

**ԴԻԱՄԻԴ ԹՐԹՆՋԱԿԱԹԹՎԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՌԻՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ
ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ և ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ**

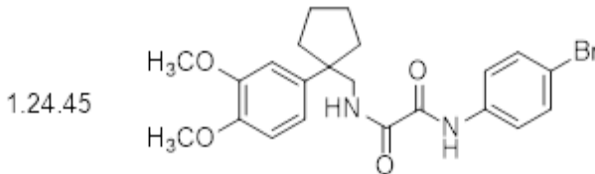
**¹Ն. Պահուրյան, ¹Հ. Հունանյան, , ^{1,2}Շ. Ստեփանյան, ¹Գ.Արաջյան¹,
^{1,2}Հ.Գասպարյան, ¹Նավոյան Բ.**

¹Օրգանական Դեղագործական Քիմիայի Գիտափորձախոյզիական կենտրոն

²Երևանի «Հայբուսակ» Համալսարան

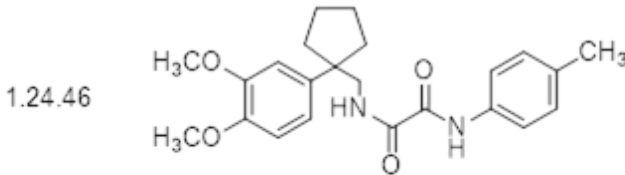
Մուտք՝ 12.06.24, գրախոսում՝ 23.06, ընդունված է տպագրության՝ 17.07

Ամփոփագիր. Հիմք ընդունելով թրթնջկաթթվի դիամիդային ածանցյալների բարձր կենսաբանական ակտիվությունը, ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ում ներմուղեկույային ցիկլացման եղանակով սինթեզվել են թրթնջկաթթվի դիամիդային ածանցյալներ և իրականացվել է N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ) ցիկլոպենտիլ) մեթիլ)-N2-(4-բրոմֆենիլ) օքսալամիդ՝ **1.24.45** պայմանական անունով,



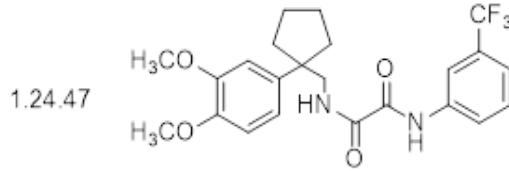
N¹-((1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentyl)methyl)oxalamide
Molecular Weight: 461.35

N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտիլ)մեթիլ)-N2-(p-տոլիլ)օքսալամիդ՝ **1.24.46**,



N¹-((1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentyl)methyl)-N²-(p-tolyl)oxalamide
Molecular Weight: 396.48

և N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ) ցիկլոպենտիլ) մեթիլ)-N2-(3-(տրիֆտորմեթիլ)ֆենիլ) օքսալամիդ՝ **-1.24.47**



N¹-((1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentyl)methyl)-N²-(3-(trifluoromethyl)phenyl)oxalamide
Molecular Weight: 450.45

քիմիական միացությունների հակաօքսիդանության ակտիվության ուսումնասիրություններ: Այն իրականացվել է Վլադիմիրովի և Արշակովի առաջարկած «Կենսաբանական թաղանթների լիպիդային գերօքսիդացում» թեստի միջոցով: Համաձայն արդյունքների բոլոր 3 միացությունները դրսևորում են հակաօքսիդանության ակտիվություն, որի ստրուկտուրային ունեցած բացարձակ փոքրագույն արժեքը առավել արտահայտված է 1.24.47 միացության մոտ (**20.33%**-լարդում և **14,85%** ուղեղում):

Հիմք ընդունելով իմիդազոլինային ընկալիչների ֆարմակոֆոր խմբերի տեսությունը, կարելի է եզրակացնել, որ **1.24.45**, **1.24.46** և **1.24.47** միացությունների հակաօքսիդանության ակտիվությունը կարող է պայմանավորված լինել այդ ընկալիչների հանդեպ ընկալունակությամբ: Այնուհետև իրականացվել է դոկինգային հեփազոպոլություններ այդ ընկալիչների հանդեպ խնամակցությունը հայտնաբերելու և գնահատելու նպատակով: Պարզվել է, որ **1.24.45**, **1.24.46** և **1.24.47** պայմանական անունը կրող «Դիամիդ թրթնջկաթթվի ածանցյալները» կապվում են թիրախի ակտիվ կենտրոնում, ցուցաբերելով բարձր խնամակցություն թիրախ մոլեկուլի նկատմամբ:

Միացությունների դեղանման հատկությունների հաշվարկը վկայում է, որ դրանք համապատասխանում են Լիպինսկու կանոնին բոլոր կետերով, բացի Log P-ի արժեքից և չեն կարող թափանցել ԱՌԻՊ-ով: Այսպիսով, ստացված արդյունքները հիմք են հանդիսանում հետագա փորձարկումներից հետո առաջարկել դրանց որպես օքսիդատիվ սթրեսի բուժման արդյունավետ միջոցներ:

Հիմնաբառեր. թրթնջկաթթվի դիամիդային ածանցյալներ, ներմոլեկուլային ցիկլացման եղանակ, հակաօքսիդանության ակտիվություն

Ներածություն: Նյութափոխանակության գործընթացների արդյունքում մարդու մարմնի բջիջներում արտադրվում են բազմաթիվ ազատ ռադիկալներ, որոնք կարող են վնասակար ազդեցություն ունենալ հենց մարդու վրա, սակայն բջիջներում արտադրվող հակաօքսիդանտները չեզոքացնում են ազատ ռադիկալներին: Երբ օրգանիզմում խախտվում է ազատ ռադիկալների և հակաօքսիդանտների միջև հավասարակշռությունը, այն կարող է հանգեցնել օքսիդատիվ սթրեսի առաջացման:

Մասնավորապես՝ երբ ազատ ռադիկալը ստանում է էլեկտրոն ԴՆԹ-ի շղթայից, վնասվում կամ փոխվում է շղթայի կառուցվածքը, այն կարող է հանգեցնել է մուտացիաների զարգացմանը, բերելով օգանիզմին անցանկալի երևույթների [2]: Բժշկության մեջ տարբերում են օքսիդատիվ սթրեսի առաջացման էնդոգեն (ներքին) և էկզոգեն (արտաքին) պատճառներ: Էնդոգեն

պատճառներից կարող են լինել իմունային համակարգի խանգարումները, վնասվածքները, բորբոքումները, հոդերի ռևմատոիդ բորբոքումները, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը և այլն: Իսկ էկզոգեն պատճառներից են՝ ծխելը, ալկոհոլը, որոշ հակաբիոտիկներ և հորմոնալ դեղեր, ուլտրամանրաշաղկապային ճառագայթները և այլն[5] :

Ուստի պետք է ենթադրել, որ օքսիդատիվ սթրեսի վաղաժամ հայտնաբերումը կարող է կանխել այնպիսի հիվանդությունների առաջացումը, ինչպիսիք են՝ քաղցկեղը, հիպերտոնիան, շաքարային դիաբետը և այլն:

Չնայած զանազան վիտամինային և օրգանիզմի ներքին հակաօքսիդանտային համակարգերի աշխատանքի արդյունավետության աճին նպաստող դեղորայքի մեծ տեսականու առկայությանը՝ որպես օքսիդատիվ սթրեսի բուժման միջոց, վերջիններիս կողմնակի ազդեցությունները սահմանափակում են դրանց կիրառումը:

Այսպիսով, անհրաժեշտություն է առաջանում մշակել օքսիդատիվ սթրեսի բուժման արդյունավետ միջոցներ, որոնք կլինեն ավելի էֆեկտիվ և հնարավորինս զերծ կողմնակի ազդեցություններից:

Այդ առումով ժամանակակից հետազոտություններն ուղղված են հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ նոր թիրախների որոնման, որոնցից է իմիդազոլինային ընկալիչները: Այն հիմնավորվում է նրանով, որ իմիդազոլինային ընկալիչների համահակորդները ցուցաբերում են արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն օքսիդատիվ սթրեսի դեպքում: [1, 2]:

Հայտնի է նաև, որ կառույցի և ակտիվության միջև եղած հավանական կապի մասին գրականական տվյալները վկայում են, որ իմիդազոլինային ընկալիչների հետ կապվող միացությունների ֆարմակոֆոր խմբերն են հանդիսանում՝ պրոտոնացված ազոտի ատոմը և արոմատիկ օղակը [13,4]:

Նշված բոլոր խմբերի առկայությունը հետազոտված միացությանների կառուցվածքում վկայում են, որ դիամիդ թրթնջկաթթվի ածանցյալները նույնպես կարող են հանդիսանալ խոստումնալից աղբյուր նոր էֆեկտիվ իմիդազոլինային ընկալիչների ազոնիստների ստեղծման համար: Այսպիսով, գիտական գրականության ուսումնասիրությունները հիմք են հանդիսանում հետագա փորձարկումներից հետո առաջարկել դրանց որպես օքսիդատիվ սթրեսի բուժման արդյունավետ միջոցներ [2]:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները: Հետազոտությունները կատարվել են 180-200գ քաշով սպիտակ անցեղ առնետների վրա, որոնք պահվել են նորմալ պայմաններում, սովորական սննդակարգով: Հետազոտվող դեղանյութերը լուծվել են 1մլ թորած ջրում և ներարկվել են ներվորովայնային եղանակով յուրաքանչյուր կենդանուն 0,2մգ/կգ դեղաչափով:

24 ժամ հետո կենդանիներից վերցվել են հյուսվածքի նմուշներ հետագա ուսումնասիրությունների համար: Լյարդից առանձնացվել է 1գ հյուսվածք լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսների հետազոտման համար: Վերցված

հյուսվածքը հոմոգենիզացվել է տրիս-HCl բուֆերում ($\text{pH}=7.4$): Լիպիդների գերօքսիդացման աստիճանը որոշվել է ոչ ֆերմենտային՝ ասկորբատկախյալ եղանակով, որպես վերջնական ելանյութ մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) քանակով, որը թիրբարբիտուրաթթվի հետ առաջացնում է վարդագույն երանգ ունեցող կոմպլեքս միացության լուծույթ: Գունավորման ինտենսիվությունը չափվել է սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով ($\lambda=535$ ալիքի երկարությունում) որի կլանման աստիճանը համապատասխանեցվել է նրա քանակին: Հակաօքսիդանտային ակտիվության մասին եզրակացությունը արվել է ՄԴԱ-ի քանակի տոկոսային հարաբերությամբ, չափանիշ վերցված հյուսվածքում 1գ սպիտաուցի հաշվարկով [14]:

Աշխատանքներն իրականացվել են փորձարարական կենդանիների խնամքի և օգտագործման վերաբերյալ Եվրոպական խորհրդի դիրեկտիվի (20101631EU) համաձայն [7,8]:

Դոկինգի ուսումնասիրություններով ստացվել է իմիդազոլինային-2 մոլեկուլների եռաչափ կառուցվածքը, վերցված սպիտակուցների տվյալների բազայից (RCSB protein databank pdb code 2pnc): Թիրախը օպտիմիզացվել է ջրածնի ատոմների ավելացմամբ, ջրի մոլեկուլների հեռացմամբ և ռենգեն-կառուցվածքում առկա ներքին լիգանդների հեռացմամբ: Լիգանդի կառուցվածքը մինիմալացվել է կիրառելով AM1 Համիլտոնիյան հավելվածը Gaussian 09 ծրագիրը և այնուհետև վերափոխվել MOL2 ֆայլերի: Յուրաքանչյուր լիգանդի դոկինգը կատարվել է 25 անկախ հիմնական ալգորիթմների (GA) գրանցմամբ GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking) 2020.2 ծրագրի version 5.1. տարբերակի կիրառմամբ: Ստացված արդյունքներից լավագույն GOLDscore տվյալներով կոնֆորմացիաները ընտրվել են և վերլուծվել Pymol [PyMOL Molecular Graphics System, Schrödinger L, NY, USA, 2010.] ծրագրի օգնությամբ:

Ակտիվ կենտրոնում տեղակայված ամինաթթվային մնացորդների ատոմները գնահատվել են 10.0 անգամ ավելի հեռավորության ճշտությամբ:

Մոլեկուլային հետազոտությունները կատարվել են կիրառելով GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking) ծրագրի 2020 տարբերակը, որը ավտոմատացված դոկինգային ծրագիր է: Այն կիրառում է գենետիկական ալգորիթմ որոնելու համար՝ պահպանելով լիգանդի կոնֆորմացիոն ճկունությունը և սպիտակուցի մասնակի ճկունությունը: Լիգանդի կապումը գնահատվել է 25 անկախ ալգորիթմներով, որոնցից յուրաքանչյուրի համար ամենաշատը 100000 GA գործողություններ են կատարվել:

Լավագույն կլաստերային դիրքերը և մաքսիմալ միավորները պահպանվել և վիզուալ ուսումնասիրվել են Pymol վիզուալիզացիոն ծրագրով [15]:

Հետազոտվող միացությունների դեղանման հատկությունների կանխատեսումները իրականացվել են օգտագործելով MarvinSketch 17,13,0 (2017) Swiss ADME վեբ կայքը [15]: Հաշվառվել են առանձին ֆիզիկոքիմիական

դեակրիպտորներ, ինչպես նաև գնահատվել է քիմիական կառուցվածքների համապատասխանությունը Լիպինսկու կանոնին: Որոշվել է նաև **ԱՌԻՊ-ով** թափանցելիության հավանականությունը *in silico* եղանակով[16]:

Հետազոտության արդյունքները: Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ հայտարկվող միացությունները ցուցաբերում են բարձր հակաօքսիդանտային ակտիվություն, կանխելով լիպիդների օքսիդացման գործընթացը առնետների ինչպես լյարդային, այպես էլ ուղեղային հյուսվածքներում, այս կամ ան չափով չեզոքացնելով օրգանիզմում զարգացող ազատ ռադիկալներին:

Մասնավորապես հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ **1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47** միացությունները դրսևորում են արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն առնետների լյարդային հյուսվածքում, կազմելով համապատասխանաբար 64,9%, 75,52% և 79,67%, ՄԴԱ-այի կոնցենտրացիան հասցնելով **35.10 % , 24.48% և 20.33%** համապատասխանաբար, ինչը բավականին զիջում է ստուգիչի ցուցանիշներին (աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1 միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ցուցանիշները սպիտակ առնետների լյարդային հյուսվածքներում

Միացություն	Ստուգիչ մգ/գ սպիտակուց (n=10)	Փորձարարական մգ/գ սպիտակուց (n=10)	բացարձակ տարբերությունը ստուգիչից / %/	% ային տարբերությունը ստուգիչից
1.24.45	12.05±0.9	4.23±0.6	35.10 %	64.9 %
1.24.46	12.05±0.9	2.95±0.4	24.48%	75.52%
1.24.47	12.05±0.9	2.45±0.4	20.33%	79.67%

Շարունակելով հետազոտությունները պարզվեց, որ հայտարկվող միացությունները դրսևորում են նաև արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն առնետների ուղեղային հյուսվածքներում, կազմելով համապատասխանաբար 80.33 % , 81.41%, 85.15%: Ստացված տվյալները հաստատում են այն փաստը, որ **1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47** միացությունների առկայության պայմաններում ՄԴԱ-այի կոնցենտրացիան ճնշվում է հասցնելով համապատասխանաբար 19,67%, 18,59% և 14,85% -ի, որն էլ իր հերթին արգելակում է ազատ ռադիկալների զարգացումը օրգանիզմում (աղյուսակ 2):

Հնարավոր թիրախի հանդեպ խնամակցությունը գնահատելու նպատակով կատարվել են նաև դոկինգային հետազոտություններ, որպես թիրախ սպիտակուց ընտրելով իմիդազոլինային ընկալիչները, որոնց ազոնիստները համաձայն վերջին գրականական տվյալների ցուցաբերում են արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն:

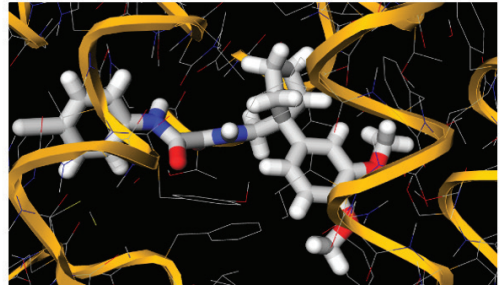
Աղյուսակ 2 միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ցուցանիշները սպիտակ առնետների ուղեղային հյուսվածքներում:

Միացություն	Ստուգիչ մգ/գ սպիտակուց (n=10)	Փորձարարական մգ/գ սպիտակուց (n=10)	բացարձակ տարբերությունը ստուգիչից /%/	% -ային տարբերությունը ստուգիչից
1.24.45	12.05±0.9	2.37±0.4	19.67 %	80.33 %
1.24.46	12.05±0.9	2.24±0.4	18.59%	81.41%
1.24.47	12.05±0.9	1.79±0.3	14,85%	85.15%

Հետաքրքրական է նշել, որ դոկինգային հետազոտությունները նույապես հաստատում այն փաստը, որ **1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47** միացությունները ունեն բարձր խնամակցություն թիրախ մոլեկուլի (իմիդազոլինային ընկալիչ շրոս) նկատմամբ: Արդյունքները պատկերված են ստորև (նկ. 1,2,3)

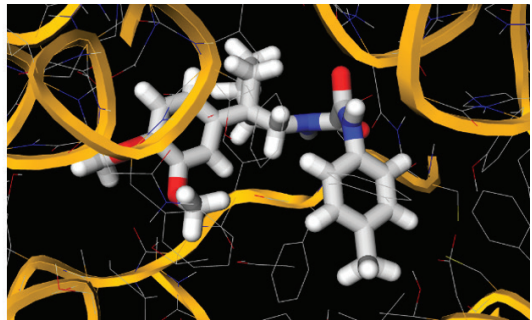
Նկ. N2 1.24.45 միացության փոխազդեցությունը թիրախ մոլեկուլի հետ

Docking pose	Docking score
#1	-9.3 VISUALIZE POSE
#2	-9.2 VISUALIZE POSE
#3	-8.8 VISUALIZE POSE
#4	-7.4 VISUALIZE POSE



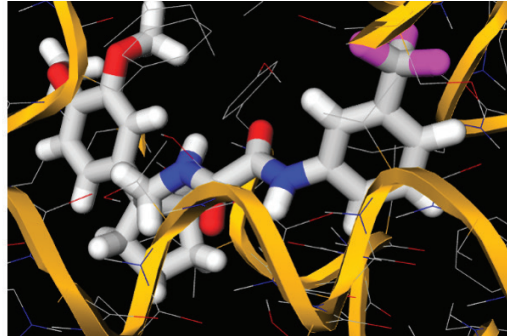
Նկ. N3 1.24.46 միացության փոխազդեցությունը թիրախ մոլեկուլի հետ

Docking pose	Docking score
#1	-9.5 VISUALIZE POSE
#2	-9.3 VISUALIZE POSE
#3	-9.0 VISUALIZE POSE
#4	-9.0 VISUALIZE POSE



Նկ. N4 1.24.47 միացության փոխազդեցությունները թիրախ մոլեկուլի հետ

Docking pose	Docking score
#1	-10.7 VISUALIZE POSE
#2	-10.4 VISUALIZE POSE
#3	-9.9 VISUALIZE POSE
#4	-9.2 VISUALIZE POSE



Արդյունքների քննարկում: Ներկայումս օքսիդատիվ սթրեսի բուժման նպատակով որպես հնարավոր թիրախ նոր հակաօքսիդանտային միացությունների գծագրման համար հեռանկարային ուղղություն է հանդիսանում իմիդազոլինային ընկալիչների վրա ազդող դեղերի նախագծումը:

Ընկալիչների կառուցվածքային ուսումնասիրությունները, ինչպես նաև դրանց ազոնիստների և անտազոնիստների հետ կատարված դոկինգային հետազոտությունները վկայում են, որ այդ ընկալիչների հանդեպ խնամակցությամբ օժտված միացությունները պետք է կառուցվածքում պարունակեն հետևյալ ֆարմակոֆոր խմբերը.

- Պրոտոնացված ազոտի ատոմներ, և
- արոմատիկ օղակներ,

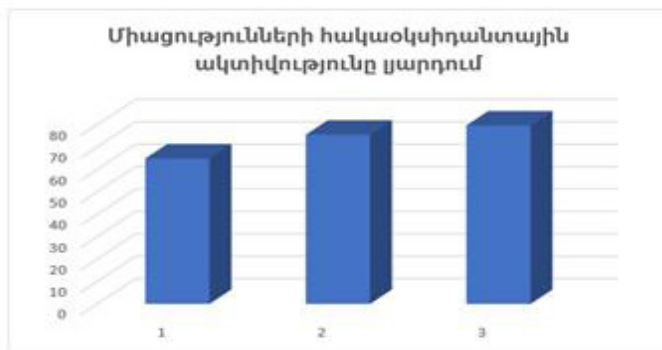
Ուստի նկատի ունենալով սինթեզված նոր դիմամիդ թրթնջկաթթվի ածանցյալների կառուցվածքային առանձնահատկությունները, այն է ֆարմակոֆոր անհրաժեշտ խմբերի առկայությունը, հիմք հանդիսացան այդ միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ուսումնասիրությունների և նրանց գնահատման համար:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին որ, թիրախները տեղակայված են և կենտրոնական նյարդային համակարգում, և կենտրոնական նյարդային համակարգից դուրս, ուստի որպես հետազոտության in vivo մոդել ընտրվեց «Կենսաբանական թաղանթների լիպիդային գերօքսիդացումը» մոդելը, որը կիրառվում է միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության որոշման համար:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս որ սպիտակ առնետներին 1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47 միացությունները 0,2մգ/կգ դեղաչափով ներարկելուց միացությունները կանխում են կենսաբանական թաղանթների լիպիդների գերօքսիդացումը: Լիպիդային գերօքսիդացման արդյունքում որպես վերջնաարդյունք առաջանում է մալոնային դիալդեհիդ, որի քանակության տարբերությունը հետազոտված առնետների և ստուգիչ առնետների հյուսվածքներում

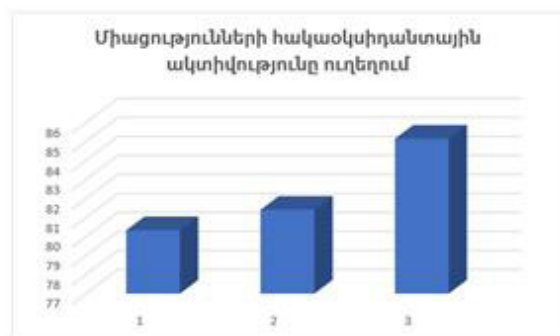
ընդունվել են միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության ցուցանիշներ:

Մասնավորապես առնետներին 1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47 ներարկելուց մեկ օր անց լյարդային հյուսվածքներում դիտվել է մալոնային դիալդեհիդի կոնցենտրացիայի զգալիորեն նվազում կազմելով համապատասխանաբար **35.10 %**, **24.48%** և **20.33%**, ինչը հաստատում է հայտարկված միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվության մասին (գրաֆիկ 1):



Գրաֆիկ N1. Միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը լյարդում (1՝ միացություն 1.24.45; 2՝ միացություն 1.24.46; 3՝ միացություն 1.24.46):

Առնետներին 1.24.45, 1.24.46 և 1.24.47 միացությունները ներարկելուց մեկ օր անց ուղեղից վերցված նմուշներում դիտվել է համապատասխանաբար 19,67%, 18,59% և 14,85% հակաօքսիդանտային ակտիվության ցուցանիշներ (գրաֆիկ 2.):



Գրաֆիկ N2. Միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը ուղեղում (1՝ միացություն 1.24.45; 2՝ միացություն 1.24.46; 3՝ միացություն 1.24.46):

Համեմատելով հակաօքսիդանտային ակտիվության տոկոսային տվյալները առնետների ուղեղից և լյարդից վերցված նմուշներում, պարզ է դառնում որ

միացությունները դրսևորում են ավելի արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն ուղեղում, ավելի քիչ՝ լյարդում:

Համաձայն դոկինգային հետազոտությունների արդյունքների առավել խնամակցություն ացետիլխոլինային ընկալիչների կենտրոնի հանդեպ հետազոտվող երեք միացություններից ցուցաբերել է N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ) ցիկլոպենտիլ) մեթիլ)-N2-(3-(տրիֆտորմեթիլ)ֆենիլ) օքսալամիդ՝ **-1.24.47** միացությունը:

Հիպինսկու կանոնին համապատասխանությունը գնահատելու և ուղեարյունային պատնեշով թափանցելիությունը կանխատեսելու համար որոշվել է նաև միացությունների դեղանման հատկությունները:

Համաձայն ստացված հաշվարկային տվյալների, միացությունների ֆիզիկոքիմիական բոլոր դեսկրիպտորները բացառությամբ $\text{Log } P < 5$ համապատասխանում են Հիպինսկու հինգի կանոնին, որն է օպտիմալ մոլեկուլային զանգված $M < 500$, $\text{Log } P < 5$, ջրածնական կապերի դոնոր խմբերը 5-ից քիչ և ջրածնական կապի ակցեպտոր խմբերի քանակը քիչ 10-ից, որոնք վկայում են, որ հետազոտվող կառուցվածքները չեն կարող թափանցել արյուն-ուղեղային պատնեշով: Հետազոտված միացությունների կողմից արյուն-ուղեղային պատնեշով թափանցելու բացակայությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը լյարդում և ուղեղում պայմանավորված է նրանց արյուն-ուղեղային պատնեշով թափանցելու բացակայությամբ:

Այսպիսով, ընդհանրացնելով կատարված հետազոտությունները պետք է եզրակացնել, որ թրթնջկաթօվի մի շարք ածանցյալների որոնք են՝

N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտիլ)մեթիլ)-N2-(4-բրոմֆենիլ) օքսալամիդը (**1.24.45**),

N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտիլ)մեթիլ)-N2-(p-տոլիլ)օքսալամիդ՝ **1.24.46** և

N1-((1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ) ցիկլոպենտիլ) մեթիլ)-N2-(3-(տրիֆտորմեթիլ) ֆենիլ) օքսալամիդ՝ **-1.24.47**,

հետագա ավելի խորը ուսումնասիրությունները կարող են բերել հակաօքսիդանտային նոր դեղամիջոցների ստացմանը: Նրանք կարող են ճնշել լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսները, կանխելով օքսիդատիվ ստրեսի զարգացումը օրգանիզմում, իր բոլոր անցանկալի հետևանքներով:

Հղումներ

1. Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla JA, Li JX. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacol Rev.* 2020 Jan;72(1):50-79. doi: 10.1124/pr.118.016311. PMID: 31819014.
2. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid*

- Med Cell Longev. 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28819546; PMCID: PMC5551541.
3. Ernsberger P, Friedman JE, Koletsky RJ. The I1-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl.* 1997 Jan;15(1):S9-23. doi: 10.1097/00004872-199715011-00002. PMID: 9050981; PMCID: PMC1351308.
 4. Li JX. Imidazoline I2 receptors: An update. *Pharmacol Ther.* 2017 Oct;178:48-56. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.03.009. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28322973; PMCID: PMC5600648.
 5. Cobos-Puc L, Aguayo-Morales H. Cardiovascular Effects Mediated by Imidazoline Drugs: An Update. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2019;19(2):95-108. doi: 10.2174/1871529X18666180629170336. PMID: 29962350.
 6. Manzon L, Nappe TM, DelMaestro C, Maguire NJ. Clonidine Toxicity. 2022 Jun 27. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083752.
 7. Владимиров Ю.А., Азизова О.А.. Свободные радикалы в живых системах. *Ин-т науки и техники. ВИНТИ.* 1991, т.29, с. 126-130.
 8. Владимиров Ю.А. Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М; 1972, с.252.
 9. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol.* 2008;443:365-82. doi: 10.1007/978-1-59745-177-2_19. PMID: 18446297.
 10. Virtual Screening and Drug Docking, Radwa E. Mahgoub, ... Mohammad A. Ghattas, in *Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2022, 6.1 Drug-like rules (Lipinski, Ghose, Egan, Muegge, Veber)*
 11. Manzon L, Nappe TM, DelMaestro C, Maguire NJ. Clonidine Toxicity. 2022 Jun 27. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083752.
 12. Choi DH, Yun JH, Lee J. Protective effect of the imidazoline I2 receptor agonist 2-BFI on oxidative cytotoxicity in astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Sep 18;503(4):3011-3016. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.08.086. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30143255.
 13. Владимиров Ю.А., Азизова О.А.. Свободные радикалы в живых системах. *Ин-т науки и техники. ВИНТИ.* 1991, т.29, с. 126-130.
 14. Владимиров Ю.А. Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М; 1972, с.252.
 15. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol.* 2008;443:365-82. doi: 10.1007/978-1-59745-177-2_19. PMID: 18446297.
 16. Virtual Screening and Drug Docking, Radwa E. Mahgoub, ... Mohammad A. Ghattas, in *Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2022, 6.1 Drug-like rules (Lipinski, Ghose, Egan, Muegge, Veber)*

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ДИАМИДОПРОИЗВОДНЫХ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ТКАНЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС

Н. Пахутян, О. Унанян, Ш. Степанян, Г. Аджарян,
Г. Гаспарян, К. Навоян

Научно-технологический центр органической фармацевтической химии НАН, ЕУА

На основании высокой биологической активности диамидных производных янтарной кислоты в НТЦ ОФХ Национальной академии наук Республики Армения методом внутримолекулярной циклизации были синтезированы диамидные производные янтарной кислоты N1-((1-(3,4-диметоксифенил) циклопентил)метил)-N2-(4-бромфенил)оксаламид с условным названием 1.24.45, N1-((1-(3,4-диметоксифенил) циклопентил)метил)-N2-(п-толил)оксаламид' 1.24.46, N1-((1-(3,4-диметоксифенил) циклопентил)метил)-N2-(3-(трифторметил)фенил)оксаламид' -1,24,47, для исследования антиоксидантной активности указанных соединений. Согласно полученным результатам, все три исследованных соединения проявляют антиоксидантную активность, причем величина абсолютного отличия от контроля наиболее выражена для соединения 1.24.47 (20,33% в печени и 14,85% в мозге). На основании теории фармакофорных групп имидазолиновых рецепторов можно сделать вывод, что антиоксидантная активность соединений 1.24.45, 1.24.46 и 1.24.47 может быть обусловлена их чувствительностью к этим рецепторам. Затем были проведены исследования стыковки для идентификации и оценки связывания с этими рецепторами. Было обнаружено, что «производные диамида щавелевой кислоты» с условными названиями 1.24.45, 1.24.46 и 1.24.47 связываются с активным центром мишени, проявляя высокое сходство к молекуле-мишени.

Расчет лекарствовподобных свойств соединений показывает, что они соответствуют правилу Липинского по всем пунктам, кроме значения Log P, и не могут проникать через ГЕБ. Таким образом, полученные результаты являются основанием для рекомендации их в качестве эффективных средств лечения окислительного стресса.

Ключевые слова: производные диамида янтарной кислоты, метод внутримолекулярной циклизации, антиоксидантная активность.

STUDY OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DIAMIDO DERIVATIVES OF SUCCINIC ACID IN THE BRAIN AND LIVER TISSUES OF WHITE RATS

H. Hunanyan, N. Pakhutyun, Sh. Stepanyan, G. Adzharyan, H. Gasparyan, Q. Navoyan

Scientific and Technological Center of Organic Pharmaceutical Chemistry of the NAS RA, YHU

Based on the high biological activity of diamide derivatives of succinic acid, diamide derivatives of succinic acid N1-((1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentyl)methyl)-N2-(4-bromophenyl)oxalamide with the conventional name 1.24.45, N1-((1-(3,4-dimethoxyphenyl) cyclopentyl)methyl)-N2-(p-tolyl)oxalamide' 1.24.46, N1-((1-(3,4-dimethoxyphenyl) cyclopentyl) methyl)-N2-(3-(trifluoromethyl)phenyl) oxalamide' -1,24,47 were synthesized at the Scientific and Technical Center of Physical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia by the method of intramolecular cyclization to study the antioxidant activity of these compounds. According to the results obtained, all three studied compounds exhibit antioxidant activity, and the absolute difference from the control is most pronounced for compound 1.24.47 (20.33% in the liver and 14.85% in the brain). Based on the theory of pharmacophore groups of imidazoline receptors, it can be concluded that the antioxidant activity of compounds 1.24.45, 1.24.46 and 1.24.47 may be due to their sensitivity to these receptors. Docking studies were then performed to identify and evaluate binding to these receptors. "Oxalic acid diamide derivatives" with the code names 1.24.45, 1.24.46 and 1.24.47 were found to bind to the active site of the target, exhibiting high similarity to the target molecule. Calculation of the drug-like properties of the compounds shows that they comply with the Lipinski rule in all aspects except the Log P value, and cannot penetrate the BBB. Thus, the results obtained provide a background for reco

Keywords: derivatives of succinic acid diamide, intramolecular cyclization method, antioxidant activity. mmending them as effective treatments for oxidative stress.