

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ И СИНТЕЗ НОВЫХ 2-ВИНИЛЕНЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1Н-ПИРИМИДИН-4-ОНА С ПРОГНОЗИРУЕМОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Сочнев В.С.¹, Кодониди И.П.¹, Бандура А.Ф.¹, Смирнова Л.П.¹, Ивченко А.В.¹, Шатохин С.С.¹, Филимонов Ю.Д.¹, Кодониди М.И.¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия, sochnevvad@gmail.com

С применением логико-структурного подхода были сформированы ряды предполагаемых ингибиторов ЦОГ-2 среди 2-виниленазамещенных серосодержащих производных 1Н-пиримидин-4-она. Для прогнозируемых структур был определен спектр вероятных фармакологических свойств с использованием программы PASS (Prediction of activity spectra for substances). Изучение взаимодействия виртуальных соединений с ферментом циклооксигеназа-2 осуществлялось методом молекулярного докинга. По результатам прогноза были определены соединения-лидеры. Синтез соединений осуществлялся взаимодействием исходного серосодержащего производного 1Н-пиримидин-4-она с эквимольным количеством соответствующего альдегида в смеси диметилформамида и этанола. Получено 8 новых 2-виниленазамещенных производных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида, для которых далее по результатам скрининговых фармакологических исследований будет определено влияние фрагментов анализируемых молекул на величину противовоспалительной активности.

Ключевые слова: молекулярный дизайн, структура-активность, циклооксигеназа, 1Н-пиримидин-4-он, виниленазамещенные производные.

MOLECULAR DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW 2-VINYLENESUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1H-PYRIMIDINE-4-ONE WITH PREDICTED ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

Sochnev V.S.¹, Kodonidi I.P.¹, Bandura A.F.¹, Smirnova L.P.¹, Ivchenko A.V.¹, Shatokhin S.S.¹, Filimonov Yu.D.¹, Kodonidi M.I.¹

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation, e-mail: sochnevvad@gmail.com

Using a logframe approach, ranks of presumed inhibitors of COX-2 in a series of 2-vinylenesubstituted derivatives of 1H-pyrimidin-4-one were formed. For the projected structures was determined range of possible pharmacological properties using the program PASS (Prediction of activity spectra for substances). Studying of interaction of virtual compounds with an enzyme cyclooxygenase-2 was carried out by molecular docking. According to the results of the forecast the compounds leaders were defined. The synthesis of compounds was carried out by reacting the starting sulfur-containing derivative of 1H-pyrimidine-4-one with an equimolar amount of the appropriate aldehyde in a mixture of dimethylformamide and ethanol. An 8 new 2-vinylenesubstituted derivatives of 4-(2,6-dimethyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyrimidine-1-yl)-benzulfamide were obtained. For their further, by the results of pharmacological studies, will be defined the impact of fragments of analyzed molecules by an amount of anti-inflammatory activity.

Keywords: molecular design, structure-activity, cyclooxygenase, 1H-pyrimidin-4-one, vinylenesubstituted derivatives.

В более ранних исследованиях, посвященных изучению взаимосвязи структура–активность производных 1,3-диазинона-4, было выявлено, что соединения данного ряда обладают выраженными противовоспалительными свойствами [3, 4]. В связи с этим мы сочли целесообразным продолжить исследования в направлении поиска новых эффективных нестероидных противовоспалительных соединений среди 2-стирил- и 2-виниленгетерилпроизводных 1Н-пиримидин-4-она [2, 5].

Материалы и методы

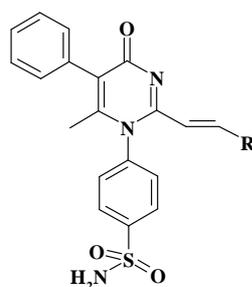
Программа PASS (Prediction of activity spectra for substances) использовалась с целью выявления перечня наиболее вероятных фармакологических свойств, характерных для прогнозируемых молекул. С помощью программы HyperChem 8 производилась оптимизация геометрии трехмерных виртуальных структур. Молекулярный докинг осуществлялся при помощи программы Molegro Virtual Docker 5.5 trial. Структура фермента циклооксигеназа-2 была получена из банка данных протеинов. Синтез осуществлялся по следующей методике: исходный 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамид растворяют в 4 мл диметилформамида при нагревании и добавляют эквимолярное количество соответствующего альдегида, растворенного в 1 мл этанола. Реакционную смесь нагревают, добавляя порциями этанол до 5 мл, после чего кипятят в течение 1,5-3 часов и отгоняют 3-4 мл смеси растворителей. Затем реакционную массу выливают на лед, отфильтровывают и промывают большим количеством воды. Очистку от примесей осуществляют перекристаллизацией из этанола. Подтверждение строения синтезированных соединений осуществлялось методами ^1H ЯМР и ИК-спектроскопии. Спектры ^1H -ЯМР регистрировали в DMSO- D_6 , на приборе Bruker-300Mhz при 20°C., в качестве внутреннего стандарта использовали – ГМДС. Положение сигналов определялось по шкале δ , в м.д., с указанием интенсивности и мультиплетности. Спектры поглощения ИК регистрировали на спектрометре ФСМ 1201 в области от 4000 до 400 cm^{-1} , образцы исследовались в виде суспензий в вазелиновом масле. Используемые реактивы соответствовали маркам «Ч.Д.А.» и «Х.Ч.».

Результаты и обсуждение

С целью достижения структурной близости прогнозируемых соединений с высокоселективными НПВС группы коксибов в качестве исходного соединения было выбрано производное 1Н-пиримидин-4-она, содержащее сульфаниламидный фрагмент [6]. Для сформированного ряда исследуемых структур был проанализирован спектр возможных фармакологических свойств при помощи программы PASS [7]. Результаты в виде вероятности проявления возможных видов биологической активности в долях единицы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Прогноз биологической активности 2-винилзамещенных производных
4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида



Вид биологической активности	Заместитель	Соединение							
		1	2	3	4	5	6	7	8
R									
	R _a характеризует вероятность проявления активности								
D4-агонист		0,881	0,832	0,825	0,826	0,851	0,819	0,834	0,899
Антипротозойная		0,820	0,764	0,738	0,753	0,766	0,674	0,772	0,719
Ингибитор ЦОГ		0,741	0,735	0,682	0,736	0,764	0,691	0,592	0,662
Нейропротекторная		0,562	0,563	0,548	0,562	0,579	0,489	0,516	0,554
Антиартритная		0,503	0,496	0,469	0,492	0,557	0,414	0,429	0,514

Из таблицы 2 видно, что для всех соединений помимо других возможных фармакологических свойств прогнозируется высокая вероятность ингибирования циклооксигеназы, которая составляет от 0,592 до 0,764. Это может свидетельствовать о целесообразности дальнейшего поиска новых противовоспалительных соединений в данном ряду. Наиболее перспективным по данным программы PASS является соединение 5, содержащее в структуре *n*-фторфенильный радикал.

Следующий этап молекулярного конструирования заключался определении сродства прогнозируемых виртуальных молекул к сайту связывания фермента циклооксигеназа-2 методом молекулярного докинга [9]. Геометрия молекул лигандов была предварительно оптимизирована с помощью программы HyperChem 8 методом молекулярной механики. Оценка результатов проводилась по минимальной энергии образования комплекса. В процессе докинга исследовались параметры взаимодействия 200 конформаций каждого лиганда и учитывалась подвижность наиболее значимых аминокислот активного центра фермента. Энергии наиболее устойчивых комплексов лиганд-ЦОГ-2 приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты молекулярного докинга

Лиганд	Минимальная энергия образования комплекса
1	-25.56
2	-58.37
3	-137.34
4	-147.93

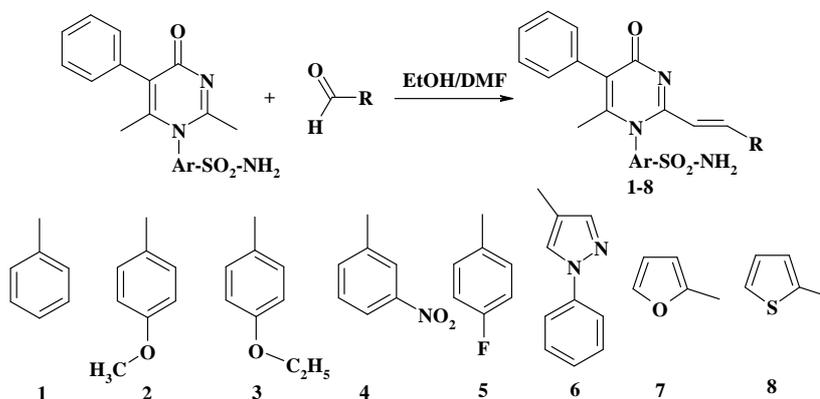
5	-106.85
6	-138.77
7	-24.64
8	-65.86
Диклофенак	-100.33

По данным прогноза наиболее прочный комплекс с ЦОГ-2 образуют соединения **3**, **4**, **5** и **6**. Структуры **1**, **7** и **8** характеризуются более слабым связыванием с биологической мишенью. Большинство лигандов вступает во взаимодействие со следующими аминокислотными фрагментами активного центра циклооксигеназы-2: Arg 120, His 90, Glu 524, Phe 518, Pro 528, Ser 530, Ser 353, Tyr 355, Tyr 385, Val 89 и Val 349. Связывание молекул с аминокислотными фрагментами Ser 530 и Tyr 385 является характерной особенностью НПВС, содержащих в структуре сульфаниламидный фрагмент [8].

Синтез соединений осуществлялся путем взаимодействия 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в среде этанола и диметилформаида по схеме 1.

Схема 1

Синтез 2-винилзамещенных производных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида



Наибольший выход целевого продукта достигается при использовании в качестве компонентов синтеза гетероциклических альдегидов (соединения **6**, **7** и **8**). Для синтезированных соединений были определены основные физико-химические характеристики. Структура веществ подтверждена методами ИК- и ^1H ЯМР спектроскопии [1].

4-(6-Метил-4-оксо-5-фенил-2-стирил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамид (1)

Выход 56,0%. Вещество представляет собой серый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. $T_{\text{пл}} = 318\text{-}320^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,67 (с, 3H, CH_3); 2,25 (с, 3H, CH_3); 6,36 (д, 1H, CH); 7,02-7,13 (м, 3H, Ar); 7,17-7,22 (т, 2H, Ar); 7,39-7,61 (м, 6H, Ar); 7,71-7,78 (д, 2H, Ar); 8,19 (д, 1H, CH) 8,54 (с, 2H, NH_2).

4-{2-[2-(4-Метоксифенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (2)

Выход 55,0%. Вещество представляет собой желтоватый мелкокристаллический порошок. $T_{пл} = 312-314^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,69 (с, 3Н, CH_3); 2,23 (с, 3Н, CH_3); 6,36 (д, 1Н,СН); 6,97-7,02 (м, 2Н, Аг); 7,19-7,31(м, 4Н, Аг); 7,42-7,57 (м, 5Н, Аг); 7,72-7,77 (д, 2Н, Аг); 8,19 (д, 1Н, СН); 8,53 (с, 2Н, NH_2).

4-{2-[2-(4-Этоксифенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (3)

Выход 58,0%. Вещество представляет собой желтоватый мелкокристаллический порошок. $T_{пл} = 253-255^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,42-1,46 (т, 3Н, CH_3); 2,12 (с, 3Н, CH_3); 4,31-4,38 (к. 2Н, CH_2); 6,36 (д, 1Н,СН); 6,99-7,03 (д, 2Н, Аг); 7,19-7,41 (к, 4Н, Аг); 7,42-7,56 (м, 5Н, Аг); 7,73-7,76 (д, 2Н, Аг); 8,18 (д, 1Н, СН); 8,48 (с, 2Н, NH_2).

4-(6-Метил-2-{2-[3-нитрофенил]-винил}-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамид (4)

Выход 65,0%. Вещество представляет собой желтоватый мелкокристаллический порошок. $T_{пл} = 280-282^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,67 (с, 3Н, CH_3); 6,34-6,40 (д. 1Н, СН); 7,19-7,23 (т, 2Н, Аг); 7,43-7,57 (м, 5Н, Аг); 7,74 (д, 2Н, Аг); 8,19 (д, 1Н, СН); 8,39-8,49 (м, 2Н, Аг); 8,52 (с, 2Н, NH_2); 8,91 (с, 1Н, Аг); 8,95-8,98 (д, 1Н, Аг).

4-{2-[2-(4-Фторфенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (5)

Выход 67,0%. Вещество представляет собой белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. $T_{пл} = 316-318^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,71 (с, 3Н, CH_3); 6,32-6,37 (д. 1Н, СН); 7,15-7,32 (м, 6Н, Аг); 7,41-7,56 (м, 5Н, Аг); 7,73-7,76 (д, 2Н, Аг); 8,20 (д, 1Н, СН); 8,53 (с, 2Н, NH_2).

4-{6-Метил-4-оксо-5-фенил-2-[2-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-винил]-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамид (6)

Выход 80,0%. Вещество представляет собой желтоватый с серым оттенком мелкокристаллический порошок. $T_{пл} = 334-336^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,67 (с, 3Н, CH_3); 6,67-6,7 (т. 2Н, Аг); 6,97-7,02 (д, 1Н, СН); 7,18-7,23 (т. 2Н, Аг); 7,28-7,33 (т. 2Н, Аг); 7,38-7,59 (м. 6Н, Аг); 7,64-7,67 (д. 2Н, Аг); 7,73-7,76 (д. 2Н, Аг); 8,21 (д, 1Н, СН); 8,52 (с, 2Н, NH_2).

4-[2-(2-Фуран-2-ил-винил)-6-метил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил]-бензсульфамид (7)

Выход 82,0%. Вещество представляет собой желтоватый с серым оттенком мелкокристаллический порошок. $T_{пл} = 238-240^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,72 (с, 3H, CH_3); 5,85-5,87 (т. 1H, Ar); 6,15-6,19 (м. 1H, Ar); 6,97-7,02 (д, 1H, CH); 7,10 (с. 1H, Ar); 7,18-7,23 (т. 2H, Ar); 7,40-7,57 (м. 5H, Ar); 7,72-7,77 (д. 2H, Ar); 8,21 (д, 1H, CH); 8,52 (с, 2H, NH_2).

4-[6-Метил-4-оксо-5-фенил-2-(2-тиофен-2-ил-винил)-4Н-пиримидин-1-ил]-бензсульфамид (8)

Выход 86,0%. Вещество представляет собой желтоватый мелкокристаллический порошок. $T_{пл} = 204-206^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,72 (с, 3H, CH_3); 6,22-6,25 (м. 1H, Ar); 6,59-6,62 (т. 1H, Ar); 6,81 (д. 1H, Ar); 7,18-7,23 (т. 2H, Ar); 7,29-7,34 (д, 1H, CH); 7,41-7,72 (м. 5H, Ar); 7,74-7,76 (д. 2H, Ar); 8,23 (д, 1H, CH); 8,53 (с, 2H, NH_2).

Выводы

Синтезировано восемь новых 2-винилзамещенных производных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида, которые по данным молекулярного конструирования должны проявлять противовоспалительную активность. Структуры полученных соединений были подтверждены спектральными методами анализа. Далее планируется проведение скрининговых фармакологических исследований синтезированных веществ и анализ взаимосвязи структура-противовоспалительная активность в данном ряду.

Список литературы

1. Карташов, З.С. Идентификация лекарственных средств производных пиримидина методом спектроскопии ЯМР // Вопр. биол. мед. и фармац. химии. – 2000. – № 2. – С. 35–37.
2. Кодониди, И.П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазинона-4 // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 36–40.
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. Синтез и противовоспалительная активность амидов антралиновой кислоты с фрагментами сульфаниламидов и дапсона/ В.С. Сочнев, А.Ф. Бандура, И.П. Кодониди и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.- Пятигорск, 2013. - Вып. 68. - С. 339-341.

5. Синтез стирильных производных на основе N-сульфаниламидных замещенных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина/ В.С. Сочнев, И.П. Кодониди, А.Ф. Бандура и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета (по материалам юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств»). – Волгоград, 2013. – С. 128.
6. Сочнев, В.С. Молекулярное моделирование и синтез новых НПВС в ряду производных 1Н-пиримидин-4-она // Фунд. исследования. – 2015. – №2, ч. 25.– С. 5610-5613.
7. 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.
8. 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.
9. Thomsen, R. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking / R. Thomsen and M. H. Christensen // J. Med. Chem. – 2006 (June). –Vol 49(11). –P. 3315–3321.

Рецензенты:

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

Попова О.И., д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.