

А.С. Гоцуля, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, Ю.В. Маковик О.І. Панасенко,
Є.Г. Книш, С.М. Куліш, Т.М. Каплаушенко

КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ МОЖЛИВИХ ВИДІВ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: тіопохідні 1,2,4-тріазола, комп'ютерне прогнозування, біологічна активність, закономірність "будова-дія"

Здійснено прогнозування можливих видів біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Встановлені деякі закономірності між хімічною будовою S-похідних 1,2,4-тріазола та їх біологічною активністю.

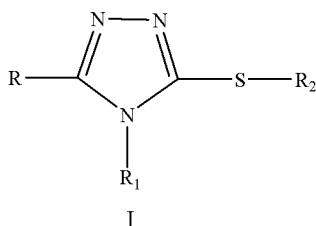
Створення нових синтетичних лікарських засобів вітчизняного виробництва є одним з головних завдань сучасної фармацевтичної і медичної науки. Серед величезної кількості синтезованих сполук особливе місце займають азотовмісні гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону. Спектр дії похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону надзвичайно великий, тому вірогідність прояву цими сполуками багатьох видів біологічної активності висока. Експериментально вивчити кожен вид активності практично неможливо. У зв'язку з цим, на перше місце в плані цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук, виходить прогнозування біологічної активності нових сполук.

Мета дослідження – прогнозування спектру біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) і встановлення закономірностей між даними комп'ютерного прогнозу і будовою молекул синтезованих сполук.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) нами проведено комп'ютерне прогнозування широкого спектру біологічної активності 748 сполук, синтезованих на кафедрі токсикологічної і неорганічної хімії. З результатів комп'ютерного прогнозу були виключені дані тих сполук, вірогідність прояву біологічної активності яких складає більше 70%.

Синтезований нами ряд S-похідних 1,2,4-тріазолу включає наступні речовини: 3-R₂-тіо-5-R-4-R₁-1,2,4-тріазолі, 2-(4-R₁-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-етанони, 2-(4-R₁-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-етаноли, 4-R₁-5-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатні кислоти, їх солі, естери, аміді, гідразиди, іліденгідразиди, похідні тіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазолу.



I R=H, Alk, Ar, Het

R₁=H, Ar

R₂=H, Alk, Ar, Het, -CH₂(Alk)-CO-Alk(Ar),
-CH₂(Alk)-CH(OH)(Ar-CH₂(Alk)-COOH,
-CH₂(Alk)-COO-X⁺, -CH₂(Alk)-COOAlk,
-CH₂(Alk)-CONH₂, -CH₂(Alk)-CONH(Alk),
-CH₂(Alk)-CON(Alk)₂, -CH₂-(Alk)-CONHNH₂,
-CH₂(Alk)-CONHN=CHAlk, -CH₂(Alk)-CONHN=CHAr

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Синтез відповідних 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів, а також ряду сполук кожного класу здійснений за відомими і описаними в літературі методиками [8,11,14,15]. Раніше акцентувалося, [6,9,12,13] що характер і сила біологічної активності S-похідних 3-R₂-тіо-5-R-4-R₁-1,2,4-тріазола залежить як від природи замісників по четвертому, п'ятому положенні ядра 1,2,4-тріазола, так і замісників, зв'язаних безпосередньо з сіркою по третьому положенню.

Результати комп'ютерного прогнозу свідчать про те, що найвища кардіотонічна, нейропротекторна, антиішемічна активності у ряду 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів спостерігаються у сполук, де замісником по п'ятому положенню є п-нітрофенільний радикал, а по четвертому положенню залишки 2-метоксибензола, бензолу і 4-бромбензолу відповідно. Введення в п'яте положення ядра 1,2,4-тріазола залишків фурану, піридину чи 2-оксіхіноліну призводить до появи протівірусної активності, причому вірогідність її наявності у сполук даного класу складає більш ніж 80%. Комп'ютерне прогнозування дозволяє припустити, що заміна арильного або гетерильного радикалу в п'ятому положенні на алкільний замісник може призвести до виникнення міорелаксуючої дії синтезованих сполук. Інтерес викликає вивчення похідних 5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіону, оскільки за попередніми результатами їх можна використовувати при лікуванні хвороби Паркінсона. Окремо слід виділити групу похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіона, які найімовірніше можуть володіти психотропною дією.

При введенні в молекулу 5-(піридин-3-іл)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів чи 5-(2-оксіхінолін-4-іл)-4-R₁-



1,2,4-тріазол-3-тіону алкільних замісників по атому сірки, у всіх похідних прогнозується дерматологічна активність. Вірогідність її виявлення перевершує 78%. Перехід від 3-алкілтіо-5-(піридин-3-іл)-4- R_1 -1,2,4-тріазолів і 3-алкілтіо-5-(2-оксіхінолін-4-іл)-4- R_1 -1,2,4-тріазолів до відповідних 3-алкілтіо-5-R-4- R_1 -1,2,4-тріазолів супроводжується появою психотропної активності. Майже у всіх 3-алкілтіо-4-метил-5- R_1 -1,2,4-тріазолів яскраво виражена кардіопротекторна активність, причому сила цієї активності не залежить від довжини вуглеводневого радикалу по атому сірки. Поєднання в одній молекулі залишків імідазолу, піридину, 1,2,4-тріазолу і 2-метоксибензолу призводить до появи цитостатичної активності.

Зіставивши дані комп'ютерного прогнозу біологічної активності гідразидів відповідних 4- R_1 -5-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, можна зробити висновок про те, що у всіх речовин цього ряду яскраво виражена антигістамінна дія. Сила цієї активності залежить від характеру замісників по п'ятому і четвертому положенню ядра 1,2,4-тріазолу. Наявність 2-метоксифенільного радикала в п'ятому і 4-піридинового в четвертому положеннях підвищує вірогідність наявності цієї активності до 92%.

З літературних джерел [9,12,14] відомо, що естери 4- R_1 -5-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот володіють протизапальною, діуретичною, протимікробною та іншими видами біологічної активності. Цікаво було прослідкувати вірогідність виникнення біологічної активності у нових сполуках. Аналізуючи отримані результати, можна зробити наступний висновок: у естерів – широкий спектр біологічної активності. Вони мають противірусну, дерматологічну, психотропну активність, можуть бути використані при лікуванні атеросклерозу. Слід зазначити, що наявність піридинових чи 2-оксіхінолінових радикалів в п'ятому положенні, а в четвертому фенільного або 2-метоксифенільного замісника призводить до вищої вірогідності прояву противірусної, дерматологічної і психотропної активності, ніж у естерів, де замісниками в п'ятому положенні кільця 1,2,4-тріазолу є фурановий і метильний радикали. Підвищення вірогідності прояву фармакологічної активності у сполук даного класу спостерігається також при збільшенні ланцюга вуглеводневого радикала залишку спирту.

Нами для фармакологічного скринінгу синтезований ряд нових похідних 5-ілідентіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-она. За попередніми даними, сполуки, отримані циклізацією відповідних 4- R_1 -5-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот і альдегідів, володіють високою антиалергічною і антиастматичною активністю. Після комп'ютерної обробки даних можна зробити висновок, що для похідних 5-ілідентіазоло-

[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-она вірогідність прояву антиалергічного ефекту складає понад 95%. Максимальна вірогідність наявності антиалергічної і антиастматичної активності залежить тільки від характеру замісників в п'ятому положенні ядра 1,2,4-тріазолу і не залежить від природи залишку альдегіду.

Цікаво було, з теоретичної точки зору, вивчити спектр біологічної активності похідних тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазолу. Раніше наголошувалося [2,7], що ці речовини володіють нейротропною, протимікробною, а також помірною протизапальною активністю. Встановлено, що похідні тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазола можуть володіти гіпертензивною, антиалергічною, психотропною активностями. При цьому на характер і силу фармакологічної дії циклічних похідних більшою мірою впливає природа залишку кетону. Найвищою активністю володіють похідні тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазола, що містять фенільні замісники. Вірогідність антигістамінної і психотропної активності у сполук даного ряду більш ніж 90%.

Перспективними для пошуку потенційних біологічно активних сполук є ілідентіазида 4- R_1 -5-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот [1,4,6]. Продовжуючи пошук в даному ряді, нами синтезовані нові сполуки цього класу. Після обробки результатів комп'ютерного прогнозування можна зробити висновок про те, що ілідентіазида 4- R_1 -5-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот можуть бути рекомендовані для поглибленого експериментального вивчення їх як протимікробні і протигрибкові речовини. Теоретичні значення прогнозу протимікробної і протигрибкової активності складають понад 85%. Причому на вірогідність наявності даної активності і її силу суттєво не впливає природа залишку альдегіду.

Відомо [3,5,10], що біодоступність водорозчинних сполук вища. Нами синтезовані водорозчинні солі на основі 4- R_1 -5-R-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, органічних і неорганічних основ. Встановлено, що речовини даного класу володіють високою анальгетичною активністю. Сила активності при цьому залежить від катіона. Солі із залишком органічної основи активніші, ніж солі з неорганічним катіоном. Введення в молекулу 1,2,4-тріазол-3-тіона гетероциклічних замісників по п'ятому положенню підвищує анальгетичну активність на 20%.

ВИСНОВКИ

За допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) було здійснено прогнозування біологічної активності 748 нових сполук. За результатами комп'ютерного прогнозу були встановлені закономірності між передбачуваними видами біологічної активності і будовою молекул S-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно- та 4,5-дизамішених 1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних // Фармацевтичний часопис.-2007.-№1.-С.32-35.
2. Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Синтез, будова і протимікробна активність 4-R-5-R₁-3-гетерилтіо-1,2,4-триазолів // Фармацевтичний журн.-2007.-№3.-С.88-91.
3. Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Синтез, перетворення і біологічна активність в ряду 2-(4-R₁-5-R₂-4Н-1,2,4-триазол-3-ілітіо)-1-R₃-2-R₄-етанонів // Запорожский мед. журн.-2007.-№2.-С.143-145.
4. Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Синтез, перетворення і біологічна активність 3-арилтіо-4-R-5-R₁-1,2,4-триазолів // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики.-2007.-Випуск XIX Том 2.-С.326-331.
5. Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. Синтез, перетворення та біологічна активність у ряду 5-(4-амінофеніл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів // Запорожский мед. журн.-2006.-№6.-С.115-118.
6. Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність в ряду 5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазол-3-тіонів // Запорожский мед. журн.-2007.-№2.-С.171-174.
7. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів: Дис... кандидата фарм. наук.-К., 2006.-201с.
8. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S замещенных 1,2,4-триазола: Дис... доктора фарм. наук.- Х., 1987.-350с.
9. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис... доктора фарм. наук.-К., 2005.-396 с.
10. Парченко В.В., А.Г.Каплаушенко, Є.Г.Книш, та ін. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність солей 2-(5-R₁-4-R-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатних кислот // Вісник Полтавської держ. аграрної акад.-2007.-№3.-С.27-28.
11. Парченко В.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,2,4-триазол-3-тіонів, що містять ядро фурану: Дис... кандидата фарм. наук.-К., 2006.-209 с.
12. Савенкова Н.Н. Синтез, превращения и биологические свойства замещенных 5-гетерил и 5-аминоалкилтио-1,2,4-триазола: Дис. кандидата фармац. наук.-Запорожье, 1984.-177 с.
13. Чепель П.В. Синтез, перетворення та біологічна активність у ряду похідних 1,2,4-триазолу: Дис. кандидата фармац. наук.- Запоріжжя., 2002.-153 с.
14. Шевченко І.М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості N- і S-замішених моно- і біциклічних заміщених азагетероциклів: Дис. кандидата фармац. наук.- Запоріжжя, 1999.-144 с.

Надійшла 04.12.2007р.

А.С.Гоцуля, А.Г.Каплаушенко, В.В.Парченко, Ю.В.Маковик, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, С.Н.Кулиш, Т.Н.Каплаушенко

Компьютерное прогнозирование возможных видов биологической активности s-производных 1,2,4-триазола

Проведено прогнозирование возможных видов биологической активности с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Установлены некоторые закономерности между химическим строением S-производных 1,2,4-триазола и их биологической активностью.

Ключевые слова: *тиопроизводные 1,2,4-триазола, компьютерное прогнозирование, биологическая активность, закономерность "строение-действие"*

A.S.Gotsulja, A.G.Kaplaushenko, V.V.Parchenko, Y.V.Makovik, A.I.Panasenko, E.G.Knysh, S.N.Kulish, T.M.Kaplaushenko

The computer forecasting of possible biological activity kinds of 1,2,4-triazol s-derivatives

We have realized forecasting of biological activity possible kinds by means of the computer program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). We have established some conformities between the chemical structure of 1,2,4-triazol S-derivatives and their biological activity.

Key words: *1,2,4-triazol thioderivatives, computer forecasting, biological activity, conformity "structure-action"*

Відомості про авторів:

Гоцуля А.С., асистент кафедри токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ;

Каплаушенко А.Г., к. фарм.н., асистент кафедри токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ;

Парченко В.В., к. фарм.н., асистент кафедри токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ;

Маковик Ю.В., асистент кафедри УЕФ ЗДМУ;

Панасенко О.І., д. фарм.н., професор кафедри токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ;

Книш Є.Г., д. фарм.н., професор, завідувач кафедри УЕФ ЗДМУ;

Куліш С.М., аспірант кафедри токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ;

Каплаушенко Т.М., здобувач кафедри токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ.

Адреса для листування:

Каплаушенко Андрій Григорович, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, кафедра токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ. Тел.: (0612) 34-22-61. E-mail: kaplaushenko@ukr.net,