

Łukasz Szczukowski^{1,*}, Marta Kozioł², Piotr Świątek¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

² Studenckie Koło Naukowe Chemii Farmaceutycznej przy Katedrze i Zakładzie Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

*lukasz.szczukowski@umed.wroc.pl

WSTĘP

Skuteczne i bezpieczne leczenie bólu oraz różnych schorzeń zapalnych wciąż stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny i farmacji. Chociaż niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inne substancje przeciwbólowe są powszechnie stosowane, często są nieskuteczne i mogą powodować niebezpieczne działania niepożądane. Na pierwszy plan wysuwa się działanie gastrotoksyczne, które jest wynikiem osłabienia bariery śluzówkowej w związku ze zmniejszeniem syntezy prostaglandyn o działaniu cytoprotekcyjnym. Dlatego też, ciągle istnieje realna potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych, ale przede wszystkim bezpiecznych leków przeciwzapalnych [1, 2].

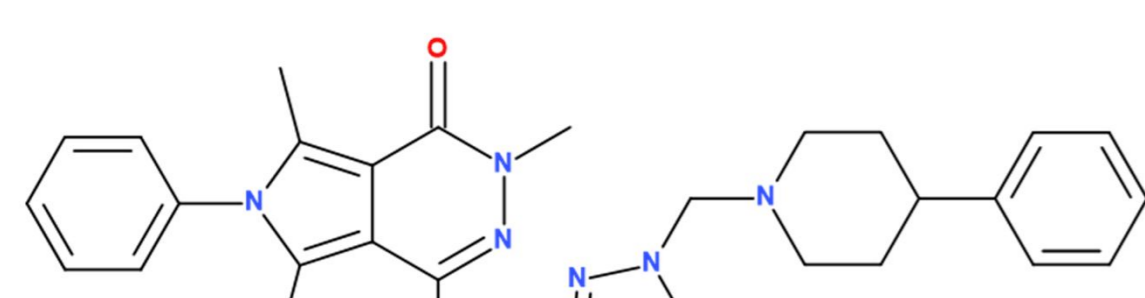
Pochodne pirolo[3,4-*d*]pyridazyonu są silnymi inhibitorami cyklooksygenazy, a ich stosunek selektywności COX-2 /COX-1 jest korzystniejszy od meloksykamu. Ponadto, badania *in vivo* wykazały, że związki te nie powodują uszkodzeń przewodu pokarmowego oraz zmniejszają poziom różnych mediatorów zaangażowanych w rozwój zapalenia, takich jak np.: MPO, PGE₂ i TNF- α . [3, 4].

Z tego względu, podjęto próbę modyfikacji dotychczas przebadanych związków celem otrzymania jeszcze bardziej aktywnych pochodnych. Tytułowe związki mają budowę zasad Mannicha, a w ich strukturze można wyróżnić charakterystyczny farmakofor arylopiperydynowy. Jest to ugrupowanie obecne w wielu związkach biologicznie czynnych, także tych o aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej [5].

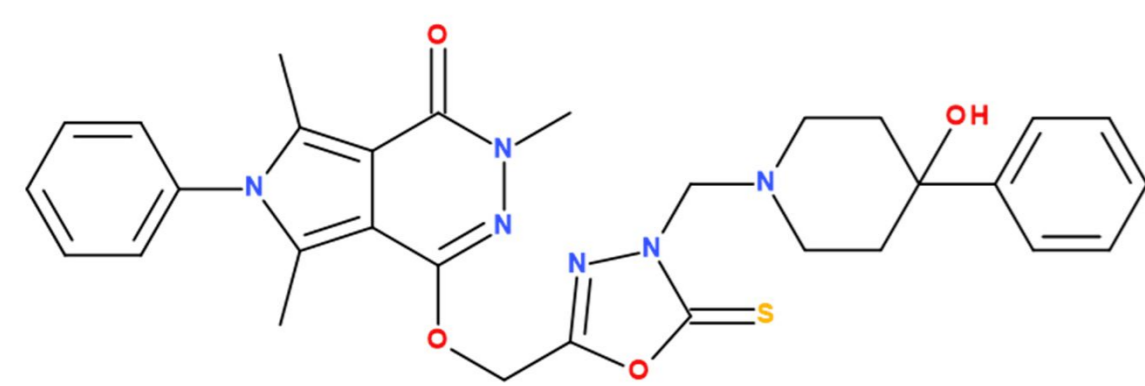
Struktura otrzymanych związków została potwierdzona metodami spektroskopowymi – NMR, MS oraz FT-IR. Następnie, korzystając z programu SwissADME wyznaczono podstawowe właściwości fizykochemiczne oraz farmakokinetyczne nowych pochodnych

WYNIKI

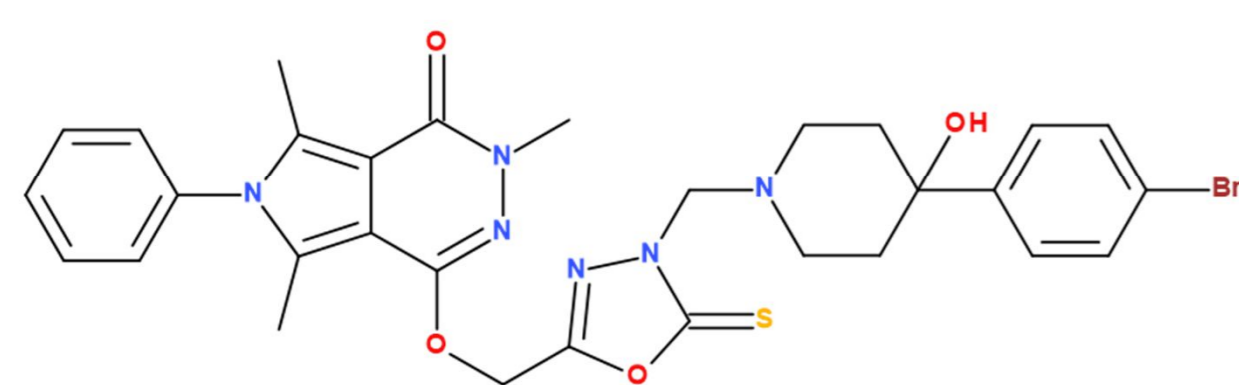
Tytułowe pochodne zostały otrzymane w wyniku reakcji kondensacji 3,5,7-trimetylo-6-fenyl-1-[(5-tio-1,3,4-oksadiazol-4-ilo)metoksy]pirolo[3,4-*d*]pyridazyonu [3] z odpowiednią pochodną arylopiperydyny oraz formaldehydem w etanolu w temperaturze pokojowej. Struktury otrzymanych pochodnych, wydajności, temperatury topnienia oraz wyniki spektrometrii mas zostały przedstawione na Rysunku 1.



T_f 188 – 191 °C; wydajność: 75.71 %; TPSA: 115.34 Å²
MS [LH⁺] dla C₃₀H₃₂N₄O₃S obliczone – 557.2329; znalezione – 557.2288



T_f 205 – 207 °C; wydajność: 55.25 %; TPSA: 135.57 Å²
MS [LH⁺] dla C₃₀H₃₂N₄O₄S obliczone – 573.2279; znalezione – 573.2232



T_f 209 – 211 °C; wydajność: 62.54 %; TPSA: 135.57 Å²
MS [LH⁺] dla C₃₀H₃₁BrN₄O₄S obliczone – 653.1367; znalezione – 653.1323

Rysunek 1. Struktury oraz wybrane właściwości fizykochemiczne otrzymanych zasad Mannicha

Celem teoretycznego określenia właściwości fizykochemicznych, farmakokinetycznych oraz profilu ADME nowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pyridazyonu **1-3** posłużono się programem on-line SwissADME (<http://www.swissadme.ch/> data dostępu – 31.07.2024).

Aby określić zdolność do pokonywania błon biologicznych skorzystano z „reguły pięciu” Lipińskiego. Wyniki przedstawiono w Tabeli 1.

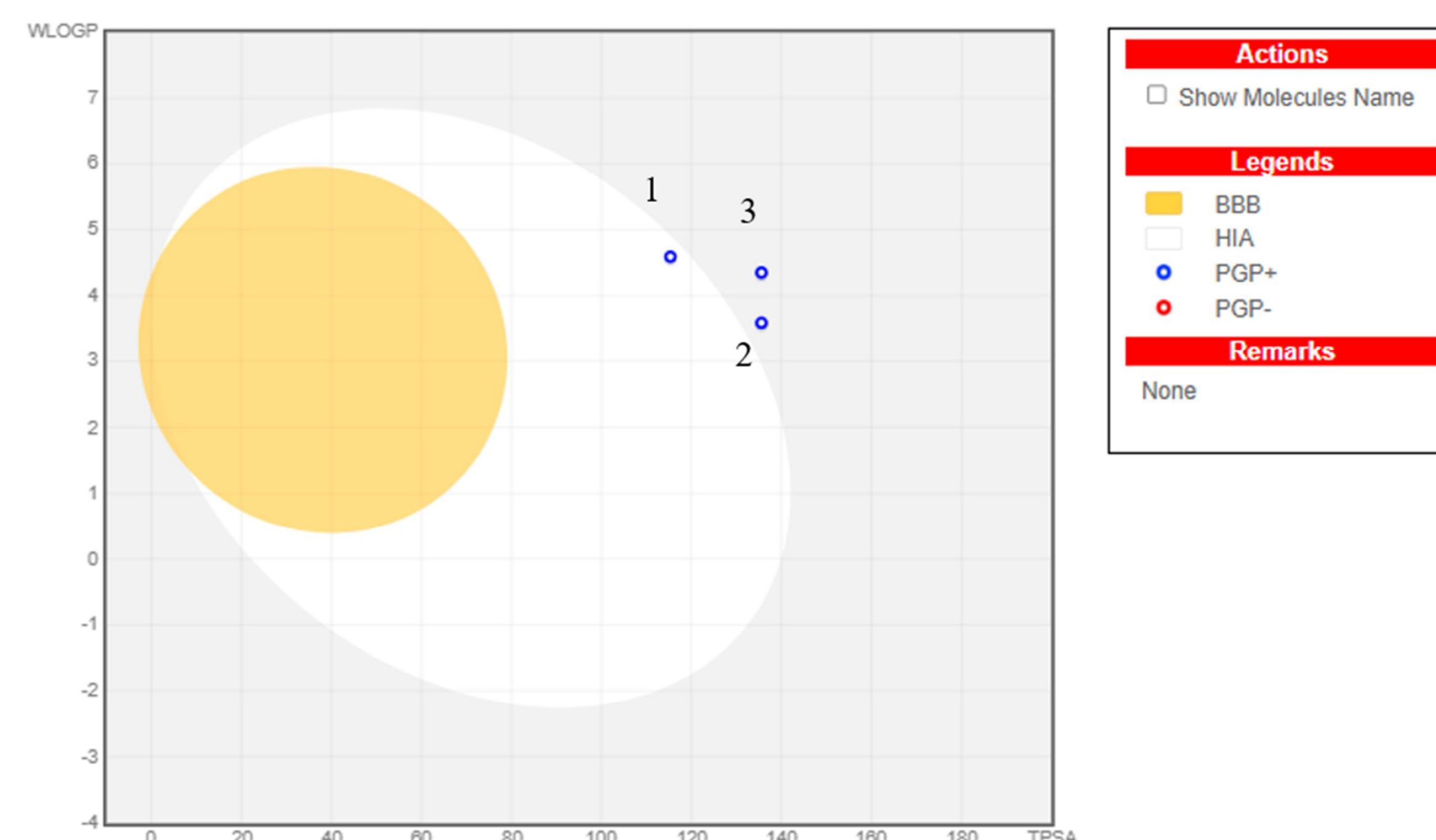
Tabela 1. Wybrane właściwości fizykochemiczne związków 1-3 zgodne z „regułą pięciu” Lipińskiego.

Związek	„Reguła pięciu” Lipińskiego				Liczba naruszeń
	Liczba donorów d – H	Liczba akceptorów a – H	Log P _{ow}	Masa molowa [g/mol]	
1	0	6	3.83	556.23	1
2	1	7	3.06	572.22	1
3	1	7	3.61	651.57	1

Badane związki spełniają regułę pięciu Lipińskiego, mimo jednego naruszenia (masa molowa większa niż 500g/mol) w związku z tym, można przypuszczać, że dobrze przenikałyby przez błony biologiczne. Dodatkowo wybrane właściwości farmakokinetyczne zostały przedstawione w Tabeli 2. Natomiast na Rysunku 2 przedstawiono diagram tzw. ugotowanego jajka – BOILED-Egg, który w sposób graficzny obrazuje zdolność związków do absorpcji z przewodu pokarmowego oraz pokonywania bariery krew-mózg.

Tabela 2. Wybrane parametry ADME związków 1-3 obliczone przez SwissADME.

Związek	Wybrane właściwości farmakokinetyczne			
	Wchłanianie z przewodu pokarmowego	Przenikanie przez barierę krew-mózg	Substrat dla P-glikoproteiny	Rozpuszczalność w wodzie (ESOL)
1	Wysokie	Nie	Tak	Słabo rozpuszczalny
2	Niskie	Nie	Tak	Średnio rozpuszczalny
3	Niskie	Nie </tr		



Rysunek 2. Diagram BOILED-Egg.

PODSUMOWANIE

Nowe, arylopiperydynowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pyridazyonu zostały otrzymane z dobrą wydajnością, a ich struktura oraz czystość zostały potwierdzone metodami spektroskopowymi. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń i symulacji możemy stwierdzić, że wszystkie związki spełniają zarówno regułę Lipińskiego, jak i Vebera oraz prawdopodobnie dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Jednocześnie żadna z otrzymanych pochodnych nie przenika przez barierę krew mózg. Podstawnik hydroksylowy zwiększa pole powierzchni polarnej cząsteczki przez co wpływa na zmniejszenie wchłaniania związków **2** i **3**. Uzyskane wyniki są obiecujące i mogą być wstępem do dalszych, bardziej zaawansowanych badań nad opisanymi pochodnymi.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Laine L. *J. Pain Symptom Manag.* **2003**, 25, 32-40
- [2] Wallace J. L. et al. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, 165, 67-74
- [3] Szczukowski Ł. et al. *Bioorg. Chem.* **2020**, 102, 104035
- [4] Szandruk-Bender M. et al. *J. Inflamm. Res.* **2021**, 14, 5739–5756
- [5] Buran K. et al. *Arch. Pharm.* **2021**, 354, (7), e2000354