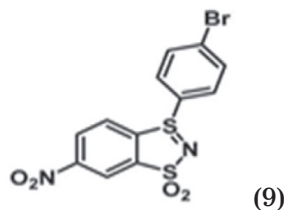
У досліджах *in vivo* ця сполука виявила значущу протизапальну активність (44,5 % інгібуння, доза 0,01 ммоль/кг) за внутрішньоочеревинного введення тваринам. Однак про її пероральну активність не повідомлялося [28].

Ізоферменти LOX – це негемові ферменти, що містять каталітичне тривалентне залізо з високим потенціалом відновлення. Дослідження показали, що хелатори заліза, такі як катехоли та похідні гідроксамової кислоти, здатні відновлювати залізо до його неактивного стану, тим самим запобігаючи перетворенню жирних кислот у прозапальні ліпідні медіатори. У зв'язку з цим було розроблено кілька гібридних інгібіторів COX/5-LOX з новим фармакофором LOX – *N*-дифторметил-1,2-дигідропіридин-2-оном [29–31]. Передбачалося, що фрагмент CONCHF<sub>2</sub>, який присутній у *N*-дифторметил-1,2-дигідропіридин-2-оні, діє як міметик циклічної гідроксамової кислоти шляхом хелатування заліза LOX. Похідне целекоксибу, що містить фармакофор LOX *N*-дифторметил-1,2-дигідропіридин-2-он (сполука 8), показало подвійне інгібуння COX і 5-LOX (COX-2 IC<sub>50</sub> = 0,69 μM, COX-1 IC<sub>50</sub> = 13,0 μM; LOX IC<sub>50</sub> = 5,0 μM) і пероральну протизапальну активність (ED<sub>50</sub> = 27,7 мг/кг).



4-[5-[1-(Дифторметил)-2-оксопіридин-4-іл]-3-(трифторметил)піразол-1-іл]бензенсульфонамід

Сполука (9) з новим кільцевим каркасом на основі бензо[1,3,2]дитіазолій-ілідіду з 1,1-діоксидом у структурі виявила подвійне інгібуння COX/5-LOX (COX-2 IC<sub>50</sub> = 1,7 μM, COX-1 IC<sub>50</sub> = 6,7 μM; 5-LOX IC<sub>20</sub> = 1 μM). Також сполука (9) інгібуює TNF-α (IC<sub>50</sub> = 0,44 μM) у ліпополісахарид-індукованій клітинній лінії гострої моноцитарної лейкемії людини (THP-1) [11].



3-(4-Бромфеніл)-6-нітробензо[1,3,2]дитіазолій-ілідіду 1,1-діоксид

Дослідження молекулярного моделювання показали, що (*S*)-енантіомер потенційно відповідає за селективність до COX-2. Дані про протизапальну активність сполуки *in vivo* не повідомлялися [11].

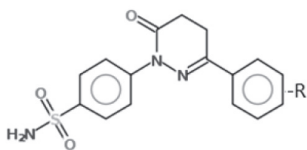
Нові похідні піридазинону – 6-(4'-*R*-феніл/або β-нафтил)-2-(4-сульфамойлфеніл)-4,5-дигідропіридазин-3(2H)-они як структурні аналоги целекоксибу. Похідні піридазинону загальної формули (10), що містять групу SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (фармакофор для COX-2), проявляють протизапальну активність (табл. 2) [32]. Для сполук даного ряду вивчали ульцерогенний ефект, у цих досліджах тестовані сполуки в дозі 60 мг/кг вводили тваринам (Wistar rats) перорально в об'ємі 10 мл/кг.

Протизапальна активність похідних піридазину в щурів  
з карагениновим набряком ( $n = 6$ )

Сполука, №	Замісник, R	Доза, мг/кг	Збільшення об'єму лапи після введення карагенину (мл $\pm$ SEM)	
			3 год	5 год
Контроль розчинника	–	–	0,380 $\pm$ 0,0307*	0,420 $\pm$ 0,0401
Целекоксиб	–	20	0,0660 $\pm$ 0,0210* (82,6 %)	0,06 $\pm$ 0,02* (85,7 %)
10 a	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	20	0,2 $\pm$ 0,0* (47,4 %)	0,130 $\pm$ 0,0210* (69 %)
10 b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	20	0,150 $\pm$ 0,02236* (60,5 %)	0,050 $\pm$ 0,03416* (88,1 %)
10 c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O-	20	0,280 $\pm$ 0,01667* (23,3 %)	0,20 $\pm$ 0,0258* (52,4 %)
10 d	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> -	20	0,080 $\pm$ 0,01667* (78,9 %)	0,080 $\pm$ 0,01667* (81 %)
10 e	4-Br-	20	0,230 $\pm$ 0,0333* (39,4 %)*	0,130 $\pm$ 0,0333* (69 %)
10 f	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	20	0,20 $\pm$ 0,02582* (47,3 %)	0,120 $\pm$ 0,03073* (71,4 %)
10 g	3,4-Cl <sub>2</sub> -	20	0,10 $\pm$ 0,02582* (73,6 %)	0,080 $\pm$ 0,03073* (80,9 %)

Примітка. 1) Контроль розчинника – 1 % водний розчин карбоксиметилцелюлози; 2) значення представлені як середнє  $\pm$  SEM ( $n = 6$ ). Односторонній аналіз для контролю дисперсії з подальшим тестом Даннетта; 3) значення в дужках позначають відсотки гальмування; 4) тестовані сполуки вводили перорально.

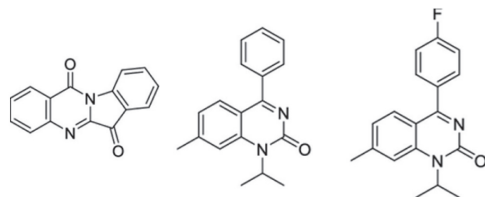
Пошкоджень або кровотечі в шлунку тварин не виявлено. Сполуки з R = Ph-Ph-, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>-, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>- не викликали виразок шлунка [32].



(10)

Похідні хіназоліну – потенційні інгібітори COX-1 і COX-2. Хіназоліни – це гетероциклічні сполуки, які проявляють протизапальну, знеболювальну, протисудомну та протипухлинну активність. Відомі похідні хіназоліну, які використовують як протизапальні

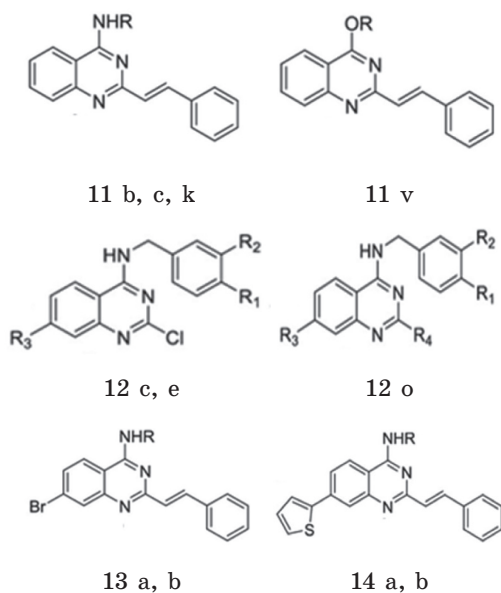
засоби, зокрема, триптантрин, проквазон і флупроквазон. Проквазон і флупроквазон були розроблені як НПЗП третього покоління [33].



Триптантрин    Проквазон    Флупроквазон

М. Дворакова та ін. синтезували три серії похідних хіназоліну (11–14) та визначили їхню потенційну інгібуючу активність щодо COX-1 і COX-2 [33].





Структурні формули похідних хіназоліну

*Примітка.* 1)  $R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$  – (11 b),  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  – (11 c),  $3,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$  – (11 k),  $\text{C}_6\text{H}_5$  – (11 v); 2)  $R_1 = 4\text{-OMe}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{thiophen-2-el}$  – (12 c);  $R_1 = R_2 = \text{F}$ ,  $R_3 = \text{thiophen-2-el}$  – (12 o); 3)  $R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$  – (13 a, 14 a),  $3,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$  – (13 b, 14 b).

Серед досліджених похідних хіназоліну 8 сполук були селективними щодо COX-1, при цьому сполука (14 b) виявилася найкращим інгібі-

тором COX-1 ( $\text{IC}_{50} = 64 \text{ nM}$ ) (табл. 3, рис. 8).

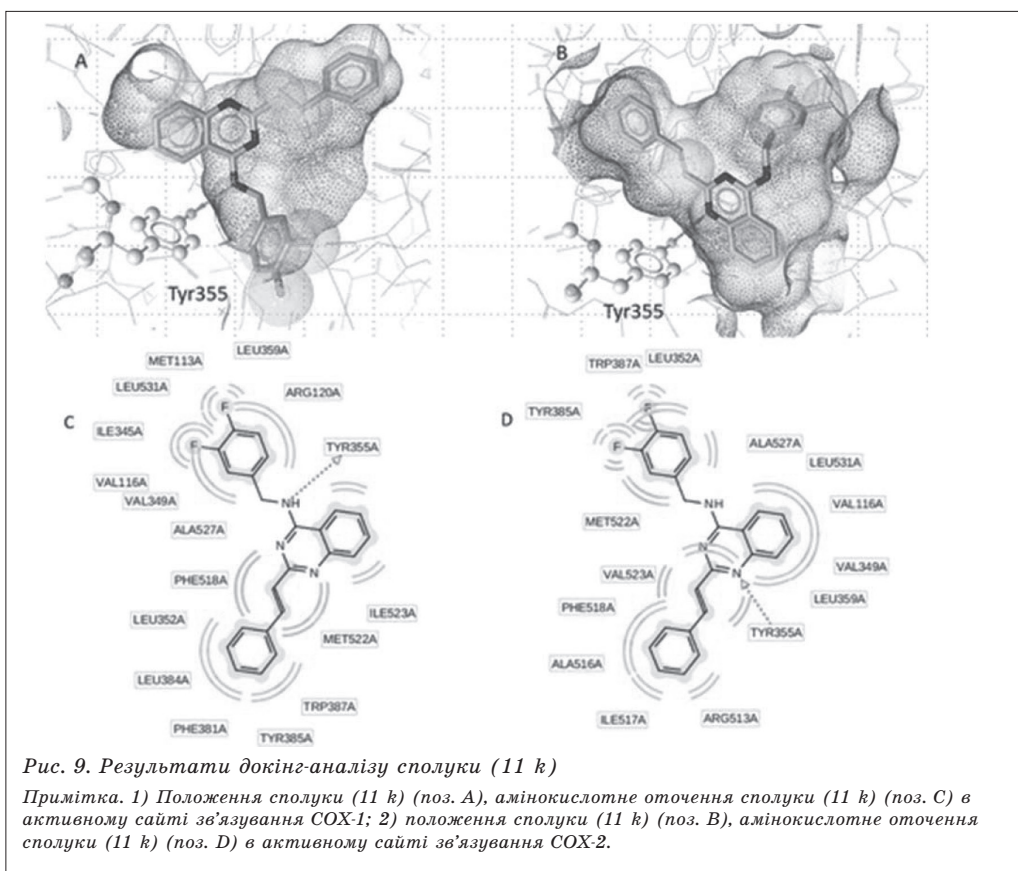
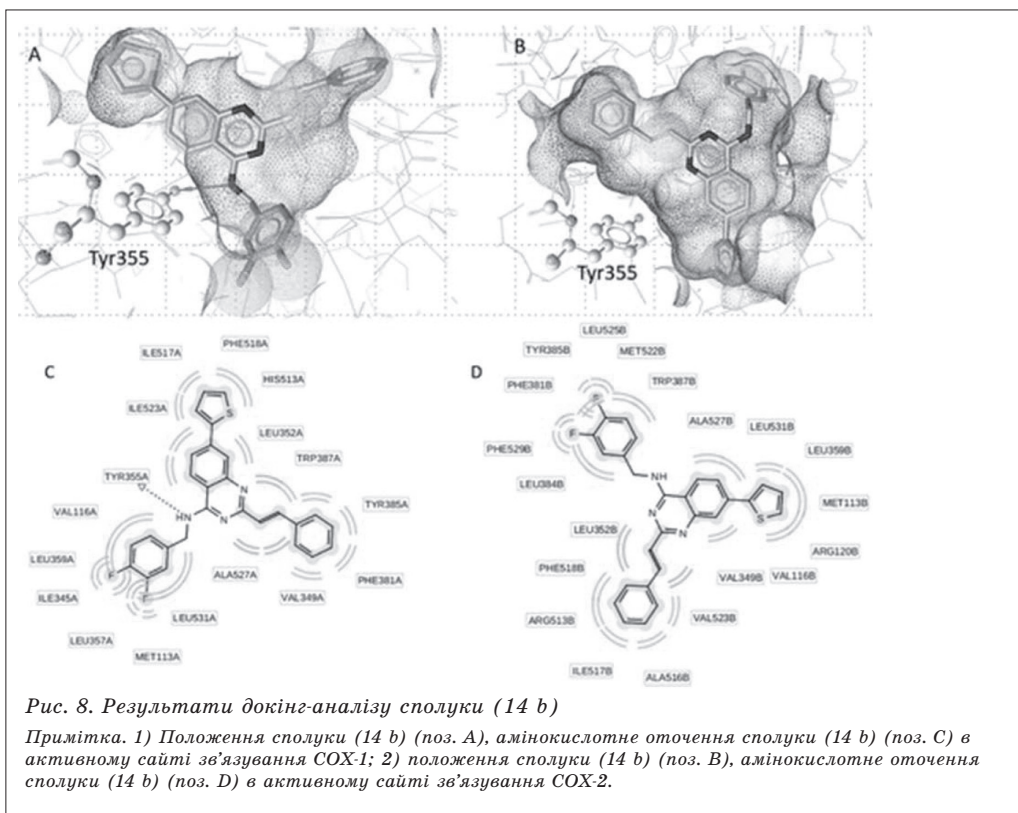
Аналогічний, але менше виражений ефект спостерігається для сполук меншого об'єму (11), які проявляють подвійну активність щодо COX-1 і COX-2. Сполука (11 k) зв'язується з COX-1 у такій самій орієнтації, що й сполука (14 b), також утворюючи водневий зв'язок з Tyr355, але за відсутності тіофенового кільця канал, який веде до Phe518, пустий, що призводить до зниження інгібуючої активності щодо COX-1 (рис. 9, поз. А, С). У COX-2 молекула (11 k) також перевернута, але через її менший розмір піримідиновий фрагмент може взаємодіяти з Tyr355 (рис. 9, поз. В, D).

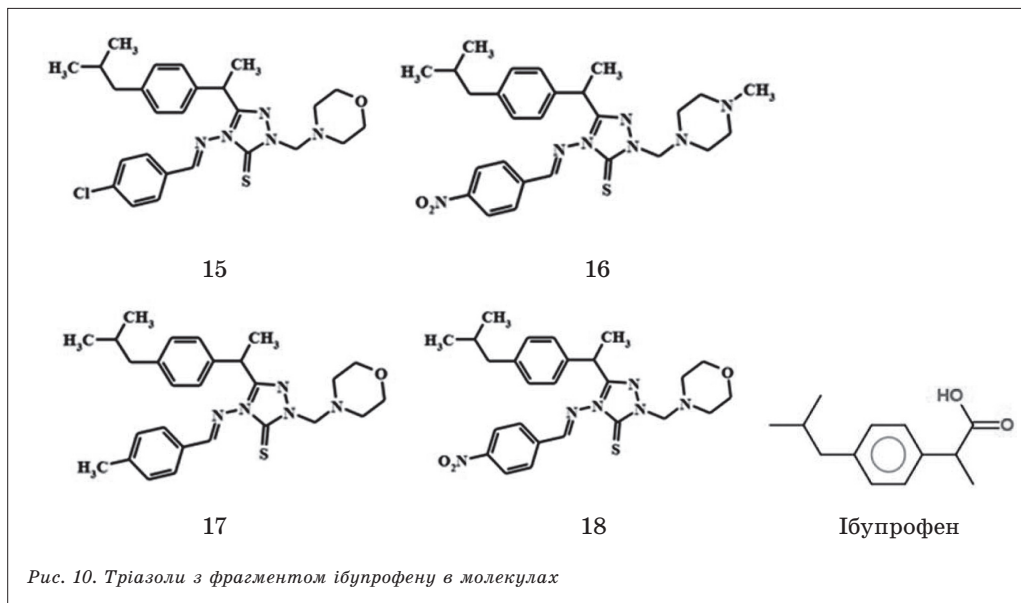
*Похідні тріазолу з фрагментами ібупрофену в молекулах.* Дослідження антиексудативного й анальгезуючого ефекту було поведено для тріазолів з фрагментом ібупрофену в молекулах [34]. Найактивнішими протизапальними агентами виявились сполуки (15, 16) (рис. 10), що показали протизапальну активність на рівні 74 %. Скринінг сполук (15–18) показав їхню знеболюючу активність у межах від 64,32 до 79,60 % (диклофенак 79,24 %).

Таблиця 3

*Інгібуюча активність похідних хіназоліну щодо COX-1 і COX-2*

Сполука	$\text{IC}_{50}$ COX-1, $\mu\text{M}$	$\text{IC}_{50}$ COX-2, $\mu\text{M}$	Selectivity index (COX-2/COX-1)
11 b	$1,570 \pm 0,540$	$43,0 \pm 10,30$	27,40
11 c	$1,890 \pm 0,630$	$37,30 \pm 9,36$	19,70
11 k	$1,90 \pm 0,690$	$10,10 \pm 1,38$	5,32
11 v	$3,140 \pm 0,990$	> 50	COX-1-selective
12 c	$0,376 \pm 0,189$	> 50	COX-1-selective
12 e	$0,142 \pm 0,014$	> 50	COX-1-selective
12 o	$1,390 \pm 0,720$	> 50	COX-1-selective
13 a	$0,780 \pm 0,640$	> 50	COX-1-selective
13 b	$1,580 \pm 0,890$	> 50	COX-1-selective
14 a	$0,141 \pm 0,045$	> 50	COX-1-selective
14 b	$0,064 \pm 0,044$	> 50	COX-1-selective
Ibuprofen	$2,190 \pm 0,780$	$3,30 \pm 0,96$	1,51
SC-560	$0,006 \pm 0,003$	$1,03 \pm 0,40$	179,50





Похідні оксадіазолу, триазолу та 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку в молекулах. У роботі Ю. Л. Шепети [35] досліджені похідні оксадіазолу, триазолу та 4-тіазолідинону з фрагментами НПЗП диклофенаку та ібупрофену в молекулах (табл. 4). Для прогнозу можливого механізму реалізації протизапальної активності синтезованих гетероциклічних похідних було проведено докінгові дослідження [мішені: COX-1 (код 5WBE), COX-2 (код 3LN1), 5-LOX (код 3V99), активуючий 5-ліпооксигеназу протеїн FLAP (код 2Q7M)]. Встановлено, що досліджувані сполуки можуть проявляти свою протизапальну (антиексудативну) активність саме через вплив на 5-ліпооксигеназу, причому як прямий вплив, так і опосередкований через приєднання до FLAP, що показано за результатами молекулярного докінгу (табл. 5).

Слід зазначити, що дані про інгібування та селективність до COX-1/COX-2 залежать від використаного методу біохімічного аналізу. Крім того протизапальна/аналгетична активність *in vivo* та побічні ефекти

(шлунково-кишкові, ниркові та серцево-судинні) НПЗП залежать від дози. Ці фактори спричиняють труднощі при визначенні специфічних коефіцієнтів селективності до COX-1 і COX-2, що важливі для майбутньої розробки.

## Висновок

На підставі огляду даних літератури було означено основні напрями наукових досліджень з пошуку та створення нових НПЗП:

- цільовий скринінг БАР зі заданим механізмом дії (потенційних таргетних препаратів), первинним етапом якого є докінгові дослідження;
- пошук селективних інгібіторів ізоформ циклооксигенази та ліпооксигенази, які отримані модифікацією структури молекул відомих препаратів (кетопрофен, рофекоксиб, целекоксиб, ібупрофен, німесулід, диклофенак), а також БАР на основі різних гетероциклічних систем;
- створення НПЗП зі збалансованим впливом на COX-1 і COX-2 задля поліпшення профілю безпеки;
- селективні інгібітори COX-1 можуть

*Протизапальна активність похідних оксадіазолу, тріазолу та 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку в молекулах на моделі карагенінового набряку в щурів [35]*

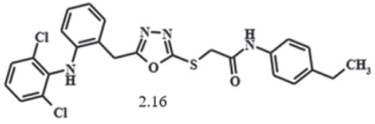
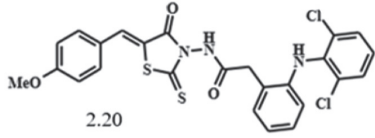
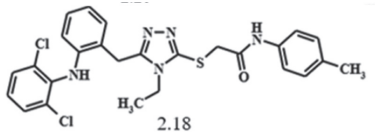
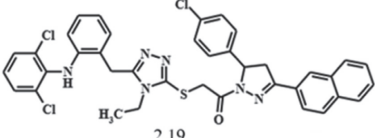
Шифр	Структура	Доза, мг/кг	Приріст об'єму задньої кінцівки щура через 4 год (сполука/карагенін), %	Пригнічення запальної реакції, %
2.8		50	68,2/123,1	44,6
2.10		50	78,6/136,5	42,4
2.36		50	71,0/127,0	44,1
2.47		50	47,6/126,2	46,4
3.7		50	69,8/120,8	42,2
	Ібупрофен	50	85,8/131,3	34,6
	Диклофенак	8,0	72,1/127,7	43,3
	Кетанов	10,0	79,1/127,7	37,8

започаткувати новий напрям у розробці протизапальних речовин, які здатні модулювати відповідь на хіміотерапію та змінювати резистентність до ліків;

- розробка інгібіторів 5-LOX є перспективною для створення протизапальних засобів з покращеним профілем безпеки для шлунково-кишкового тракту;

– мішень-орієнтований підхід має першочергове значення для відкриття ефективних молекул з покращеним профілем безпеки – мультицільових лігандів, мультимішені яких включають: комбінацію COX і LOX; мікросомальної простагландин E2 синтази-1 і 5-ліпоксигенази (mPGES-1 і 5-LOX); 5-ліпоксигенази та тромбоксан A2

Результати молекулярного докінгу похідних оксадіазолу, тіазолідинону, тріазолу до мішеней COX, LOX, FLAP [35]

Структура	COX-1	COX-2	LOX-5	FLAP
	E <sub>док.</sub> , ккал/М			
 2.16	-8,4	-8,0	-10,7	-7,9
 2.20	-4,3	-6,5	-9,6	-9,6
 2.18	-8,5	-7,8	-10,4	-8,7
 2.19	-4,1	-3,4	-11,1	-11,8

синтази (5-LOX і ТХА2); цикло-оксигенази та лейкотрієн-А4 гідролази (COX-2/COX-1 і LTA4H); фосфоліпази А2 і лейкотрієн А4 гідролази (PLA2 та LTA4H);

– мультицільовий підхід, парадигма якого знаходиться на стадії формування, здатен стати альтернативою класичній стратегії відкриття нових НПЗП і замінити концепцію «один лікарський засіб – одна мішень».

1. Selective COX-1 inhibition: a therapeutic target to be reconsidered. M. G. Perrone, A. Scilimati, L. Simone, P. Vitale. *Curr. Med. Chem.* 2010. V. 17. P. 3769–3805. <https://doi.org/10.2174/092986710793205408>.
2. Selective cyclooxygenase-1 inhibition by p6 and gastrotoxicity: preliminary investigation. M. G. Perrone, D. D. Lofrumento, P. Vitale et al. *Pharmacology.* 2015. V. 95. P. 22–28. <https://doi.org/10.1159/000369826>.
3. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Sub-cellular. Biochemistry.* 2007. V. 42. P. 3–27.
4. Lee J. A., Shinn P., Jaken S. Novel phenotypic outcomes identified for a public collection of approved drugs from a publicly accessible panel of assays. *PloS One.* 2015. V. 10. P. e0130796.
5. Zimmermann G. R., Lehar J., Keith C. T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. *Drug Discovery Today.* 2007. V. 12. P. 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.11.008>.
6. Medina-Franco J. L., Giulianotti M. A., Welmaker G. S. Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery. *Drug Discovery Today.* 2013. V. 18. P. 495–501. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.01.008>.
7. Meirer K., Steinhilber D., Proschak E. Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology.* 2014. V. 114. P. 83–91. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12134>.
8. Mathew G., Unnikrishnan M. Multi-target drugs to address multiple checkpoints in complex inflammatory pathologies: evolutionary cues for novel «first-in-class» anti-inflammatory drug candidates: a reviewer's perspective. *Inflammation Research.* 2015. V. 64. P. 747–752. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0851-8>.



9. Honnappa C. G., Kesavan U. M. A concise review on advances in development of small molecule anti-inflammatory therapeutics emphasising AMPK: an emerging target. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2016. V. 29 (4). P. 563–571. <https://doi.org/10.1177/0394632016673369>.
10. Praveen Rao P. N., Knaus E. E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2008. V. 11. P. 81–110.
11. Praveen Rao P. N., Kabir S. N., Tarek M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): progress in small molecule drug development. *Pharmaceuticals*. 2010. V. 3 (5). P. 1530–1549. <https://doi.org/10.3390/ph3051530>.
12. Characterization of the human 5-lipoxygenase gene. Colin D. Funk, Shigeru Hoshiko, Takashi Matsumoto et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989. V. 86, Is. 8. P. 2587–259.
13. 5-Lipoxygenase: a promising drug target against inflammatory diseases – biochemical and pharmacological regulation. Y. Anwar, J. S. Sabir, M. I. Qureshi, K. S. Saini. *Current Drug Targets*. 2014. V. 15 (4). P. 410–422. <https://doi.org/10.2174/1389450114666131209110745>. PMID 24313690.
14. 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease. O. Rådmark, O. Werz, D. Steinhilber, B. Samuelsson. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015. V. 1851 (4). P. 331–339. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.012>. PMID 25152163.
15. Связь между селективностью НПВП и их эффективностью. Перспективы длительного лечения. *Укр. Мед. часопис*. 2019. Т. 1, № 2 (130). III/IV. URL: <https://www.umj.com.ua/article/139288/>.
16. Patrignani P., Tacconelli S., Capone M. L. Risk management profile of etoricoxib: an example of personalized medicine. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. V. 4 (5). P. 983–997. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3209>.
17. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. T. D. Warner, R. Giuliano, I. Vojnovic et al. *Pharmacology*. 1999. V. 96. P. 7563–7568.
18. Beretta G., Cavalli Garavaglia M. COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: an *in vitro* analysis. *Pharmacological Research*. 2005. V. 52, Is. 4. P. 302–306.
19. Цог-2 селективности НПВС [Электронный ресурс]. URL: [https://www.slideshare.net/don\\_dragon/denebol/](https://www.slideshare.net/don_dragon/denebol/).
20. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1) by diarylisoxazoles mofezolac and 3-(5-Chlorofuran-2-yl)-5-methyl-4-phenylisoxazole (P6). G. Cingolani, A. Panella, M. G. Perrone et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2017. V. 138. P. 661–668. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.045>.
21. Tacconelli S., Capone M. L., Patrignani P. Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*. 2004. V. 10, Is. 6. P. 589–601. <https://doi.org/10.2174/1381612043453108>.
22. Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino)[c]quinazolines – a promising class of lipoxygenase inhibitors. V. V. Stavytskyi, I. S. Nosulenko, O. O. Portna et al. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci. Pract.* 2020. V. 13 (1). P. 4–10.
23. Таипов И. А. Эффективные ингибиторы каталитического синтеза метаболитов арахидоновой кислоты. Строение и термодинамические характеристики: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. хим. наук; 02.00.04 – Физическая химия. Уфа, 2014. 24 с.
24. Mahesh G., Kumar A. K. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? *Journal of Inflammation Research*. 2021. V. 14. P. 253–263. <https://doi.org/10.2147/JIR.S278514>.
25. The molecular mechanism of the inhibition by licofelone of the biosynthesis of 5-lipoxygenase products. L. Fischer, M. Hornig, C. Pergola et al. *Br. J. Pharmacol.* 2009. V. 152 (4). P. 471–480. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707416>.
26. Licofelone, a balanced inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, reduces inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. C. Vidal, A. Gomez-Hernández, E. Sánchez-Galán et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007. V. 320 (1). P. 108–116. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.110361>.
27. Alvaro-Gracia J. M. Licofelone – clinical update on a novel LOX/COX inhibitor for the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004. V. 43, Suppl 1. P. 21–25. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh105>.
28. Computer-aided discovery of anti-inflammatory thiazolidinones with dual cyclooxygenase/lipoxygenase inhibition. A. A. Geronikaki, A. A. Lagunin, D. I. Hadjipavlou-Litina et al. *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. P. 1601–1609.
29. Synthesis and biological evaluation of salicylic acid and N-acetyl-2-carboxybenzenesulfonamide regioisomers possessing a N-difluoromethyl-1,2-dihydropyrid-2-one pharmacophore: dual inhibitors of cyclooxygenases and 5-lipoxygenase with anti-inflammatory activity. M. A. Chowdhury, K. R. Abdellatif, Y. Dong et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 19. P. 6855–6861.

30. Synthesis of celecoxib analogues possessing a N-difluoromethyl-1,2-dihydropyrid-2-one 5-lipoxygenase pharmacophore: biological evaluation as dual inhibitors of cyclooxygenases and 5-lipoxygenase with anti-inflammatory activity. M. A Chowdhur, K. R. Abdellatif, Y. Dong et al. *J. Med. Chem.* 2009. V. 52. P. 1525–1529.
31. Phenylacetic acid regioisomers possessing a N-difluoromethyl-1,2-dihydropyrid-2-one pharmacophore: evaluation as dual inhibitors of cyclooxygenases and 5-lipoxygenase with anti-inflammatory activity. G. Yu, M. A. Chowdhury, K. R. Abdellatif et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2010. V. 20. P. 896–902.
32. Sureshbabu Dadiboyena, Ashton T. Hamme. Synthesis of celecoxib and structural analogs – a review. *Current Organic Chemistry.* 2012. V. 16, Is. 11. P. 1390–1407. <https://doi.org/10.2174/138527212800672664>.
33. Synthesis, inhibitory activity, and *in silico* modeling of selective cox-1 inhibitors with a quinazoline core. M. Dvorakova, L. Langhansova, V. Temml et al. *ACS Med. Chem. Lett.* 2021. V. 12, Is. 4. P. 610–616. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.1c0000/>.
34. Regioselective reaction: synthesis and pharmacological study of mannich bases containing ibuprofen moiety. K. V. Sujith, J. N. Rao, P. Shetty, B. Kalluraya. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2009. V. 44. P. 3697–3702.
35. Шелета Ю. Л. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 4-тіазолідинону, оксадіазолу та триазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену в молекулах: дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук; 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Львів, 2020. 227 с.

**Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова, О. Є. Ядловський**  
**Рациональний дизайн у створенні потенційних нестероїдних протизапальних препаратів – інгібіторів COX і 5-LOX**

Упродовж останніх десятиліть стандартом у лікуванні більшості больових синдромів вважають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), але спрямований пошук нових препаратів з відомими та принципово новими механізмами дії продовжується.

*Мета дослідження* – проаналізувати дані джерел літератури щодо розробки нових протизапальних засобів з різною селективністю до ізоформ цикло- і ліпоксигенази та на прикладах продемонструвати можливості Drug Design в їхньому пошуку.

У дослідженні наведено огляд сучасних даних щодо пошуку потенційних таргетних біологічно активних речовин (БАР) на основі мішень-орієнтованого моно-, ди- та мультицільового підходу. Представлені результати щодо селективних інгібіторів ізоформ циклооксигенази (COX) та ліпоксигенази (LOX) (прямий вплив – інгібітори ліпоксигенази та опосередкований вплив – через зв'язування з активуючим протеїном, FLAP), подвійних інгібіторів COX/LOX і COX/LOX/TNF- $\alpha$ , COX/LOX/mPGES. Пошук нових інгібіторів ізоформ циклооксигенази та ліпоксигенази здійснюють серед БАР різних гетероциклічних систем модифікацією структури молекул відомих препаратів – кетопрофену, рофекоксибу, целекоксибу, ібупрофену, німесуліді, диклофенаку тощо.

Означені підходи до визначення селективності ізоферментів COX, яка залежить від хімічних особливостей різних НПЗП. Натепер розроблена незначна кількість селективних інгібіторів COX-1, зокрема селективні інгібітори COX-1 виявлені серед похідних хіназоліну. Відкриття селективних інгібіторів COX-1 може започаткувати новий напрям у розробці протизапальних речовин, які здатні модулювати відповідь на хімотерапію та змінювати резистентність до ліків.

Першочергове значення має відкриття ефективних молекул з покращеним профілем безпеки. З метою зменшення шлунково-кишкової токсичності здійснюють пошук потенційних інгібіторів LOX. Спрямований пошук потенційних інгібіторів LOX здійснили серед нових піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазино-)-[с]хіназолінів, визначили їхню відповідність критеріям «лікоподібності – drug-like», виконали молекулярний докінг і скринінг *in vitro*. Структурні аналоги кетопрофену та рофекоксибу вивчали як потенційні інгібітори LOX-5.

Показано значення мішень-орієнтованого підходу на основі поєднання сучасних *in silico* досліджень з класичним раціональним дизайном, синтезом і фармакологічним скринінгом.

*Ключові слова:* нестероїдні протизапальні препарати, біологічно активні речовини, інгібітори циклооксигенази (COX) і ліпоксигенази (5-LOX), докінг

**Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова, О. Е. Ядловский**  
**Рациональный дизайн в создании потенциальных нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов COX и 5-LOX**

*Цель исследования* – проанализировать данные источников литературы по разработке новых противовоспалительных средств с разной селективностью к изоформам цикло- и липоксигеназы и на примерах продемонстрировать возможности Drug Design в их поиске.

---

---

В исследовании представлен обзор современных данных по поиску потенциальных таргетных биологически активных веществ (БАВ) на основе мишень-ориентированного моно-, ди- и мультицелевого подхода. Представлены результаты относительно селективных ингибиторов изоформ циклооксигеназы (COX) и липоксигеназы (LOX) (прямое влияние – ингибиторы липоксигеназы и опосредованное влияние через связывание с активирующим протеином, FLAP), двойных ингибиторов COX/LOX и COX/LOX/TNF- $\alpha$ , COX/LOX/mPGES. Поиск новых ингибиторов изоформ циклооксигеназы и липоксигеназы осуществляют среди БАВ различных гетероциклических систем модификацией структуры молекул известных препаратов – кетопрофена, рофекоксиба, целекоксиба, ибупрофена, нимесулида, диклофенака и др.

Указаны подходы к определению селективности изоферментов COX, которая зависит от химических особенностей различных нестероидных противовоспалительных препаратов. В настоящее время разработано незначительное количество селективных ингибиторов COX-1, а именно, селективные ингибиторы COX-1 обнаружены среди производных хиназолина. Открытие селективных ингибиторов COX-1 может стать новым направлением в разработке противовоспалительных веществ, способных модулировать ответ на химиотерапию и изменять резистентность к лекарствам.

Первоочередное значение имеет открытие эффективных молекул с улучшенным профилем безопасности. В целях уменьшения желудочно-кишечной токсичности осуществляют поиск потенциальных ингибиторов LOX. Направленный поиск потенциальных ингибиторов LOX осуществили среди новых пирроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)-[*c*]хиназолинов, определили их соответствие критериям «лекарствозподобия – drug-like», выполнили молекулярный докинг и скрининг *in vitro*. Структурные аналоги кетопрофена и рофекоксиба были изучены как потенциальные ингибиторы LOX-5.

Отмечено значение мишень-ориентированного подхода на основе сочетания современных исследований *in silico* с классическим рациональным дизайном, синтезом и фармакологическим скринингом.

*Ключевые слова:* нестероидные противовоспалительные препараты, биологически активные вещества, ингибиторы циклооксигеназы (COX) и липоксигеназы (5-LOX), докинг

**T. A. Burhtiarova, L. S. Bobkova, O. E. Yadlovskiy**  
**Rational design in the creation of potential NSAIDs – COX and 5-LOX inhibitors**

*The aim of the study* was to analyse current literature data on the development of new anti-inflammatory drugs with different selectivity to cyclooxygenase and lipoxygenase isoforms, to demonstrate Drug Design possibilities in their search.

The article presents an overview of literature sources on the search for potential targeted biologically active substances based on a target-oriented mono-, di- and multi-target approach.

The results are presented regarding selective inhibitors of cyclooxygenase and lipoxygenase isoforms (direct effect – lipoxygenase inhibitors and indirect effect through binding to activating protein, FLAP), dual inhibitors of COX/LOX and COX/LOX/TNF- $\alpha$ , COX/LOX/mPGES.

The search for new inhibitors of cyclooxygenase and lipoxygenase isoforms is carried out among biologically active substances of various heterocyclic systems by modifying the structure of known drugs – ketoprofen, rofecoxib, celecoxib, ibuprofen, nimesulide, diclofenac, etc.

Approaches to the determination of the selectivity of COX isoenzymes, depending on chemical characteristics of various NSAIDs, are indicated. Currently, a small number of selective COX-1 inhibitors have been developed; in particular, selective COX-1 inhibitors have been found among quinazoline derivatives.

The discovery of selective COX-1 inhibitors may start a new direction in the development of anti-inflammatory agents capable of modulating response to chemotherapy and modifying drug resistance.

Of primary importance is the discovery of effective molecules with an improved safety profile. Potential lipoxygenase inhibitors are being sought to reduce gastrointestinal toxicity.

A directed search for potential LOX inhibitors was carried out among new pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-(triazino-)-[*c*]quinazolines, their compliance with the drug-like criteria was determined, molecular docking and *in vitro* screening were performed.

Structural analogues of ketoprofen and rofecoxib have been studied as potential LOX-5 inhibitors.

The importance of a target-oriented approach based on a combination of modern *in silico* studies with classical rational design, synthesis, and pharmacological screening is noted.

*Key words:* NSAIDs, biologically active substances, cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (5-LOX) inhibitors, docking

---

Надійшла: 4 липня 2022 р.

Прийнята до друку: 30 серпня 2022 р.

**Контактна особа:** Бобкова Л. С., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03157. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.