

Т.В. ФАЛАЛЄЄВА, ст. виклад., НТУ «ХП»

В.Б. ДІСТАНОВ, канд. хім. наук, доц., НТУ «ХП»

СИНТЕЗ ТА КОМП'ЮТЕРНИЙ ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ГІДРАЗОНІВ

Гідразони та їх похідні використовуються в якості ефективних біологічно активних сполук різного призначення, а також в аналітичній хімії. В даній роботі розглянуті прогнози біологічної активності похідних гідразонів та перспективність деяких з них, як вихідних сполук для направленої синтезу біологічно активних речовин.

Ключові слова: біологічна активність, гідразони, похідні, синтез, дослідження, прогноз, механізм дії.

Традиційно пошук нових біологічно-активних сполук і ліків базується на аналізі значних масивів досліджень, що дають можливість відбору з великої кількості сполук тільки малу частину. В значній мірі такі дослідження оптимізуються із застосуванням спеціальних комп'ютерних програм [1].

З метою прогнозу біологічної активності нами синтезований ряд гідразонів.

Відомо, що сполуки, які містять в собі характерну азометинову групу атомів $-NC=N-$ проявляють особливі властивості, включаючи біологічну активність [2 – 6].

При синтезі гідразонів нами використані, як аналоги, відомі методики реакцій взаємодії ароматичних гідразинів та альдегідів.

Відмінність сполук, що нами синтезовані та досліджуються отримана підбором замісників та їх знаходженням в молекулах. З цією метою для синтезів нами використані: бензальдегід, п-метилбензальдегід, п-диметиламінобензальдегід, п-метоксибензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, м-нітробензальдегід, фенілгідрозин, 2-фенілгідрозинкарбонова кислота, 2-фенілгідрозинсульфо кислота.

Ідентифікація отриманих сполук проводилась на підставі елементного аналізу та температур плавлення.

Прогноз біологічної активності синтезованих гідразонів проведений з використанням програмного комплексу PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training), що містить масив даних більш

© Т.В. Фалалєєва, В.Б. Дістанов, 2013

30000 біологічно-активних речовин з відомою біологічною активністю, і охоплює більше 400 фармакологічних ефектів, механізмів дії, а також мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність. Середня точність прогнозу за допомогою PASS C&T (поточний контроль з почерговим виключенням по одній сполуці з досліджуваної вибірки) становить близько 84 %.

Оцінка біологічної активності в PASS C&T має вигляд значень (так/ні). Результати прогнозу, що видаються, крім назв активності містять у собі оцінки ймовірностей наявності (P_a) будь якої активності, що мають значення від 0 до 1.

Метою нашого дослідження є пошук базових структур для лікарських засобів, що являють собою елементи новизни та мають бажані показники селективної дії, для яких $P_a < 0.7$.

Якщо поряд із основною дією можливого препарату проявляються небажані побічні ефекти, то при відборі перспективних для досліджень сполук ми керувались комбінованим критерієм:

- наявність у прогнозованому спектрі необхідних ефектів / механізмів;
- відсутність небажаних ефектів / механізмів.

В цьому випадку виникає велика кількість комбінацій, прогнозованих програмою PASS видів активності з бажаними і небажаними ефектами. Для їхнього аналізу нами використана програма ІВІАС, що дає можливість встановити взаємозв'язки між фармакологічними ефектами й механізмом дії біологічно активних речовин.

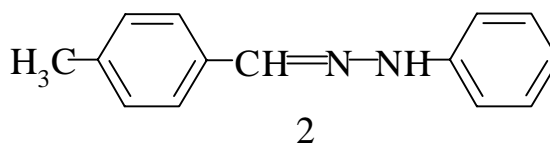
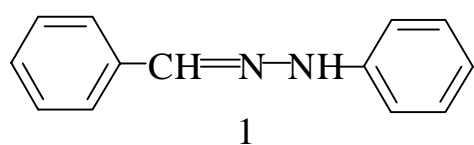
Програма PASS дає великі можливості для знаходження нових біологічно активних сполук, але, необхідно мати на увазі, що система PASS C&T не може дати однозначну відповідь, чи стане конкретна речовина лікарським препаратом, оскільки це буде залежати також від багатьох інших факторів (порівняльної оцінки безпеки і клінічної ефективності, наявності необхідних умов для розробки та запровадження та інше).

Прогноз, однак може допомогти визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної сполуки, і які досліджувані сполуки найбільше ймовірно виявлять необхідні ефекти.

На основі дослідження отриманих нами гідразонів, з використанням програми PASS, були отримані наступні дані про можливу біологічну активність відібраних десяти сполук, що наведені в таблиці 1.

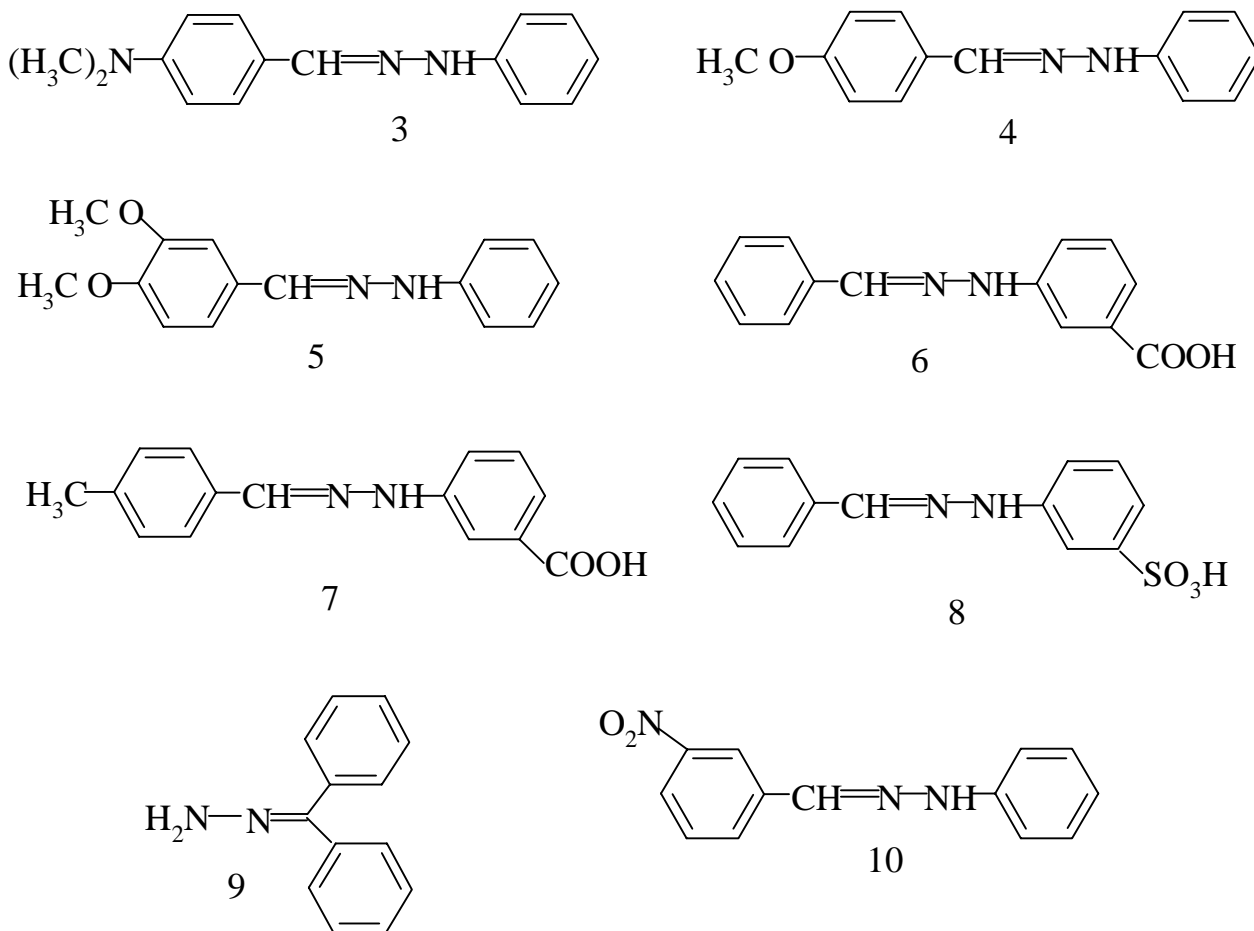
Таблиця 1 – Результати прогнозу біологічної активності синтезованих сполук

Активність	Сполука, %									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Стимулятор виділення сечової кислоти	59.1	52.1	44.2	49.2	47.8	47.8	43.7	46.0	18.7	51.2
Діуретик	23.5	22.1	27.0	16.9	19.7	12.5	24.6	22.6		
Протигіпертонічна дія		25.1				16.1	17.4		19.5	23.6
Судинорозширююча дія									61.1	30.4
Інгібітор перетворення ферменту ендателіну	15.0	14.3	19.3	13.7	17.3	13.9			17.2	
Протагоніст окису азоту	55.8	57.7		66.8	71.8	67.1			39.4	28.7
Антагоніст нейропептиду Y	54.5	57.2	20.3		62.5				30.4	
Інгібітор перетворення ферменту ендателіну						13.9			17.2	
Активация калієвих каналів			16.1							18.8
Антагоніст кальцієвого каналу										19.3
Стимулятор гуанілату циклази				16.9		15.5			15.6	
Рецепторний антагоніст аденозину А1					19.1				15.0	
Антагоніст α-2-адренорецептору									41.9	29.4
Канцерогенність							12.6	5.0		18.5
Ембріотоксичність						10.7	12.5	4.1	15.2	13.7



З метою установлення достовірності прогнозів комп'ютерної програми на прикладі окремого класу сполук – гідразонів, ми виконали комп'ютерний

прогноз для 93 гідразонів, виходячи з їх будови та порівняли отримані дані з фактичними, що накопичені в наслідок практичного застосування [2].



Оцінку проводили порівнюючи наявність, або відсутності основної біологічної дії речовини за критеріями : «позитивна» чи «негативна».

Отримані дані приведені в таблиці 2.

Таблиця 2 – Дані комп'ютерного прогнозу біологічної активності синтезованих сполук

Кількість сполук	Порівняльні дані, %		Співвідношення позитивних і негативних даних, %
	«позитивна оцінка»	«негативна оцінка»	
93	76	17	81.7

Вважаємо, що 81.7 % співпадань є позитивною характеристикою вибраною програми, яка може бути застосована на перших етапах визначення біологічної активності гідразонів на основі гіпотетичних формул їх будови.

Висновки:

1) Фармакологічний ефект відібраних гідразонів зводиться до того, що більшість із них проявляють себе як стимулятори виділення сечової кислоти, діуретики, а також судинорозширюючі препарати. Деякі з гідразонів мають протигіпертонічну дію.

2) Що стосується механізмів та ефектів, які здатні проявляти гідразони, то, отримані дані говорять про більший спектр дії, ніж фармакологічні властивості цих сполук. Найбільш поширеними ефектами є антагонізми та інгібітори для різних ферментів (ендателіну, фосфодіестерази I, аденозину A1, допаміну та допаміну D2). В більшості гідразонів спостерігається дія протагонізації окису азоту. Гідразони, отримані на основі фенілгідразинкарбонових кислот, проявляють стимуляційну дію на фермент гуанілат циклази.

3) Необхідно відмітити той факт, що при досить хороших показниках фармакологічного ефекту та механізмів гідразонів, вони також проявляють деяку токсичну дію. Окремі сполуки є ембіотоксичними та канцерогенними, а гідразони, що отримані на основі фенілгідразинсульфоокислот проявляють таратогенну дію.

4) При порівнянні токсичності гідразонів та максимальних показників активності, що проявляються в фармакологічних ефектах і механізмах, приходимо до висновку, що найоптимальнішою сполукою буде гідразон № 2, як нетоксична сполука, що проявляє максимальний спектр фармакологічних ефектів. Гідразон № 1 має максимальне значення фармакологічного ефекту як стимулятор виділення сечової кислоти, а гідразон за № 3 – як діуретик. Максимальною судинорозширюючою дією володіє гідразон № 10, паралельно з токсичною дією, тому не може бути рекомендований для практичного застосування.

5) Перспективними в подальшому синтезі лікарських засобів є гідразони № 1, 2, 3, 4, 5, які не є токсичними речовинами.

Список літератури: 1. *Поройков В.В.* Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного / *В.В. Поройков* // *Химия в России*. – 1999. – № 2. – С. 8 – 12.
2. *Китаев Ю.П.* Гидразоны / *Ю.П. Китаев, Б.Н. Бузыкин*. – М.: Наука, 1974. – 381 с.
3. *Логинский М.О.* Физиологически активные вещества / [*М.О. Логинский, З.П. Булкина, П.С. Пелькис и др.*]. – К.: Наукова думка, 1969. – 310 с. 4. *Дістанов В.Б.* Синтез і дослідження синтонів для отримання вільних стабільних радикалів / [*В.Б. Дістанов, І.В. Лисова, В.В. Дістанов та ін.*] // *Вісник НТУ «ХП»*. – 2008. – № 41. – С. 145 – 155.

Надійшла до редколегії 14.05.13