

УДК 547.793.4

КОМП'ЮТЕРНА ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУК НА ОСНОВІ НІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Лендел В.Г.

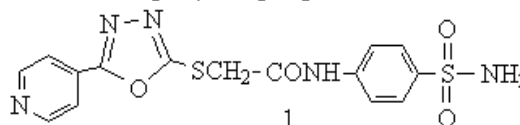
Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,
88000, м. Ужгород, вул. Фединця 53/1, 1977andr13@mail.ru

Синтез нових біологічно активних сполук гетероциклічного ряду є важливою експериментальною задачею. Поряд з цим, науковців завжди цікавило встановлення властивостей нової речовини за допомогою попереднього прогнозу. Оскільки, такий підхід дозволяє синтезувати корисну структуру з вже спрогнозованою активністю.

В роботі [1, 2] проведено синтез ацетамідних похідних 1,3,4-оксадіазолу, де замісником був фрагмент ізонікотинової кислоти (відомого лікарського засобу – ізоніазид).

Для синтезованої серії сполук був проведений комп'ютерний скринінг і визначено сполуку-лідера (1), яка в

біологічних випробуваннях підтвердила активність до ряду мікроорганізмів:



В даному дослідженні, ми проведемо попередню оцінку імовірності прояву активності, розрахуємо токсичність запропонованих сполук та відповідність правилу Ліпінскі, а потім проведемо ціленаправлений синтез сполук-лідера на прикладі похідних нікотинової кислоти.

Таблиця 1. Результати прогнозу активностей та відповідності критеріям Ліпінскі.

Номер сполуки	Прогноз біологічної активності згідно [2]						Розрахунок критеріїв Ліпінскі згідно [3-5]							
	Інгібітор STAT 3 редуктази		Інгібітор циклооксигенази		Антимікобактеріальна		Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å ²	Кількість не водневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневих зв'язків (атоми O і N)	Кількість зв'язків, що обертаються	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH)	
	P _a	P _i	P _a	P _i	P _a	P _i								
4	0,817	0,003	0,763	0,002	0,621	0,008	0,955	141,1	26,0	391,4	9	6	3	
5	0,765	0,003	0,613	0,001	0,605	0,015	0,885	106,9	17,0	251,3	7	4	3	

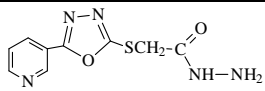
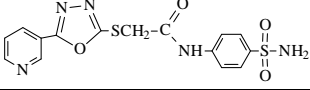
На першому етапі дослідження була створена віртуальна база ацетамідних похідних 1,3,4-оксадіазолу з нікотиним фрагментом із 30 сполук, що містила в своєму складі такі відомі лікарські форми (анестезин, стрептоцид, норсульфазол, сульфопіридазин, сульфадиметоксин, етазол).

Проведений за допомогою інтернет-ресурсу [3] прогноз виявив дві сполуки-лідери (**4** та **5**), для яких в таблиці 1 приведено імовірності прояву активностей (представлені результати, коли $P_a > 30\%$).

Подальші розрахунки будуть проводитися тільки з перспективними сполука-лідерами (**4**, **5**) [4]. Досліджувані сполуки (**4**, **5**) не суперечать критеріям Ліпінські [5, 6].

Ці критерії використовують для оцінки спорідненості нових сполук до вже відомих препаратів, тобто враховується їх лікоподібність (drug-likeness). Так, для цих сполук був проведений розрахунок токсичності для пацюка, при різних способах введення [7].

Таблиця 2. Результати розрахунку токсичності для сполук-лідерів **4** та **5**.

№	Хімічна формула сполуки	Розрахунок токсичності речовин згідно сервісу [10]		
		Орально LD ₅₀ (mg/kg) Class 4	Підшкірно LD ₅₀ (mg/kg) Class 4	Внутрішньо LD ₅₀ (mg/kg) Class 5
4		1023,00	1020,90	1120,50
5		980,40	1425,00	1201,25

Розрахунком встановлено, що токсичність досліджуваних сполук (**4**, **5**) є низькою, і їх можна віднести до **4** та **5** класів (нетоксичні сполуки) (таблиця 2).

Ціленаправлений синтез цих сполук був проведений із вихідного гідразиду нікотинової кислоти згідно методики [8].

Алкілювання етиловим естером бромооцтової кислоти калієвої солі **2** проводили в середовищі етанолу (Схема 1). Синтез гідразиду **4** відбувся при 2 годинному нагріванні естеру **3** з 10% надлишком гідразин-гідрату (Схема 2) [9].

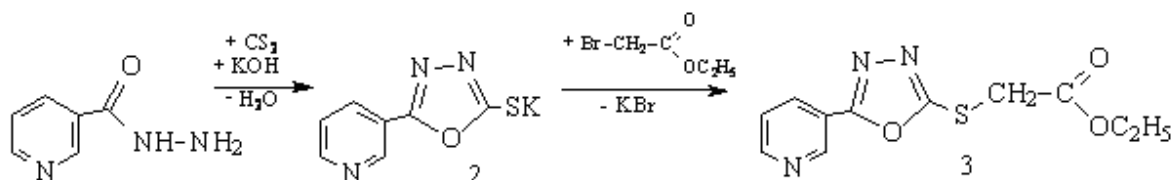


Схема 1.

Отримання ацетамідного похідного **5** проводили при еквімолярному нагріванні сполуки **5** з стрептоцидом (Схема 2) [10].

Під час синтезу використовували еквімолярне співвідношення реагентів.

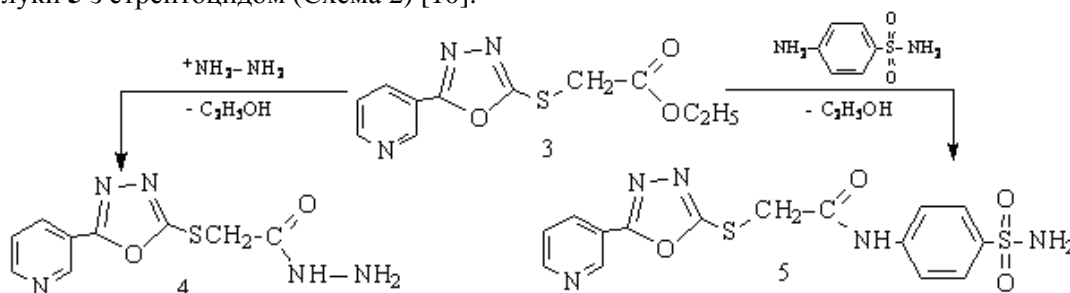


Схема 2.

Усі продукти **2-5** були індивідуально виділені та ідентифіковані даними елементного аналізу (на N), ІЧ- та ЯМР ^1H спектрами. В ЯМР ^1H спектрі сполуки **5** сигнал амідного протону проявляється у вигляді розмитого мультиплету при 12.23 м.ч.

В результаті проведеної роботи одержано нові гетероциклічні похідні 2-тіо-5-(3-піридил)-1,3,4-оксадіазолу (**4, 5**), які згідно попереднім прогнозам та розрахункам, будуть проявляти активність до ряду мікроорганізмів. Подальша біологічна оцінка для цих сполук є досить перспективною і являється актуальною задачею.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H отримані на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО- d_6 з внутрішнім стандартом ТМС.

Калісва сіль 2-меркапто-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазолу (2).

До 0.05 моль вихідного гідразиду нікотинової кислоти додають (0.06 моль) сірковуглецю та приливають (0.06 моль) спиртового розчину гідроксиду калію. Утворену суспензію нагрівають водяною банею протягом 6 год. Жовті кристали продукту **1** відфільтровують і сушать на повітрі, а до фільтрату додають 20 мл льодяної оцтової кислоти. Білий осад основи відфільтровують, промивають водою та сушать на повітрі. Готовий продукт **2** використовують без додаткової очистки.

Вихід 93 %. $T_{\text{топл}} > 230^\circ\text{C}$.

Розраховано, %: N 21.75. $\text{C}_7\text{H}_4\text{KN}_3\text{OS}$.

Знайдено, % N 21.68.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.): 7.70 д (2H, 2CH); 8.68 д (2H, 2CH).

2-Етил-[5-(3-піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-ілсульфаніл]ацетат (3).

Вихідну речовину **2** масою 2.1 г (0.005 моль) змішали з 20 мл етилового спирту і додали 3 мл (0.005 моль) етилового естеру бромooцтової кислоти. При кип'ятінні спостерігається поступове розчинення вихідної сполуки. Після повного розчинення, реакційну колбу гріють ще 1 год. Охолоджують, продукт, у вигляді білої ватоподібної маси, відфільтровують і сушать на повітрі.

Вихід 66%. $T_{\text{топл}} = 175-177^\circ\text{C}$.

Розраховано, %: N 15.84. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$.

Знайдено, % N 15.82.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.): 4.28 м (2H, $-\text{CH}_2$ -ендо); 5.36 м (1H, CH_2); 6.87 м (1H, CH_2); 7.42, 7.45, 7.48, 8.06, 8.08 м (5H, C_6H_5).

2-[5-(3-піридил)-3-іл-1,3,4-оксадіазол-2-іл]тіо]ацетогідразид (4).

Нагрівають (0.50 моль) сполуки **3** в 30 мл етанолу, і до утвореного розчину додають (0.60 моль) гідразин-гідрату у 10 мл етилового спирту. Реакційну суміш нагрівають ($60+80^\circ\text{C}$) протягом 90 хвилин. Після охолодження утворений осад продукт **4** відфільтровують, промивають водою, етиловим спиртом. Сушать на повітрі.

Вихід 66%. $T_{\text{топл}} = 140-142^\circ\text{C}$.

Розраховано, %: N 27.87. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$.

Знайдено, % N 27.82.

ІЧ спектр (cm^{-1}) (KBr): 3207-3143 (NH_2), 1616 ($\text{C}=\text{N}$), 1684 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.): 3.91 с (2H, NH_2), 4.64 с (2H, SCH_2), 7.33-7.91 м (3H, pyridyl-H), 8.01 с (1H, pyridyl-H), 8.76 м (1H, NH).

N1-(4-фенілсульфамідо)-2-[5-(3-піридил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]тіо]ацетамід (5).

(0.0012 моль) естеру **3** розчиняють в 20 мл етанолу і додають (0.0012 моль) стрептоциду. Суміш кип'ятять протягом 60 хв. Розчинник упарюють, до початку випадання продукту **5** і залишають на 20 хв. Утворений білий осад відфільтровують, промивають етанолом, водою та сушать на повітрі.

Вихід 78 %. $T_{\text{топл}} = 188-189^\circ\text{C}$.

Розраховано, %: N 17.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$.

Знайдено, % N 17.84.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.): 4.42 д (2H, CH_2); 7.65 м (2H, 2CH); 7.78 м (2H, 2CH); 7.91 м (4H, 4CH); 10.89 м (1H, SO_2NH); 12.23 м (1H, NH).

Література

- Кривов'яз А.О., Фариннок Ю.І., Лендел В.Г. Синтез похідних 2-тіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазолу // Науковий вісник Ужгородського уні-ту. Серія Хімія. – 2010. – Вип. 23.– С. 52-56.
- Кривов'яз А.О. Реакції фенілселеній-тригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-пропінілтіо)тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами // Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук. 02.00.03. – Київ, 2005. – С. 10.

3. Orechovich V.N. Institute of Biomedical Chemistry. PASS: <http://195.178.207.233/PASS/>.
4. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug. Delivery Rev.* – 1997. – Vol. 23. – P. 4-25.
5. Prediction Molinspiration Cheminformatics: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.
6. Lipinski C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability // *J Pharmacol Toxicol Methods.* – 2000. – Vol. 44(1). – P. 235-249.
7. Pharmaexpress, prediction Gusar online: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>.
8. Naerum Lars, Noerskov-Lauritsen Leif, Olesen Preben H. Scaffold hopping and optimization towards libraries of Glycogen synthase kinase-3 inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* – 2002. – Vol. 12. – P. 1525–1528.
9. Bayrak Hacer, Demirbas Ahmet, Demirbas Neslihan, Karaoglu Senguel Alpay Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2009. – Vol. 44, № 11. – P. 4362–4366.
10. Joshi S., Karnik A. Rapid and efficient microwave-assisted synthesis of 4-amino-3-mercapto-5-substituted-1,2,4-triazoles // *Indian Journal of Chemistry. Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry.* – 2006. – Vol. 45, № 4. – P. 1057–1059.

COMPUTER MONITORING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF NIKOTINIC ACID

Kryvovyz A.A., Kryvovyz A.A., Lendel V.G.

As a result of the work received new heterocyclic derivatives of 2-thio-5-(3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazoles containing amide link, and slices of drugs (Anestezy, Sulfadimethoxine), established their structure. The optimal conditions preparatyvion obtain compounds. Synthesized compounds are perspective in a plan of biological evolution.