

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЯ СВОЙСТВ АЗОТ, СЕРА И КИСЛОРОД СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

*Юсупходжаева Хушида Собировна,*

*Старший преподаватель кафедры медицинской  
и биологической химии ТМА*

*Маширипов Собир Маширипович, профессор кафедры медицинской  
и биологической химии ТМА*

**Аннотация:** Исследованы закономерности связи «структура–противовоспалительная активность–токсичность», и выявлены структурные признаки, характерные нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам с низким уровнем токсического действия. Проведено моделирование с учетом токсичности структур на основе 5–бензоил–2,3–дигидро–1Н–пирролизин–1–карбоновой кислоты (кеторолака) и 4–гидрокси–2–метил–N–(5–метил–1,3–тиазолил)–2Н–1,2–бензотиазин–3–карбоксамид 1,1–диоксида (мелоксикама).

**Ключевые слова:** молекулярный дизайн; противовоспалительная активность; структура–свойство; теория распознавания образов; токсичность.

### ВВЕДЕНИЕ

Кеторолак является нестероидным противовоспалительным лекарственным средством с выраженным анальгезирующим, противовоспалительным и умеренным жаропонижающим свойством, действующим началом которого является 5–бензоил–2,3–дигидро–1Н–пирролизин–1–карбоновая кислота. Высокая токсичность этого препарата ( $LD_{50} = 189$  мг/кг, самцы белых крыс) ограничивает его широкое применение в качестве нестероидным противовоспалительным лекарственным средством. Селективное нестероидное противовоспалительное лекарственное средство «Мелоксикам» (действующее вещество 4–гидрокси–2–метил–N–(5–метил–1,3–тиазол–ил)–2Н–1,2–бензотиазин–3–карбоксамид 1,1–диоксид), широко применяется в медицинской практике для облегчения боли различного генеза. Согласно данным лабораторных исследований, мелоксикам является высокотоксичным препаратом. Значение  $LD_{50}$  составляет (орально) 84 мг/кг для крыс [1,2]. В связи с этим, поиск низкотоксичных соединений с выраженным противовоспалительным действием остается важной практической задачей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования взаимосвязи «структура – противовоспалительная активность токсичность» проведены в рамках основных процедур компьютерной системы SARD–21 (System of analysis and active structures design)[3,4]. Формирование модели прогноза эффективности нестероидным противовоспалительным лекарственным средством проводили на основе 99 соединений, разделенных на две группы: ряд А состоял из 52 высокоэффективных нестероидным противовоспалительным лекарственным средством, ряд В – из 47 средне– и низкоэффективных нестероидным противовоспалительным лекарственным средством. В частности, в класс А включены такие известные высокоэффективные нестероидным противовоспалительным лекарственным средством, как: фтор– бипрофен, капрофен и индометацин. Теоретические исследования токсичности нестероидным противовоспалительным лекарственным средством выполнены с использованием системы моделей прогноза интервалов острой токсичности  $LD_{50}$  азот–, серу– и кислородсодержащих гетероциклических соединений. Модели прогноза различных интервальных уровней токсичности сформированы на основе 206 структур: 112 высокой умереннотоксичных ( $LD_{50} < 5000$  мг/кг массы тела самцов белых крыс) и 94 низкотоксичных соединений ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг). Структуры анализируемых соединений представлены на языке фрагментарных дескрипторов трех видов:

1) исходные фрагменты, в том числе элементы циклических систем и сами циклические системы;

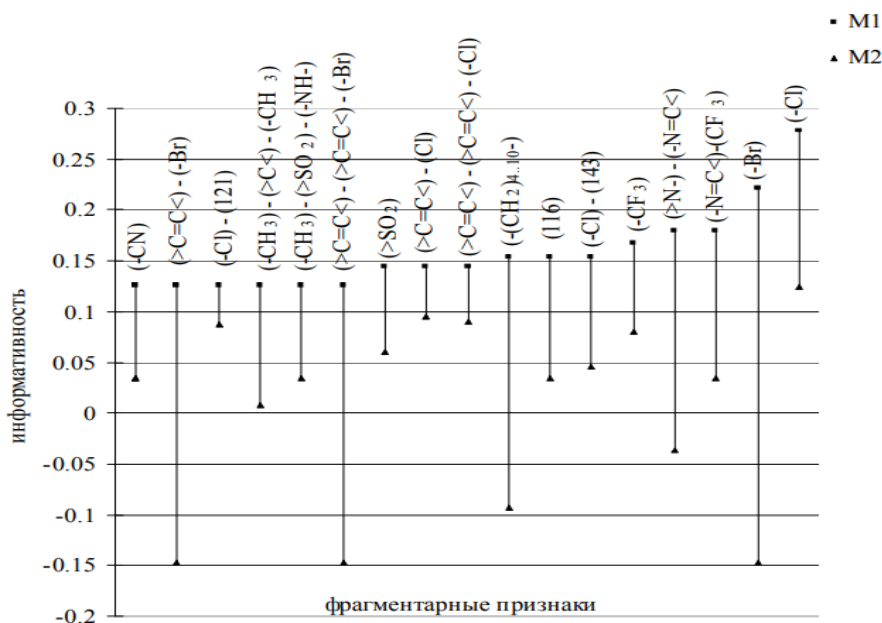
2) субструктурные дескрипторы из нескольких химически связанных исходных фрагментов;

3) логические сочетания (конъюнкции, дизъюнкции, строгие дизъюнкции), сгенерированные на основе дескрипторов первого и второго типов. Характер влияния структурных признаков на противовоспалительная активность и токсичность оценивали по коэффициенту информативности  $r$  ( $-1 < r < 1$ ). Чем выше положительное значение коэффициента информативности, тем больше вероятность влияния данного признака на проявление эффективности противовоспалительного действия и токсичности. Установлены закономерности влияния структурных фрагментов на комплекс свойств «структура – противовоспалительная активность – токсичность», и определены приоритетные направления молекулярного дизайна молекул 5–бензоил–2,3–дигидро–1*H*–пирролизин–1–карбоновой кислоты и 4–гидрокси–2–метил–N–(5–

метил-1,3-тиазол-ил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-ди-оксида (рис. 1, 2).



**Рис. 1. Структурные фрагменты 5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-1-карбоновой кислоты (а) и 4-гид-рокси-2-метил-N-(5-метил-1,3-тиазол-ил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксида (б), оцененные по ПВА и токсичности; жирной чертой выделены фрагменты, усиливающие токсичность соединений (токсофоры), звездочкой обозначены антитоксофорные фрагменты**



**Рис. 2. Влияние структурных признаков на противовоспалительная активность (M1) и токсичность (M2) оксипроизводных ароматических гетероциклических карбоновых кислот**

Выбор направлений целенаправленного дизайна проводили на основе минимаксного и максиминного критериев теории игр по противовоспалительная активность и токсичности соответственно. Согласно минимаксному критерию теории игр, для повышения противовоспалительная активность в молекулах анализируемых нестероидным противовоспалительным лекарственным средством, в первую очередь, необходимо произвести замену низкоинформативных структурных

признаков  $r_{эфф}$  на более высокоинформативные; в соответствии с максимин–ным критерием – для снижения токсичности молекул, в первую очередь, необходимо заме– нить фрагменты с высоким значением информативности на признаки с более низким значением данного коэффициента  $r^*$ . В качестве примера приведена схема молекулярного дизайна 5–бензоил–2,3–дигидро–1H–пирролизин– 1–карбоновой кислоты (рис. 3).

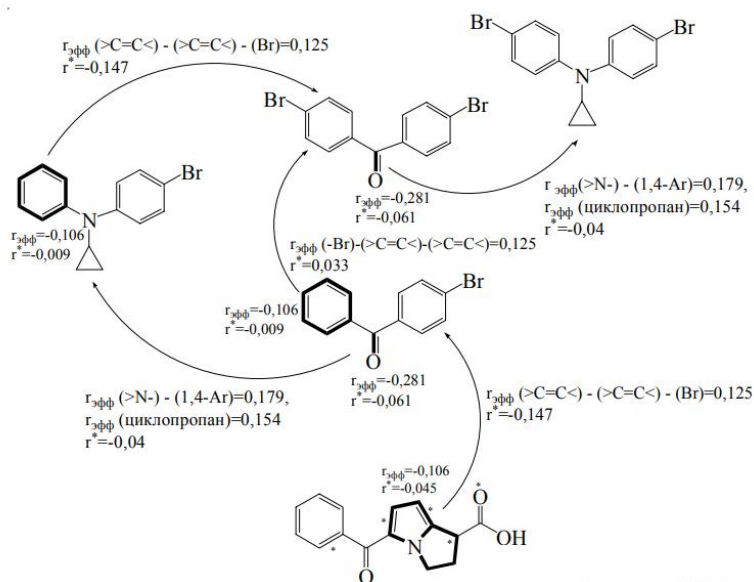


Рис. 3. Схема структурной модификации 5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-1-карбоновой кислоты:

$r_{эфф}$  и  $r^*$ –информативность фрагментов по моделям оценки активности и токсичности соответственно

В первую очередь замене подлежали признаки, вносящие отрицательный вклад в противовоспалительная активность и определяющие токсическое действие базовой структуры. Конструирование гипотетически активных структур с требуемыми характеристиками осуществляли заменой отдельных элементов базовых структур признаками, типичными для группы активных структур.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эти результаты хорошо согласуются с опубликованными данными и свидетельствуют о достоверности полученных нами результатов. Так, например, согласно результатам теоретического прогноза, интервальный уровень токсичности ЛД<sub>50</sub> базовых структур 4–гидрокси–2–метил–N–(5–метил–1,3–тиазол–ил)–2H– 1,2–бензотиазин–3–карбоксамид 1,1–диоксида и 5–бензоил–2,3–дигидро–1H–пирролизин–1–кар– боновой кислоты составляет 150 мг/кг. Таким образом, теоретический прогноз интервальных уровней токсичности для данных молекул на– ходится в хорошем соответствии с

экспериментальными данными. Оценка биологических свойств сгенерированных соединений с использованием информационной системы PASS показала, что все предложенные нами структуры обнаруживают выраженные противовоспалительные, анальгетические и антибактериальные свойства.

#### **ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Nautrup B. P., Horstermann D. // Deutsche Tierarztliche Wochenschrift.– 2019.– V. 106, №3.– P. 9fi.
2. Patrignani P., Capone M. L., Tacconelli S. // Heart.– 2018.– V. 9fi.– P. 395.
3. Perazella M. A., Tray K. //American J. of Medicine.– 2011.– V.111, №1.– P. 6fi.
4. Кирлан А. В., Тюрина Л. А., Кирлан С. А., Кирлан В. В., Колбин А. М., Валитов Р. Б. //Баш. хим. ж.– 2011.– Т. 8, №1.– С. 36.
5. Тюрина Л. А., Тюрина О. В., Колбин А. М. Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ.– Уфа: Гилем, 2017.
6. Хайруллина В. Р., Мухаметов А. Д., Гарифуллина Г. Г., Герчиков А. Я., Тюрина Л. А., Зарудий Ф. С. //Химико–фармацевтический ж.– 2017.– Т.11, №1.– С.37.