

УДК 615.31.012.015.11:[547.854.05:542].06

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СИНТЕЗ НОВЫХ НПВС В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 1Н-ПИРИМИДИН-4-ОНА

Сочнев В.С.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава
России, Пятигорск, e-mail: sochnevad@gmail.com*

Ранее, в работах, посвященных изучению взаимосвязи «структура – активность» для ряда производных 1Н-пиримидин-4-она, был выявлен широкий спектр фармакологических свойств, в том числе выраженная противовоспалительная активность. В связи с этим были продолжены поиски новых НПВС среди этих соединений. Первоначально осуществлен прогноз спектра фармакологических свойств 2-винлензамещенных производных 1Н-пиримидин-4-она при помощи компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Далее, для наиболее перспективных структур был проведен виртуальный докинг с ферментом ЦОГ-2, с целью определения наиболее активных структур по данным прогноза. Выявленные соединения-лидеры были синтезированы для дальнейшего фармакологического исследования. Была определена зависимость между зарядами на углероде альдегидной группы исходных альдегидов и выходами целевых продуктов синтеза.

Ключевые слова: НПВС, 1Н-пиримидин-4-он, молекулярный докинг, прогноз биологической активности

MOLECULAR MODELING AND SYNTHESIS OF NEW NSAIDS IN THE SERIES OF 1H-PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATIVES

Sochnev V.S.

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the Volgograd State Medical University,
Pyatigorsk, e-mail: sochnevad@gmail.com*

Earlier in the works dedicated to the study of the relationship «structure-activity» derivatives 1H-pyrimidine-4-one was found expressed anti-inflammatory activity. Therefore, we continued to search of new NSAID among these compounds. Spectrum of pharmacological properties of 2-venylenesubstituted derivatives of 1H-pyrimidin-4-one was carried out using the program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Further, for the most perspective structures was carried virtual docking on the enzyme COX-2. Detected by the results of prediction compounds-leaders were synthesized for the further pharmacological research. The dependence between the charges on carbon atoms of aldehyde groups at the starting aldehydes and the yield was determined.

Keywords: NSAIDs, 1H-pyrimidin-4-one, molecular docking, prediction of biological activity

В настоящее время для лечения заболеваний, связанных с воспалительными процессами, используется множество НПВС, однако эти препараты обладают различными негативными побочными эффектами. К ним относятся эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, диспепсические расстройства, аллергические реакции, нарушения функций печени и почек. Исходя из этого поиск новых НПВС является актуальным.

В более ранних работах было подтверждено противовоспалительное действие ряда 2-стирил- и 2-винилгенгетерилпроизводных пиримидин-4-онов [1]. По этой причине значительный интерес вызывает выявление влияния фармакофорных фрагментов производных 4-оксопиримидина на величину противовоспалительного действия. В связи с этим нами был осуществлен поиск и синтез новых НПВС в ряду производных 1Н-пиримидин-4-она.

Материалы и методы исследования

На первом этапе молекулярного конструирования осуществлен анализ биологических свойств виртуальных структур с использованием программы

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Эта программа позволяет определить вероятность проявления различных фармакологических эффектов прогнозируемыми веществами [2].

Далее, для наиболее перспективных структур был осуществлен молекулярный докинг. В качестве мишени для докинга был выбран фермент циклооксигеназа-2, играющий ключевую роль в механизме воспаления [5]. Модель фермента получена из банка данных протеинов. Докинг проводили программой Molegro Virtual Docker, версии 5.5, использующей один из наиболее точных на данный момент алгоритмов – MolDock Score [6]. Молекулы лигандов предварительно были оптимизированы при помощи программы HyperChem 8, методом молекулярной механики.

Результаты исследования и их обсуждение

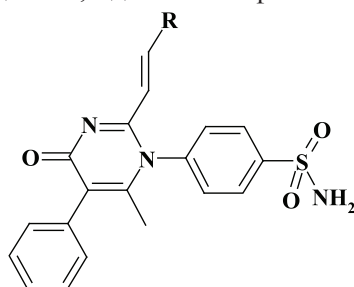
Как известно, результаты расчета программы PASS не могут дать полностью достоверную оценку фармакологической активности прогнозируемых структур. Однако они позволяют предположить наличие либо отсутствие различных видов фармакологических свойств у анализируемых молекул. Осуществлен прогностический анализ

около 70 виртуальных 2-винилзамещенных 1Н-пиримидин-4-онов. Среди них отобраны наиболее перспективные структуры, характеризующиеся противовоспалительной активностью ($P_i > 50\%$). Результаты прогноза PASS приведены в табл. 1.

Известно, что образование более устойчивого лиганд-ферментного комплекса должно приводить к более высокому фармакологическому ответу [3]. В связи с этим оценка результатов молекулярного докинга осуществлялась исходя из энергий взаимодействия

Таблица 1

Прогноз биологической активности
2-винилпроизводных 2,6-диметил-5-фенил-1Н-пиримидин-4-она



Вид биологической активности	Заместитель	Соединение				
		1	2	3	4	5
	R				-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅
P _a , % – характеризует вероятность проявления активности						
Агонист D4-рецептора		80,4	83,9	88,1	86,9	87,4
Антипротозойная		71,6	77,0	82,0	78,6	78,7
Ингибитор ЦОГ		63,3	68,8	74,1	64,4	64,6
Нейропротекторная		55,7	49,5	56,2	41,5	39,7
Антиартритная		48,2	47,6	50,3	38,6	39,6

Исходя из табл. 1, видно, что все приведенные соединения могут обладать противовоспалительной активностью [4]. По этой причине, мы сочли целесообразным провести дальнейший компьютерный скрининг противовоспалительной активности методом молекулярного докинга.

Таблица 2

Энергии взаимодействия лигандов с активным центром ЦОГ-2

Лабораторный шифр	Энергия образования комплекса
1	-141,534
2	-135,348
3	-137,573
4	-130,192
5	-136,723
Диклофенак	-100,325

между лигандом и ЦОГ-2 – ферментом. Параметры связывания лигандов с сайтом связывания ЦОГ-2 приведены в табл. 2.

Исходя из данных молекулярного докинга, видно, что все анализируемые структуры могут образовывать прочные комплексы с ферментом циклооксигеназа-2. Соединение 3, согласно результатам молекулярного докинга, может образовывать максимально устойчивый лиганд-ферментный комплекс.

Согласно литературным данным, рентгено-структурного анализа комплексов лиганд-ЦОГ-2, доказано, что наиболее значимыми остатками аминокислот сайта связывания с лигандом являются Tyr385 и Ser530 [5]. По результатам молекулярного докинга соединений ряда 2-винилзамещенных производных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида, выявлено взаимодействие сульфамидного фрагмента молекул

с данными аминокислотами. Можно предположить, что в приведенной конформации соединение-лидер образует устойчивый комплекс за счет водородных связей фенольного гидроксила стирильного фрагмента и атома азота в положении 3 с остатком аминокислоты Tyr355.

Синтез прогнозируемых веществ осуществлялся путем взаимодействия 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфида с ароматическими и алифатическими альдегидами в смеси спирта и диметилсульфоксида по схеме, приведенной ниже.

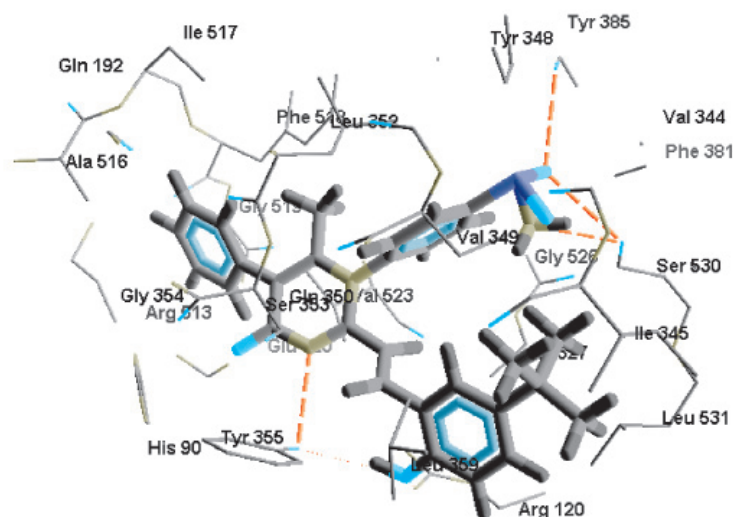


Рис. 1. Расположение соединения-лидера (3) в полости связывания ЦОГ-2

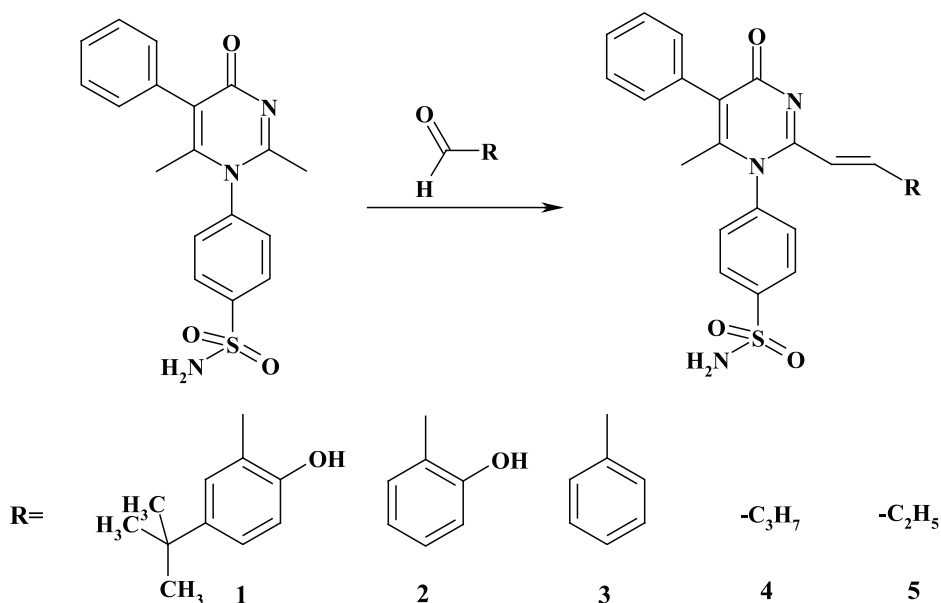


Рис. 2. Схема синтеза целевых соединений

В реакциях винилирования на выход целевых продуктов оказывает влияние зарядовое распределение карбонильной группы альдегидной компоненты. Мы сочли целесообразным выявить зависимость между величиной положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы

и выход целевого продукта. Расчет зарядов осуществлялся при помощи программы HyperChem 8, методом *ab initio* с использованием базиса 6-31G. В табл. 3 приведены значения зарядов на атомах углерода и кислорода карбонильной группы и выходы продуктов реакции.

Таблица 3

Сравнение зарядов на кислороде и углероде альдегидной группы с выходами целевых продуктов

Соединение	Заряд		Выход, %
	С	О	
1	0,416	-0,523	85
2	0,413	-0,490	76
3	0,405	-0,507	56
4	0,379	-0,490	54
5	0,376	-0,487	48

Данные, приведенные в табл. 3, указывают на зависимость выхода целевого продукта от величины положительного заряда на атоме углерода альдегидной группы. Таким образом, можно отметить, что с увеличением заряда на атоме углерода возрастает и выход целевых продуктов, при этом влияние заряда на атоме кислорода на выходы незначительно.

Осуществлено молекулярное конструирование и синтез 2-винилзамещенных производных 2,6-диметил-5-фенил-1Н-пиримидин-4-она, предположительно обладающих выраженной противовоспалительной активностью. В дальнейшем, с целью подтверждения достоверности молекулярного моделирования новых НПВС, будут проведены скрининговые фармакологические исследования.

Список литературы

1. Бандура А.Ф. Синтез и изучение взаимосвязи «структура-активность» гетерилпроизводных 1,3-дiazинона-4: дис. ... канд. фармац. наук. – Пятигорск, 2014. – 149 с.
2. Молекулярное моделирование и анксиолитическая активность гетерилзамещенных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-онов [Электронный ресурс] / А.Ф. Бандура, А.В. Арлыт, А.В. Воронков [и др.] // Совр. проблемы науки и обр. – 2014. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/118-14147>.
3. О противовоспалительной активности новых гетерилзамещенных производных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-она / А.Ф. Бандура, Е.О. Сергеева, Л.А. Саджая [и др.] // Фунд. исследования. – 2014. – № 9 (ч. 6). – С. 1260–1263.
4. Филимонов, Д.А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Рос. хим. журн. – 2006. – Т.50, № 2. – С. 66–75.
5. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385.

S.W. Rowlinson, J.R. Kiefer, J.J. Prusakiewicz. et at. // J. Biol. Chem. – 2003.

6. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. R. Thomsen and M. H. Christensen. // Journal of medicinal chemistry, – 49(11):3315–21, June 2006.

References

1. Bandura A.F. Sintez i izuchenie vzaimosvyazi «struktura-aktivnost» geterilproizvodnyh 1,3-diazinona-4: dis... kand. farmak. nauk. Pyatigorsk, 2014. 149 p.
2. Molekulyarnoe modelirovanie i anksioliticheskaya aktivnost geterilzameshennyh 2,3-digidro-1H-hinazolin-4-onov [Elektronnyj resurs] / A.F. Bandura, A.V. Arlt, A.V. Voronkov [i dr.] // Sovr. problemy nauki i obr. 2014. no. 4. Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru/118-14147>.
3. O protivovospalitelnoy aktivnosti novyx geterilzameshennyh proizvodnyh 2,3-digidro-1H-hinazolin-4-ona / A.F. Bandura, E.O. Sergeeva, L.A. Sadzhaya [i dr.] // Fund. issledovaniya. 2014. no. 9 (ch. 6). pp. 1260–1263.
4. Filimonov, D.A. Prognoz spektrov biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedineniy / D.A. Filimonov, V.V. Poroykov // Ros. him. zhurn. 2006. T.50, no. 2. pp. 66–75.
5. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. S.W. Rowlinson, J.R. Kiefer, J.J. Prusakiewicz. et at. // J. Biol. Chem. 2003.
6. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. R. Thomsen and M. H. Christensen. // Journal of medicinal chemistry, 49(11):3315–21, June 2006.

Рецензенты:

Оганесян Э.Т., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Кодониди И.П., д.фарм.н., доцент, профессор кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.