

PASS-СКРИНІНГ МОЖЛИВИХ ВИДІВ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ПОХІДНИХ 2-(4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАЛЬДЕГІДУ

Проведено прогнозування можливого спектра біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS[®]. Встановлено деякі закономірності між даними комп'ютерного прогнозування та будовою молекул синтезованих сполук.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 1,2,4-тріазол, PASS-скринінг, біологічна активність, закономірність "будова-дія".

ВСТУП. Сучасна фармацевтична галузь потребує створення нового та ефективного арсеналу лікарських засобів. Вирішити це завдання здатен цілеспрямований органічний синтез нових біологічно активних речовин. Серед величезної кількості синтезованих сполук особливе місце займають азотовмісні гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону. З літературних джерел [1–4, 6, 7] відомо, що похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону володіють надзвичайно широким спектром біологічної активності. На жаль, експериментально дослідити кожен вид біологічної активності практично неможливо [8]. Тому для досягнення очікуваного результату в процесі створення нових ліків є доцільним застосування методів комп'ютерного прогнозування біологічної активності.

Метою даного дослідження було прогнозування можливого спектра біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS[®] та встановлення закономірностей між даними комп'ютерного прогнозування і будовою молекул синтезованих сполук.

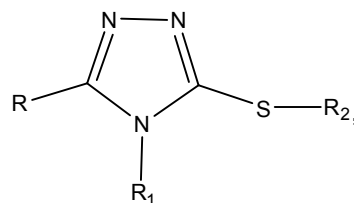
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В якості програми для комп'ютерного прогнозування біологічної активності нами була використана система PASS[®] (Prediction of Activity Spectra for Substances). Хімічні структури сполук вводили за допомогою комп'ютерної програми ChemBioOffice 2010 (утиліта ChemBioDraw Ultra 12.0) у вигляді файлу з розширенням .mol та завантажували на офіційний сайт прогнозування спектра біологічної активності, розташований

© Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, 2011.

за адресою: <http://195.178.207.233/PASS/predict.php>.

При проведенні прогнозування враховували дані вірогідності прояву активності **Pa** (Possible activities). Дані активностей сполуки, які, за результатами прогнозування, мали показник **Pa** менше 70 %, було виключено з результату дослідження.

Синтезовані сполуки являють собою тіопохідні 1,2,4-тріазолу: 2-(4-R₁-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіди, 2-R-5,6-дигідротіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-іл ацетати, 1,2-біс(2-(3-R-4-R₁-1Н-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)етиліден)гідразини, гідразиди, семікарбазиди, тіосемікарбазиди 2-(4-R₁-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів, 2-R-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазоли, 2-(4-R₁-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноли, естери 2-(4-R₁-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та 3(2-хлоретилтіо)-4-R₁-5-R-4Н-1,2,4-тріазоли [9, 10]. Загальну формулу сполук наведено на рисунку 1.



де R-H, CH₃, C₆H₅; R₁-H, CH₃, C₆H₅; R₂-CH₂-COH; Het-O-C(O)CH₃; -CH₂-CH=N-N=CH-CH₂-C₂N₂-4-R-5-R₁; -CH₂-CH=N-N-H₂, Alk, Ar; -CH₂-CH=N-N-C(O)-H, Alk, Ar, Het; -CH₂-CH=N-N-C(O)-NH-H, Alk, Ar; -CH₂-CH=N-N-C(S)-NH-H, Alk; Het, -CH₂-CH₂-OH; -CH₂-CH₂-O-Alk, Ar; -CH₂-CH₂-O-C(O)-Alk, Ar; -CH₂-CH₂-Cl.

Рис. 1. Похідні 2-(4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду, для яких проводили PASS-скринінг.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Синтез 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів та їх похідних здійснено нами за відомими методиками [1, 3, 9, 10]. З літературних джерел [1, 2, 6, 7] відомо, що характер і сила біологічної активності S-похідних 4-R₁-5-R-1,2,4-тріазолу залежать від природи як замісників по N₄- та C₅-положеннях 1,2,4-тріазолового циклу, так і замісників, що безпосередньо пов'язані з атомом сірки по C₃-положенню.

Беручи до уваги те, що карбонільна група вихідних альдегідів є надзвичайно реакційноздатною [9, 10], цікаво було прослідкувати їх можливу біологічну дію. Комп'ютерний скринінг показав, що введення метильного радикала в C₅-положення 1,2,4-тріазолового циклу призводить до появи протиревматичної дії. Відсутність метильного радикала або його заміна на фенільний спричиняє зниження прояву біологічної дії. Перехід до 2-(4,5-дифеніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду також негативно впливає на фармакологічну дію, а введення в N₄-положення метильного радикала призводить до появи антиішемічної дії зі значенням **Pa** 74,6 %. Циклізація вищевказаних альдегідів та ацилювання OH-таутомерної форми не викликають появу високих показників імовірної біологічної дії.

Гідрази́ди кислот, а також гідразони відомі своєю протимікробною дією [1, 3, 5, 11, 12]. Тому нами був вивчений цей клас отриманих сполук за допомогою PASS-скринінгу. Однак серед конденсованих 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів з гідрат гідразином, фенілгідразином та 2,4-динітрофенілгідразином вірогідність прояву протимікробної дії не перевищує 68 %. Натомість 4-метил-3-феніл-5-(2-(2-фенілгідразо)етилтіо)-4H-1,2,4-тріазол проявляє виражену протиепілептичну дію. Перехід до 4-(2-(2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етиліден)гідразиніл)бензойних кислот супроводжується підвищенням протитуберкульозної дії, а введення фенільних радикалів у N₄- та C₅-положення 1,2,4-тріазолу проявляє максимально високий показник серед вищевказаних гідразонів (**Pa** 70,4 % відповідно).

Слід відзначити, що похідні 5-нітрофуранів давно застосовують як протимікробні препарати [5]. Отже, конденсація 3-(2-гідразиноетилтіо)-4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазолів з 5-нітрофуральдегідом може призвести до появи вираженої протимікробної дії. Спираючись на дані комп'ютерного прогнозування, можна констатувати, що ці похідні мають протитуберкульозну дію на рівні **Pa** 87 %. Заміна радикалів при N₄- та C₅-атомах 1,2,4-тріазолового циклу неоднозначно впливає на вираження цієї дії.

Зіставивши дані комп'ютерного прогнозування біологічної активності гідразидів відповідних 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів, можна зробити висновок, що всі речовини цього ряду мають досить яскраво виражену протитуберкульозну дію. Слід зазначити, що введення в молекулу залишку гідразиду 4-піридинкарбонової кислоти призводить до прояву максимальної вірогідності протитуберкульозної дії на рівні 87,6 %. Натомість заміна фенільних радикалів на метильні при N₄- та C₅-атомах 1,2,4-тріазолового циклу викликає зниження імовірності вищевказаної дії. Введення бром у C₅-положення 2-гідроксифенільного радикала призводить до незначного підвищення протимікробної дії відносно мікобактерій. Цікаво відзначити, що перехід від мета- до параположень нітрогрупи по фенільному заміснику практично не впливає на інтенсивність протитуберкульозної дії. Конденсування 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів з гідразидом оцтової кислоти призводить до значного зниження антимікобактеріальної дії до рівня 57 %, натомість гідразид бензойної кислоти підвищує цю імовірність до 76,5 %.

Досить перспективними [12] для пошуку потенційних біологічно активних сполук є семікарбазони та тіосемікарбазони 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів. Тому ми вважали за доцільне конденсувати вихідні альдегіди із семікарбазидом, тіосемікарбазидом, фенілсемікарбазидом для отримання відповідних похідних. Спираючись на результати комп'ютерного скринінгу, можна зазначити таке. У випадку з тіосемікарбазонами зростання протитуберкульозної активності спостерігається при заміні метильних радикалів, що знаходяться при N₄- та C₅-атомах 1,2,4-тріазолового циклу, на фенільні (**Pa** від 71,1 до 88,3 %). Також прогноз виявляє протипухлинну дію, сила якої зі збільшенням протитуберкульозної активності, навпаки, зменшується. Перехід до семікарбазидів та фенілсемікарбазидів 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів супроводжується зниженням вірогідності протитуберкульозної дії до 36,6 %. Слід відзначити, що, на відміну від тіосемікарбазидів, семікарбазиди та фенілсемікарбазиди 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів не проявляють протипухлинної дії.

З теоретичної точки зору, цікаво було вивчити спектр біологічної активності похідних 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів, які було отримано шляхом відновлення відповідних 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів. На жаль, PASS-скринінг показав, що

дані сполуки здатні пригнічувати кровотворну функцію зі значенням **Pa** 85,9 %, що, можливо, ставить під сумнів доцільність їх подальшого дослідження. Перехід до 3-(2-хлоретилтіо)-4- R_1 -5- R -4H-1,2,4-тріазолів супроводжується посиленням вищевказаної дії та проявами вираженої протипухлинної дії в інтервалах **Pa** 70,3–94,6 %. На силу протипухлинної дії впливає відсутність замісників по C_4 - та C_5 - атомах 1,2,4-тріазолу.

З літературних джерел [1, 4] відомо, що естери володіють протизапальною, діуретичною, протимікробною та іншими видами біологічної активності. Цікаво було прослідкувати вірогідність прояву біологічної активності у нових сполук. З цією метою ми синтезували прості та складні естери 2-(4- R_1 -5- R -4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів. Аналізуючи отримані результати, встановили, що естери проявляють широкий спектр біологічної активності. Вони повинні мати протипухлинну, гіполіпідемічну, анальгетичну дії, можуть бути використані при лікуванні атеросклерозу та виразок, асоційованих із *Helicobacter pylori*. Стосовно простих естерів, слід зазначити, що подовжен-

ня вуглеводневого ланцюга естерної групи призводить до зниження вірогідностей прояву вищевказаних фармакологічних дій. Прогнозування можливої біологічної дії складних естерів не дозволяє виділити досить чіткої залежності активності відносно їх структури. Та, все ж таки, можна зазначити, що присутність метильної групи при N_4 -атомі 1,2,4-тріазолу дещо підвищує протипухлинну та противиразкову дії, хоча ці дії є досить неоднозначними. Перехід від алкільних замісників до арильних не дає змоги чітко прослідкувати вірогідність прояву можливої біологічної дії.

ВИСНОВКИ. За допомогою комп'ютерної програми PASS® (Prediction of Activity Spectra for Substances) нами був проведений скринінг 89 сполук, синтезованих на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету в лабораторії органічного синтезу біологічно активних речовин. За результатами комп'ютерного прогнозування встановлено деякі закономірності між передбачуваними видами біологічної активності і будовою молекул похідних 2-(4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-2H-1,2,4-тріазол-3(4H)-тіонів : дис. ... канд. фармацевт. наук / А. С. Гоцуля. – Запоріжжя, 2011. – 230 с.
2. Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... канд. фармацевт. наук / А. Г. Каплаушенко. – К., 2006. – 201 с.
3. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... доктора фармацевт. наук / Е. Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.
4. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-3-тіона : дис. ... канд. фармацевт. наук / Ю. В. Маковик. – К., 2008. – 223 с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2002. – 1150 с.
6. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу : дис. ... доктора фармацевт. наук / О. І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
7. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біо-

- логічні властивості 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять ядро фурану : дис. ... канд. фармацевт. наук / В. В. Парченко. – К., 2006. – 209 с.
8. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2002. – 527 с.
9. Щербина Р. О. Синтез ряду гідразонів, бензиліденгідразонів та гідразинокарботіоамідів 2-(5-R-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетальдегіду / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 75–79.
10. Щербина Р. О. Синтез та фізико-хімічні властивості в ряду іліденгідразидів 2-(5-R-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетальдегіду / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2010. – Вип. 23. – С. 86–88.
11. Havaladar F. H. Synthesis of 1,2,4-Triazole Derivatives and their Biological Activity / F. H. Havaladar, A. R. Patil // E-Journal of Chemistry. – 2008. – 2. – P. 347–354.
12. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives / K. Sztanke, T. Tuzimski, J. Rzymowska [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – 43(2). – P. 404–419.

PASS-СКРИНИНГ ВОЗМОЖНЫХ ВИДОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО) АЦЕТАЛЬДЕГИДА

Резюме

Проведено прогнозирование вероятного спектра биологической активности с помощью компьютерной программы PASS®. Установлены некоторые закономерности между данными компьютерного прогнозирования и строением молекул синтезированных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **1,2,4-триазол, PASS-скрининг, биологическая активность, закономерность “структура–действие”.**

R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

PASS-SCREENING OF POSSIBLE BIOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATES 2-(4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)ACETALDEHYDE

Summary

The predicting of possible spectrum of the biological activity by using a computer program PASS® has been conducted. Some dependence between the computer predictions and molecular structure of the synthesized compounds has been established.

KEY WORDS: **1,2,4-triazole, PASS-screening, biological activity, regularity “structure–action”.**

Отримано 17.06.11

Адреса для листування: Р. О. Щербина, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.