

## **ДИЗАЙН НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ИОННОГО КАНАЛА M2 ВИРУСА ГРИППА НА ОСНОВЕ АЛЛИЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ КАРКАСНОЙ СТРУКТУРЫ**

**Ширяев Вадим Андреевич**

канд. хим. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,  
РФ, г. Самара

**Баймуратов Марат Рамильевич**

канд. хим. наук, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
технический университет», РФ, г. Самара

**Некрасова Мария Андреевна**

магистрант, инженер, ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,  
РФ, г. Самара

**Леонова Марина Валентиновна**

канд. хим. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,  
РФ, г. Самара

**Климочкин Юрий Николаевич**

д-р хим. наук, заведующий кафедрой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический  
университет», РФ, г. Самара

## **Design of new potential inhibitors of the influenza M2 ion channel based on unsaturated cage compounds**

**Vadim Shiryayev**

*PhD, associate Professor, Samara State Technical University, Russia, Samara*

**Marat Baimuratov**

*PhD, senior researcher, Samara State Technical University, Russia, Samara*

**Maria Nekrasova**

*PhD, master's degree student, Samara State Technical University, Russia, Samara*

**Marina Leonova**

*PhD, associate Professor, Samara State Technical University, Russia, Samara*

**Yuri Klimochkin**

*Doctor of Chemical Sciences, Head of the Department of Organic Chemistry, Samara State*

## *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ 18-33-00994 мол\_а).*

**Аннотация.** Соединения полиэдрической структуры, в том числе производные адамантана являются веществами широкого спектра противовирусной активности в отношении ряда вирусов из различных семейств (таксономических групп). Кроме того, перспективными для создания противовирусных препаратов, эффективных для терапии вирусных инфекций, являются препараты на основе гетероциклических соединений, содержащих каркасный фрагмент и соединения полиэдрической структуры. Создана библиотека из 100 виртуальных соединений-кандидатов на основе субстратов каркасной структуры. Проведена оценка связывания потенциальных биологически активных соединений полиэдрической структуры с ионными каналами M2WT, M2S31N и M2V27A вируса гриппа с помощью молекулярного докинга. На основе данных молекулярного докинга было выявлено 6 наиболее перспективных структур – винилдигидрофураны, дигидробензодиазочин, дигидробензодиоксочин и бензоксазоцин адамантанового ряда.

**Abstract.** The compounds of the polyhedral structure, including adamantane derivatives, are substances of a wide spectrum of antiviral activity against a number of viruses from different families (taxonomic groups). In addition, promising for the creation of antiviral drugs that are effective for the treatment of viral infections are drugs based on heterocyclic compounds containing a cage fragment and compounds of polyhedral structure. A library of 100 virtual candidate-compounds based on cage structure substrates was created. The binding of potential biologically active compounds of the polyhedral structure with ion channels M2WT, M2S31N and M2V27A of the influenza virus using molecular docking was evaluated. Based on molecular docking data, 6 of the most promising structures were identified - vinyl dihydrofurans, dihydrobenzodiazocine, dihydrobenzodioxocine, and benzoxazocine of the adamantane series.

**Ключевые слова:** каркасные соединения; антивирусная активность; молекулярный докинг; ионный канал M2; адамантан; аллильные субстраты.

**Keywords:** cage compounds; antiviral activity; molecular docking; M2 ion channel; adamantane; allyl substrates.

За последние десятилетия наблюдается значительное увеличение числа противовирусных препаратов, терапевтически ценных для лечения угрожающих жизни или приносящих значительный ущерб здоровью населения заболеваний вирусной этиологии. Эти сравнительно недавние достижения связаны с развитием молекулярной биологии, техническим прорывом в культивировании многих вирусов в лаборатории и идентификацией вирусных ферментов [1]. Однако склонность вирусов к мутациям с образованием новых форм, а также отсутствие до настоящего времени эффективных лекарственных средств для лечения и профилактики значительной части вирусных инфекций диктует необходимость постоянного поиска новых противовирусных соединений.

Повышенный интерес к каркасным соединениям как антивирусным агентам связан с особенностями пространственного строения производных этого класса, высокой липофильностью и жесткостью углеводородного каркаса, что позволяет легко проникать этим соединениям через липидный слой биологических мембран [2, 3]. Анализ циклических

фрагментов, входящих в структуру одобренных к применению лекарственных препаратов, показал, что из 100 наиболее часто встречающихся кольцевых систем в молекулах лекарственных средств адамантан занимает 50-е место [4].

В последнее время существенно возросло количество научных публикаций и обзоров зарубежных и российских исследователей, посвященных медицинской химии каркасных соединений [3, 5-13], в том числе и антивирусным свойствам. Каркасные соединения оказались активными в отношении очень широкого спектра РНК- и ДНК-геномных вирусов [14]: гриппа, парагриппа, саркомы птиц, бешенства, герпеса, табачной мозаики, гепатита, аденовирусов, риновирусов, ортопоксвирусов, вируса болезни Ньюкасла, РС-вируса, вирусов везикулярного стоматита, ЕСНО-6, полиомиелита, Коксаки, вирусов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и др.

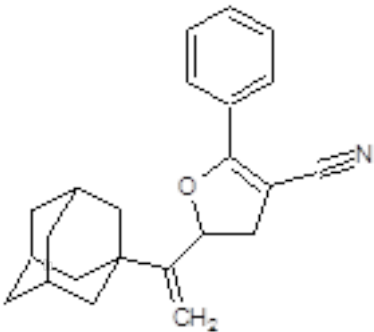
В настоящее время все чаще используется направленный поиск ингибиторов, действующих на заранее определенную биомшень. Для этих целей наиболее эффективным подходом является метод виртуального скрининга, в том числе молекулярный докинг, который позволяет провести оценку связывания виртуальной структуры с молекулой белка. Располагая структурной информацией, можно с помощью методов молекулярного докинга моделировать геометрию координации химических соединений в активных центрах белков и рассчитать специфичность их воздействия по отношению к известной белковой мишени.

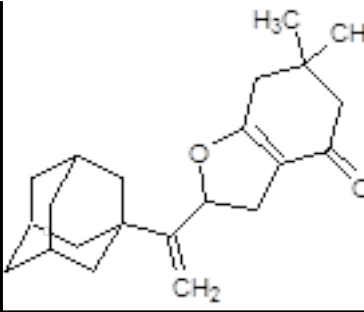
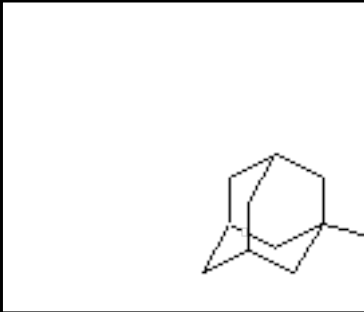
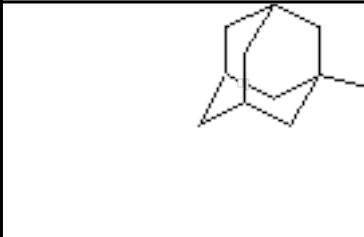
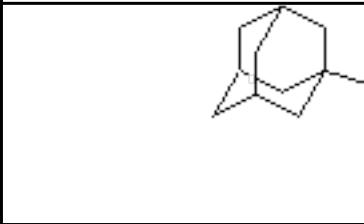
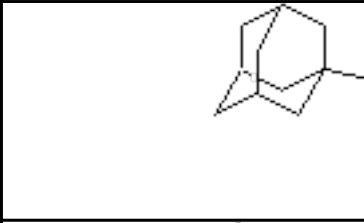
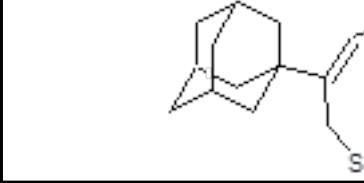
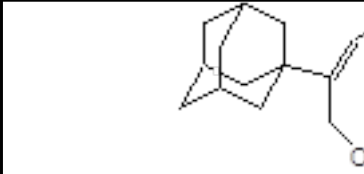
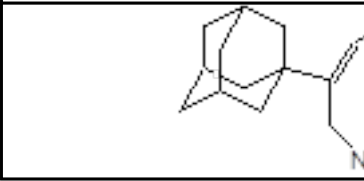
Для успешного поиска новых соединений, обладающих заданными свойствами, и предсказания селективности низкомолекулярных ингибиторов был проведен досинтетический анализ библиотеки каркасных структур, различающихся расположением и комбинацией функциональных групп в боковой цепи, а также наличием или отсутствием ароматических, или гетероароматических фрагментов. Структуры были предложены на основании анализа литературных данных, в том числе по структурному сходству с известными активными соединениями. Для проведения оценки связывания потенциальных биологически активных веществ с ионными каналами M2-S31N и M2-V27A, а также ионного канала «дикого» типа M2-WT были использованы ранее полученные модели [15].

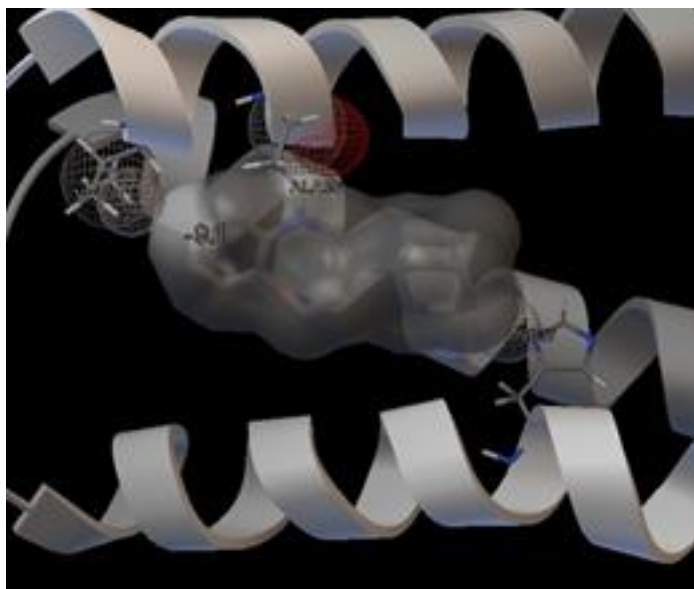
Оценка связывания потенциальных биологически активных соединений полиэдрической структуры с ионными каналами производилась при помощи молекулярного докинга в программе AutoDock Vina. Были определены значения свободных энергий связывания для всех структур и в результате найдены 6 лигандов, которые показали сильное взаимодействие с ионными каналами всех типов и 3 соединения, показавшие высокую ингибирующую активность только в отношении мутантного ионного канала M2V27A (Таблица 1, рисунок 1).

**Таблица 1.**

**Структуры, показавшие наименьшие свободные энергии связывания с ионными каналами M2-WT, M2-S31N и M2-V27A в ходе молекулярного докинга 1-20<sup>5</sup> и 21-23<sup>68</sup>**

| Структура                                                                                | M2-WT                      | M2-S31N |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------|--|
|                                                                                          | Энергия связывания, ккал/м |         |  |
| <br>1 | -10,26                     | -9,24   |  |
|                                                                                          | -10,19                     | -9,49   |  |

|                                                                                              |        |       |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|--|
|  <p>2</p>    |        |       |  |
|  <p>3</p>   | -10,29 | -9,65 |  |
|  <p>4</p>   | -9,99  | -8,84 |  |
|  <p>5</p>  | -10,05 | -9,43 |  |
|  <p>6</p> | -10,06 | -9,27 |  |
|  <p>7</p> | -6,92  | -4,93 |  |
|  <p>8</p> | -8,5   | -8,25 |  |
|  <p>9</p> | -7,48  | -5,79 |  |



**Рисунок 1. Комплекс оксазепина 6 с ионным каналом вируса гриппа дикого типа**

**Заключение.** Таким образом, заметная активность каркасных соединений в отношении вируса гриппа, показанная при помощи молекулярного докинга дает возможность считать, что важный вклад вносит полициклический каркас. Также, следует отметить, что перспективными ингибиторами вируса гриппа являются 8-ми и 10-ти членные гетероциклы содержащие 1 или 2 адамантановых фрагмента, а также различные винилдигидрофураны адамантанового ряда.

#### **Список литературы:**

1. Littler E., Oberg B. Achievements and Challenges in Antiviral Drug Discovery // Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 2005, V. 16. I.3, page(s): 155-168.
2. Geldenhuys W.J., Malan S.F., Bloomquist J.R., Marchand A.P., Van der Schyf C.J. Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: A focus on pentacycloundecane derivatives // Med. Res. Rev., 2005. V. 25(1), 21-48.
3. J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Codd The many faces of the adamantyl group in drug design // Eur.J. Med. Chem., 2011, V. 46, I. 6. P. 1949-1963.
4. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. Rings in Drugs // J. Med.Chem. 2014, 57 (14), P. 5845-5859.
5. Tran L., Choi S.B., Al-Najjar B.O., Yusuf M., Wahab H.A., L. Le, Discovery of potential M2 channel inhibitors based on the amantadine scaffold via virtual screening and pharmacophore modeling // Molecules, 2011, V. 16. I.12. P. 10227-10255.
6. Oliver D.W., Malan S.F. Medicinal chemistry of polycyclic cage compounds in drug discovery research // Med. Chem. Res. 2008. V.17. P. 137-151.
7. Duque M.D., Torres E., Valverde E., Barniol M., Guardiola S., Rey M., Vázquez S. Inhibitors of the M2 channel of influenza A virus // Recent Advances in Pharmaceutical Sciences, 2011, Chapter 2, p. 35-64. Editor: Diego Muñoz-Torrero.
8. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives // Chem. Rev. 2013, 113 (5), P. 3516-3604.

9. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses // Nature reviews Drug Discovery, 2006, 5. P 1015–1025.
10. De Clercq E., Neyts J. Avian influenza A (H5N1) infection: targets and strategies for chemotherapeutic intervention // TRENDS in Pharmacological Sciences, 2007, 28(6), 280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.04.005>
11. Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. Фармакологические и токсикологические свойства производных адамантана // Хим.-фарм. журн., 2000, Т. 34, № 1, С. 3-9.
12. Lamoureux G., Artavia G. Use of the Adamantane Structure in Medicinal Chemistry // Curr. Med. Chem., 2010, 17(26), P. 2967-2978.
13. Joubert J., Geldenhuys W.J., Van der Schyf C.J., Oliver D.W., Kruger H.G, Govender T., Malan S.F. Polycyclic Cage Structures as Lipophilic Scaffolds for Neuroactive Drugs // Chem.Med.Chem., 2012, 7(3), P. 375-384.
14. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. – Волгоград, 2001. 320 с.
15. Klimochkin Yu N., Shiryayev V.A., Petrov P.V., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S. Design of broad-spectrum inhibitors of influenza A virus M2 proton channels: A molecular modeling approach // Current Computer-Aided Drug Design, 2016, 12(2), P. 154-164.