

Číslo grantu / Number of project:

UK/3237/2024

Názov projektu:

Vývoj nových inhibítorov aldózoreduktázy na báze 1,2,4-triazinoindolov so zlepšenými farmakologickými vlastnosťami.

Name of the project:

Development of novel aldose reductase inhibitors based on 1,2,4-triazinoindoles with improved pharmacological properties.

Kľúčové slová:

aldózoreduktáza, inhibítory, selektivita, antioxidačné a protinádorové vlastnosti, biologická dostupnosť

Keywords:

aldose reductase, inhibitors, selectivity, antioxidant and antitumor properties, bioavailability

Abstrakt:

Naše výskumné úsilie je zamerané na zabránenie vzniku život ohrozujúcich komplikácií spojených so všetkými formami diabetu, ako je neuropatia, nefropatia, angiopatia, retinopatia, katarakta, osmotický tlak, zápal, oxidačný stres a pokročilé glykačné konečné produkty (AGE). Komplikácie sú spôsobené nadmernou aktiváciou polyolovej dráhy katalyzovanej hlavne aldózoreduktázou pri hyperglykémii. Komplikácie prispievajú k nerovnováhe zdravia ľudskej homeostázy a výrazne skracujú priemernú dĺžku života diabetikov. Nedávno naša skupina vyvinula novú, veľmi účinnú a sľubnú vedúcu zlúčeninu inhibítora OxoTriazinoneindol aldózoreduktázy (ALR2) (OTI) s vysokou enzymatickou aktivitou 42 nM a výnimočnou selektivitou SF (ALR1/ALR2) > 2 381. Na základe našich vyvinutých derivátov OTI sme sa teraz zamerali na optimalizáciu ich ďalších dôležitých farmakologických vlastností, ako je biologická dostupnosť a polyvalencia (antioxidačné a protinádorové vlastnosti). Sada zlúčenín OTI už bola vyvinutá a analyzovaná. Navrhovaný projekt predstavuje vývoj série nových počítačom navrhnutých inhibítorov aldózoreduktázy (ARI) vrátane syntézy, stanovenia a hodnotenia ich farmakologických vlastností. Naša štúdia pozostáva zo 4 podprojektov popisujúcich vývoj druhej generácie OTI inhibítorov so zlepšenou biologickou dostupnosťou, antioxidačnými a protinádorovými vlastnosťami zavedením lipofilných N(2)-substituentov, N(2)-oxidáciou a následnou derivatizáciou na OTI skelete, inkorporáciou selénu a dusíka atóm namiesto kyslíka v OTI. Podprojekt, ktorý bude najslubnejší, sa môže viac rozvinúť v rámci nášho navrhovaného výskumu. Zistenia tejto štúdie môžu významne prispieť k vývoju kandidátov na lieky na báze OTI na liečbu diabetických komplikácií a nádorov.

Abstract:

Our research effort is addressed to avoid development of life-threatening complications associated with all forms of diabetes like neuropathy, nephropathy, angiopathy, retinopathy, cataract, osmotic pressure, inflammation, oxidation stress and Advanced Glycation End-products (AGEs). The



complications are caused by overactivation of polyol pathway catalyzed mainly by aldose reductase in hyperglycemia conditions. The complications contribute for disbalance of human homeostasis health and significantly shortening diabetic people life expectancy. Recently our group developed novel, very potent and promising leading compound OxoTriazinoneIndole aldose reductase (ALR2) inhibitor (OTI) possessing high enzymatic activity 42 nM and an exceptional selectivity SF (ALR1/ALR2) > 2381 . Based on our developed OTI derivatives we are focused now for optimization of their other important pharmacological properties like bioavailability and polyvalency (antioxidative and antitumor properties). A set of OTI compounds has been already developed and analyzed. Proposed project represents development of a series of novel computer designed aldose reductase inhibitors (ARIs) including synthesis, determination and evaluation their pharmacological properties. Our study consists from 4 subprojects describing development of second generation of OTI inhibitors with improved bioavailability, antioxidative and antitumor properties by introducing lipophilic N(2)-substituents, N(2)-oxidation and subsequent derivatization on OTI skeleton, incorporation of selenium and nitrogen atom instead of oxygen in OTI. The subproject that will be the most promising can be developed more within our proposed research. The findings of this study can meaningfully contribute for the development of OTI based drug candidate(s) for treatment of diabetic complications and tumors.

Hodnotenie v % / Evaluation in %:

96

