

СВЯЗЬ "БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ — ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ СВОЙСТВО" ИМИДАЗОЛИДОВ И ТРИАЗОЛИДОВ СУЛЬФОКИСЛОТ

© 2002

А.В. Буланова, К.В. Егорова, Ю.Л. Полякова,¹ П.П. Пурыгин, Ю.П. Зарубин²

Исследована связь "биологическая активность — физико-химическое свойство" сульфопроизводных имидазола и 1,2,4-триазола. Методом АМ1 рассчитаны физико-химические характеристики молекул. Проведена компьютерная оценка спектра биологической активности. Показано, что наибольшей прогностической способностью обладают корреляции между величинами, характеризующими биологическую активность, и энтальпией образования молекул, дипольным моментом. На основании квантово-химических расчетов предложен механизм кислотного и щелочного гидролиза, методом ВЭЖХ определены кинетические параметры реакций.

Введение

Азолы и их производные обладают широким спектром биологического действия, препараты на их основе применяются в практической медицине и фармакологии [1, 2]. Так, производные пятичленных азотсодержащих гетероциклов, в частности имидазола и триазола, используются в качестве лекарственных препаратов при лечении патологий центральной нервной системы, в том числе болезни Альцгеймера, являются антагонистами опухолевого роста, стресс-протекторами, используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, обладают противомикробной активностью и многими другими видами биологической активности (БА) [3, 4]. В последнее время возникла необходимость создания новых лекарственных препаратов, в частности, на основе азолов и их производных, вследствие снижения эффективности уже имеющихся, вызванного "привыканием" к ним. Это обстоятельство делает задачу направленного синтеза новых биологически активных веществ с прогнозируемыми свойствами весьма актуальной.

Направленный синтез веществ, обладающих конкретным видом БА, — процесс трудоемкий и длительный, включающий в себя различные этапы: от апробации вещества на различных стадиях синтеза до клинических испытаний. Поэтому важно *a priori* иметь представление о комплексе биологических свойств, которыми будет

¹ Буланова Анжела Владимировна, Егорова Клара Витальевна, Полякова Юлия Львовна, кафедра общей химии и хроматографии Самарского государственного университета, 443011, Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

² Пурыгин Петр Петрович, Зарубин Юрий Павлович (zarubin@ssu.samara.ru), кафедра органической химии Самарского государственного университета.

обладать синтезируемое соединение. Решение этой проблемы возможно в рамках системного подхода, позволяющего устанавливать связь "структура вещества — его биологическая активность". В настоящее время в литературе имеется ряд подходов, основанных на применении компьютерных программ, позволяющих оценивать различные виды БА веществ на основе их структуры. Существующие компьютерные технологии позволяют моделировать структуры веществ с заданными свойствами и значительно сокращают путь создания новых биологически активных веществ, в том числе и лекарственных препаратов [5]. Системный подход включает также использование корреляций между параметрами, характеризующими БА, и физико-химическими свойствами веществ, а также величинами, характеризующими их реакционную способность. Использование системного подхода позволяет создать основу для направленного поиска базовых структур БА веществ с заданными свойствами.

Компьютерное прогнозирование БА и конструирование молекулярной структуры основано, как правило, на расчете различных типов дескрипторов молекулы [6] с последующим анализом полученных корреляционных зависимостей.

Задачей настоящего исследования явилось компьютерное прогнозирование БА, расчет разного типа дескрипторов соединений на основе пятичленных азотсодержащих гетероциклов имидазола (ImH) и 1,2,4-триазола (TriH), а также изучение корреляций между БА и физико-химическими свойствами этих веществ. Исследуемые соединения содержали структурные фрагменты сульфо- и бензогрупп: R¹Tri (1), R²Tri (2), R³Tri (3), R²BzTri (4), R³BzTri (5), R¹Im (6), R²Im (7), R³Im (8), R¹BzIm (9), R³BzIm (10), R¹2-BzTri (11), где R¹ — CH₃SO₂, R² — PhSO₂, R³ — *p*-CH₃C₆H₄SO₂.

1. Экспериментальная часть

Физико-химические характеристики азотидов рассчитывали с помощью компьютерной программы HyperChem Professional 5.1 в рамках полуэмпирического метода AM1 с полной оптимизацией геометрии индивидуальных молекул. Для оценки БА исследуемых веществ использовали программу PASS&CT (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex&Training) [7, 8], которая позволяет на основании структуры соединения количественно оценить вероятность наличия у него активности (P_a) и неактивности (P_i) различных видов БА.

В табл. 1 представлены общая полная энергия (E), энтальпия образования ($\Delta_f H_i^0$), энергия переходного комплекса реакций кислотного ($E_{\text{пк}}^{\text{к}}$) и щелочного ($E_{\text{пк}}^{\text{ш}}$) гидролиза и дипольные моменты (μ) исследуемых веществ. Эти величины выбраны из всего информационного массива, поскольку являются наиболее интегративными характеристиками природы вещества и, на наш взгляд, дают достаточно полный комплекс физико-химических свойств, в том числе и тех, которые наиболее ответственны за проявляемые биологические эффекты.

2. Результаты и их обсуждение

Сведения о некоторых видах предсказанной БА исследуемых соединений представлены в табл. 2, здесь же приведены значения P_a и P_i . Использование этих двух величин позволяет увеличить точность прогнозирования БА. Значения $P_a \geq 0.7$ (максимальное значение $P_a = 1$) свидетельствуют о высокой вероятности наличия

Таблица 1

Физико-химические характеристики веществ

Вещество	Общая полная энергия $-E$, кДж·моль ⁻¹	Энтальпия образования $\Delta_f H_i^0$, кДж·моль ⁻¹	Энергия $-E_{\text{пк}}^{\text{к}}$ (II), кДж·моль ⁻¹	Энергия $-E_{\text{пк}}^{\text{ш}}$ (II), кДж·моль ⁻¹	Дипольный момент, $\mu \cdot 10^{-29}$ Кл·м
ImH	82180	212.24	—	—	1.20
TriH	88383	321.68	—	—	0.91
1	183917	70.31	255043	249514	1.01
2	248289	194.84	319411	313858	1.59
3	263296	194.43	334452	328901	1.67
4	300304	303.51	371421	366051	1.42
5	315345	269.31	386465	380931	1.62
6	177711	-26.27	248823	243298	1.11
7	242625	145.69	313192	307654	1.53
8	257067	112.12	328233	322698	1.72
9	229763	35.72	300884	295364	1.12
10	309174	128.17	380294	374656	1.73

у соединения этого вида БА, однако интерес могут представлять и соединения с $P_a < 0.7$, поскольку существует возможность варьирования их свойств путем введения в базовую структуру тех или иных заместителей.

Связь вероятностного фактора P_a (P_i) с физико-химическими свойствами исследуемых веществ аппроксимировалась, как правило, нелинейными полиномиальными функциями. Математическую обработку проводили с помощью прикладной компьютерной программы TableCurve 2D. Значимыми считали корреляции, для которых величина квадрата коэффициента корреляции r^2 превышала значение 0.4.

Дополнительной интегральной характеристикой структуры молекул служат топологические индексы — индексы Рандича различных порядков и индексы Винера [9]. В работе рассчитывали индекс Рандича 1-го порядка и индекс Винера, их значения приведены в табл. 2.

Нами была проанализирована связь вероятности активности (P_a) и неактивности (P_i) для 19 видов БА некоторых имидазolidов и триазolidов алифатических и ароматических сульфокислот с энтальпией образования $\Delta_f H_i^0$, общей полной энергией E , дипольным моментом μ , индексом Рандича $^1\chi$ и индексом Винера W_0 . В табл. 3 и 4 приведены выборочные корреляции с максимальными значениями P_a и r^2 из 310 изученных. Анализ полученных уравнений позволяет сделать заключение о возможности их применения для оценки потенциальной БА исследуемых соединений. Такие методы оценки БА перспективны, поскольку могут служить альтернативой рутинным и дорогостоящим биологическим испытаниям и обеспечить возможность синтеза веществ с заданными свойствами. Оценка вероятности наличия или отсутствия БА осуществляется с достаточно высокой точностью (около 84%) [7, 8], полученные уравнения можно признать надежными и пригодными для предсказания рассмотренных видов БА соединений с аналогичным качественным и количественным составом.

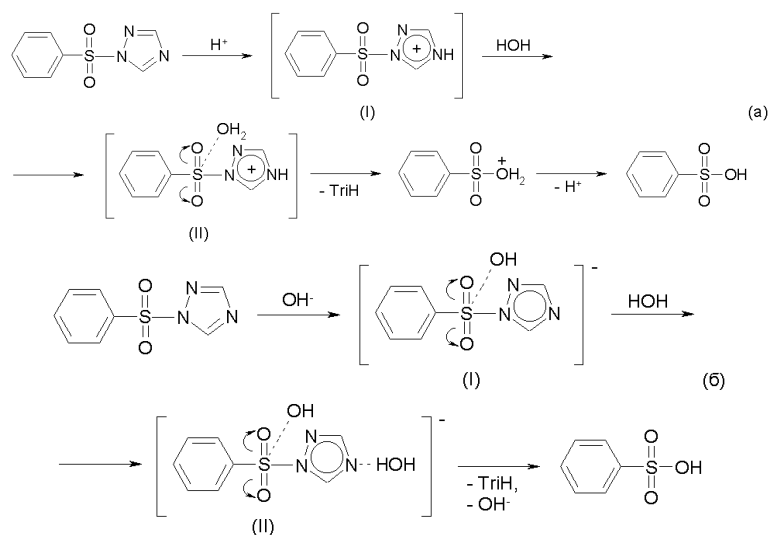
В дополнение к компьютерному исследованию свойств азолов и их корреляций с величинами БА проводили экспериментальное изучение [10] их поведения в растворах, близких по своим свойствам к биологическим системам. Начальным превращением, которому может быть подвергнуто БА вещество, как правило, является гидролиз. Кинетику гидролиза азолов изучали методом ВЭЖХ в водных

Таблица 2

Оценка БА веществ и индексы Рандича (${}^1\chi$) и Винера (W_0)

Вещество №	Вид биологической активности	P_a	P_i	${}^1\chi$	W_0
1	<i>Vascular (periferal) disease treatment</i>	1.000	0.005	4.29	7.00
	<i>Antitrypanosomal</i>	0.900	0.008		
	<i>Dermatologic</i>	0.875	0.166		
	<i>Antiischemic</i>	0.656	0.035		
	<i>AMP phosphodiesterase inhibitor</i>	0.444	0.091		
6	<i>Vascular (periferal) disease treatment</i>	1.000	0.001	2.59	4.50
	<i>Dermatologic</i>	1.000	0.071		
	<i>Antihypertensive</i>	0.878	0.000		
	<i>Antimigraine</i>	0.635	0.003		
8	<i>AMP phosphodiesterase inhibitor</i>	0.361	0.024	4.79	8.00
	<i>Diuretic</i>	0.246	0.077		
	<i>Restenosis, Agent for</i>	0.792	0.013		
	<i>Antihypertensive</i>	0.639	0.010		
10	<i>Cardiovascular analeptic</i>	0.824	0.005	6.51	10.50
	<i>Restenosis, Agent for</i>	0.792	0.005		
	<i>Antihypertensive</i>	0.639	0.010		
	<i>AMP phosphodiesterase inhibitor</i>	0.579	0.003		
	<i>Antiischemic</i>	0.607	0.112		

растворах с pH, равным 4.00, 7.00, 8.00, 9.00. Результаты расчетов по программе HyperChem Professional 5.1 позволили смоделировать следующие механизмы кислотного (схема (а)) и щелочного (схема (б)) гидролиза, которые рассмотрены на примере соединения (2):



Реакция гидролиза идет через последовательное образование переходных состояний (I) и (II) с перераспределением электронной плотности, удлинением

и последующим разрывом связи S–N. В табл. 1 представлены энергии переходных комплексов (II) для кислотного $E_{\text{пк}}^{\text{к}}$ и щелочного $E_{\text{пк}}^{\text{ш}}$ гидролиза.

Кинетику гидролиза изучали хроматографическим методом. Эксперимент проводили с использованием жидкостного хроматографа "Миличром-4" с УФ-детектором при длинах волн 190 и 220 нм. Использовали колонку с силикагелем марки Separon SGX RPS с привитыми октадецильными группами. Элюентом служила

Таблица 3

Зависимость вероятностной оценки БА (P_a) от физико-химических и структурных параметров производных имидазола и 1,2,4-триазола

Вид биологической активности	Функциональная зависимость $P_a = f(\Delta_f H_i^0, E, \mu, {}^1\chi, W_\theta)$	r^2
Производные имидазола		
<i>AMP phosphodiesterase inhibitor</i>	$P_a = 0.32 + 1.85 \cdot 10^{-3} \Delta_f H_i^0$	0.9928
	$P_a = 0.84 - 1.66 \cdot 10^{10}/E^2$	0.6443
	$P_a = 0.43 - 19778 \exp(-\mu)$	0.9707
	$P_a = 0.10 + 0.09 {}^1\chi - 0.001({}^1\chi)^2$	0.4108
	$P_a = 0.07 + 0.06 W_\theta - 8.5 \cdot 10^{-4} W_\theta^2$	0.3919
<i>Restenosis, Agent for</i>	$P_a = 0.54 + 4.23 \cdot 10^7 (\Delta_f H_i^0)^{2.7}$	0.6269
	—	—
	$P_a = 0.79 - 16107 \exp(-\mu)$	0.5159
	$P_a = 0.43 + 0.11 {}^1\chi - 0.01({}^1\chi)^2$	0.2841
<i>Antihypertensive</i>	$P_a = 0.37 + 0.08 W_\theta - 4.4 \cdot 10^{-3} W_\theta^2$	0.3472
	$P_a = 0.67 + 56.86/(\Delta_f H_i^0)^2$	0.4789
	$P_a = -0.15 + 0.09 \exp(E/976314)$	0.6528
	$P_a^{-1} = 1.35 + 6.31 \cdot 10^{-9} \exp(-\mu)$	0.9321
	$P_a = 0.84 - 0.03 {}^1\chi - 7.1 \cdot 10^{-4} ({}^1\chi)^2$	0.5813
<i>Cardiovascular analeptic</i>	$P_a = 0.85 - 0.23 W_\theta + 2.7 \cdot 10^{-4} W_\theta^2$	0.6167
	Производные 1,2,4-триазола	
	$\ln P_a = 0.49 + 2.14 \cdot 10^8 \exp(\Delta_f H_i^0)$	1.0000
	$P_a^{-1} = 1.69 - 3.05 \cdot 10^{10}/E^2$	0.9555
	$P_a = 1.68 - 1.66 \cdot 10^{-9} \exp(\mu)$	0.7284
	$P_a = 0.18 + 0.38 {}^1\chi - 0.05 ({}^1\chi)^2$	0.3937
<i>Antinephritic</i>	$P_a = -0.24 + 0.37 W_\theta - 0.03 W_\theta^2$	0.8183
	$P_a^2 = 0.71 - 2 \cdot 10^{-9} (\Delta_f H_i^0)^3$	0.8670
	$P_a^2 = 0.75 + 1.65 \cdot 10^{-11}/E^3$	0.8710
	$P_a^2 = 0.69 - 1.35 \cdot 10^{-8} \exp(\mu)$	0.4170
	$P_a = 0.92 - 0.03 {}^1\chi$	0.7225
<i>Antinephritic</i>	$P_a = 0.93 - 0.02 W_\theta$	0.7305
	$P_a = 0.47 + 33.06 \exp(-\Delta_f H_i^0/30)$	0.9998
	$P_a^{-1} = 0.5 - 6162 \exp(E/12779)$	0.4324
	$P_a = 0.51 - 876 \exp(-\mu)$	0.4270
	$P_a = 0.22 + 0.13 {}^1\chi - 0.01 ({}^1\chi)^2$	0.8113
	$P_a = 0.18 + 0.01 W_\theta - 0.006 W_\theta^2$	0.9961

вода, его расход составлял 100 мкл·мин⁻¹. По полученным хроматограммам определяли текущие концентрации исходных веществ и продуктов реакции гидролиза. Предложенный выше механизм гидролиза был подтвержден с помощью хроматографического качественного анализа.

Вследствие избытка одного из участников процесса гидролиза — воды, наблюдали псевдопервый порядок реакции. Константы скорости реакции и время полу-

Таблица 4

Зависимость вероятностной оценки биологической неактивности (P_i) от физико-химических и структурных параметров производных имидазола и 1,2,4-триазола

Вид биологической неактивности	Функциональная зависимость $P_i = f(\Delta_f H_i^0, E, \mu, {}^1\chi, W_\theta)$	r^2
Производные имидазола		
<i>AMP phosphodiesterase inhibitor</i>	$P_i = 6.42 + 2.42 \cdot 10^{-5}(\Delta_f H_i^0)^3$	0.9889
	$P_i = -0.25 - 7.57 \cdot 10^4/E$	0.7527
	$\ln P_i = -3.92 + 133447 \exp(-\mu)$	0.9813
	$P_i = 0.41 - 0.11 {}^1\chi + 0.007 ({}^1\chi)^2$	0.7250
	$P_i = 0.46 - 0.86W_\theta + 0.003W_\theta^2$	0.7439
<i>Restenosis, Agent for</i>	$P_i = 0.14 - 7.43 \cdot 10^{-5}(\Delta_f H_i^0)^2$	0.5388
	$P_i^{-1} = 58.77 - 2.87 \cdot 10^{12}/E^2$	0.6399
	$P_i = -0.08 + 28.11/\mu^2$	0.5570
	$P_i = -0.005 + 0.05 {}^1\chi - 0.008 ({}^1\chi)^2$	0.8951
	$P_i = -0.01 + 0.04W_\theta - 3.3 \cdot 10^{-3}W_\theta^2$	0.4010
<i>Antihypertensive</i>	$P_i = 8.05 \cdot 10^{-3} - 3.01/(\Delta_f H_i^0)^2$	0.4839
	$P_i = -4.20 \cdot 10^{-3} - 4.43 \cdot 10^6 E$	0.6051
	$P_i^2 = 1.85 + 2.21 \cdot 10^{12} \exp(\mu)$	0.9428
	$P_i = -5.3 \cdot 10^{-4} + 1.75 \cdot 10^{-3} ({}^1\chi) - 4.0 \cdot 10^{-5} ({}^1\chi)^2$	0.5299
	$P_i = -1.25 \cdot 10^{-3} + 1.16 \cdot 10^{-3} W_\theta - 1.0 \cdot 10^{-5} W_\theta^2$	0.5676
Производные 1,2,4-триазола		
<i>Dermatologic</i>	$P_i = 0.10 - 1.97 \cdot 10^8 \exp(-\Delta_f H_i^0)$	0.9930
	$P_i^2 = 0.04 - 2.61 \cdot 10^9/E^2$	0.9952
	$P_i^{0.5} = 1.71 - 3 \cdot 10^{-4} \mu^3$	0.9999
	$P_i = 0.40 - 0.08 {}^1\chi + 0.004 ({}^1\chi)^2$	0.6266
	$P_i = 0.47 - 0.07W_\theta + 0.002W_\theta^2$	0.6382
<i>Cardiovascular analeptic</i>	$P_i^{0.5} = 0.12 + 2.89 \cdot 10^{-9}(\Delta_f H_i^0)^3$	0.5510
	$P_i^{0.5} = 0.11 - 2.21 \cdot 10^{-18}/E^3$	0.5578
	—	—
	$P_i = 0.005 + 0.004 {}^1\chi$ $P_i = 0.003 + 0.002W_\theta$	0.3740 0.3827
<i>Antinephritic</i>	$P_i^2 = 0.11 - 4013/(\Delta_f H_i^0)^2$	0.9540
	$P_i = 0.06 + 7.06 \cdot 10^9/E^2$	0.4740
	$P_i = 0.14 + 3845 \exp(-\mu)$	0.5201
	$P_i = 1.17 - 0.46 {}^1\chi + 0.05 ({}^1\chi)^2$	0.8838
	$P_i = 1.23 - 0.31W_\theta + 0.02W_\theta^2$	0.9989

Таблица 5

Значения констант гидролиза (k) и времени полупревращения ($\tau_{1/2}$) исследуемых веществ при 293 К

Вещество №	рН	k , мин ⁻¹ ($n = 5, P = 0.95$)	$\tau_{1/2}$, мин
6	7	$4.54 \cdot 10^{-3} \pm 5.12 \cdot 10^{-4}$	151.0 ± 20.2
8	4	$4.94 \cdot 10^{-3} \pm 2.17 \cdot 10^{-4}$	123.0 ± 8.4
	7	$4.66 \cdot 10^{-3} \pm 4.21 \cdot 10^{-4}$	150.2 ± 12.7
	9	$3.59 \cdot 10^{-3} \pm 6.08 \cdot 10^{-4}$	218.7 ± 15.2
10	4	$5.38 \cdot 10^{-3} \pm 8.93 \cdot 10^{-4}$	128.8 ± 15.5
	7	$4.59 \cdot 10^{-3} \pm 3.04 \cdot 10^{-4}$	151.0 ± 10.1
	8	$3.15 \cdot 10^{-3} \pm 6.55 \cdot 10^{-4}$	220.1 ± 35.7
11	7	$4.78 \cdot 10^{-3} \pm 1.28 \cdot 10^{-4}$	144.9 ± 4.5
	9	$4.01 \cdot 10^{-3} \pm 1.78 \cdot 10^{-4}$	172.9 ± 10.9

превращения определяли по текущим концентрациям азолида (табл. 5). Гидролиз практически завершается в течение 5 часов.

В результате исследования сформирован массив данных в виде набора различного вида дескрипторов — структурных, электростатических (заряды на атомах, поляризуемость и дипольные моменты молекул), квантово-химических, включающих термодинамические характеристики молекул в основном состоянии и переходных состояниях для реакций кислотного и щелочного гидролиза.

В работе получено и проанализировано более 310 различного вида корреляций. Показано, что высокой прогностической способностью обладают корреляции "БА — свойство" с величиной $\Delta_f H_i^0$, а также с электрическими характеристиками молекулы. Можно предположить, что базовой структурой исследуемых соединений, т.е. структурой, отвечающей за фармакологическое действие, являются фрагменты гетероциклов ImH и 1,2,4-TriH и сульфогруппа, введение в молекулу ароматического фрагмента повышает ее биологическую активность.

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы "Интеграция" (проект № КО 375).

Литература

- [1] Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. М.: Медицина, 1993. Т. 1. 731 с.; Т. 2. 685 с.
- [2] Лекарственные препараты в России: Справ. ВИДАЛЬ. М.: Астрафармсервис, 1995. 1166 с.
- [3] Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 1996. 463 с.
- [4] Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум, 1993. 397 с.
- [5] Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефиоров Н.С. Применение искусственных нейронных сетей в химических и биохимических исследованиях // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1999. Т. 40. № 5. С. 323–326.

- [6] Трепалин С.В., Раздольский А.Н., Раевский О.А. Программный комплекс для компьютерного конструирования эффективных физиологически активных веществ, основанный на двух- и трехмерных физико-химических дескрипторах // Хим.-фарм. журн. 2000. Т. 34. № 12. С. 23–25.
- [7] Filimonov D.A., Poroikov V.V. PASS: Computerised Prediction of Biological Activity Spectra for Chemical Substances. In: Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use, BOIS Scientific Publishers, Oxford (UK), 1996. P. 47–56.
- [8] Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // Химия в России. 1999. № 2. С. 8–12.
- [9] Химические приложения топологии и теории графов / Пер. с англ. Под ред. Р. Кинга. М.: Мир, 1987. 560 с.
- [10] Полякова Ю.Л., Буланова А.В., Егорова К.В. и др. Связь энергетических характеристик и индекса Рандича имидазола и некоторых азолидов сульфокислот с хроматографическим удерживанием // Изв. РАН. Сер. химическая. 2000. № 8. С. 1401–1404.

THE CONNECTION "BIOLOGICAL ACTIVITY — PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTY" OF IMIDAZOLIDES AND TRIAZOLIDES OF SULFONIC ACIDS

© 2002

A.V. Bulanova, K.V. Yegorova, Yu.L. Polyakova,³ P.P. Purygin, Yu.P. Zarubin⁴

The connection "biological activity — physical and chemical property" of sulfonic derivatives of imidazole and 1,2,4-triazole is investigated. Physical and chemical characteristics of molecules are provided by means of AM1 method. The computer estimation of a biological activity spectrum is lead. It is shown, that the greatest prognostic ability is possessed by correlations between the values describing biological activity, and enthalpy of molecules formation, electrical dipole moment. On the basis of quantum-chemical calculations the mechanism of acid and basic hydrolysis is described. Kinetic parameters of reactions are determined by the HPLC method.

Поступила в редакцию 11/XI/2002.

³ Bulanova Anzhela Vladimirovna, Yegorova Klara Vital'yevna, Polyakova Yuliya L'vovna, Dept. of General Chemistry and Chromatography, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

⁴ Purygin Pyotr Petrovich, Zarubin Yuri Pavlovich, Dept. of Organic Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.