

УДК 545.496.3: 66.091(572.2)

СИНТЕЗ УГЛЕВОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДА И КОМПЬЮТЕРНОЕ
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПЕКТРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Акпаралиева О.А. – магистрант

oroz1502@gmail.com

Асилбек кызы Зарылкан –преподаватель

zarylkanasilbekkyzy@gmail.com

Гапарова Ч.А. – преподаватель

chopa110590@mail.ru

Эрназарова Б.К. – к.х.н., доцент,

nausa_07@mail.ru, ЖАМУ им. Б. Осмонова,

г. Жалал-Абад, Кыргызстан

Аннотация: В статье рассматривается синтез углеводовных производных сульфаниламида и изучение их физико-химических свойств, экспериментальный скрининг методом *in silico* для выявления вероятности фармакологического и токсического эффекта синтезированные новые соединения с помощью программы PASS. Установлено, что при гликозилировании физиологически активного соединения приводит к увеличению активности и снижению токсичности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: синтез, свойства, прогноз, сульфаниламид, углевод, гликозилнитрозомочевина, соединения, активность, токсичность, фармакологический эффект

СУЛЬФАНИЛАМИДДИН УГЛЕВОДДУУ ТУУНДУЛАРЫН СИНТЕЗДӨӨ ЖАНА
БИОЛОГИЯЛЫК АКТИВДҮҮЛҮГҮНҮН СПЕКТРЛЕРИН КОМПЬЮТЕРДИК
БОЖОМОЛДОО

Акпаралиева О.А. – магистрант,

oroz1502@gmail.com

Асилбек кызы Зарылкан. – окутуучу,

zarylkanasilbekkyzy@gmail.com

Гапарова Ч.А., окутуучу, chopa110590@mail.ru

Эрназарова Б.К. – х.и.к., доцент,

nausa_07@mail.ru,

Б. Осмонов атындагы ЖАМУ,

Жалал-Абад ш., Кыргызстан

Аннотация: Макалада сульфаниламиддин углеводдуу туундуларынын синтези жана алардын физикалык-химиялык касиеттерин изилдөө, PASS программасы аркылуу синтезделген жаңы кошулмалардын фармакологиялык жана уулуу таасиринин ыктымалдуулугун аныктоо үчүн *in silico* методу менен эксперименталдык скрининг жүргүзүү каралат. Физиологиялык активдүү кошулманы гликозилдештирүү активдүүлүктүн жогорулашына жана дарылардын уулуулугунун төмөндөшүнө алып келери аныкталган.

Түйүндүү сөздөр: синтез, касиеттери, прогноз, сульфаниламид, углевод, гликозилнитрозочевина, бирикмелер, активдүүлүк, уулуучулук, фармакологиялык эффект

SYNTHESIS OF CARBOHYDRATE DERIVATIVES OF SULFANILAMIDE AND
COMPUTER SPECTRUM PREDICTION BIOLOGICAL ACTIVITY

Акпаралиева О.А., undergraduate

oroz1502@gmail.com

Asilbek kzy Zarylkan, lecturer

zarylkanasilbekkyzy@gmail.com

*Gaparova Ch. A., lecturer, chopa110590@mail.ru
Ernazarova B.K., candidate of chemical sciences,
associate professor.*

*JASU them. B. Osmonova, Jalal-Abad, Kyrgyzstan,
e-mail: nauca_07@mail.ru*

Abstract: *The article discusses the synthesis of carbohydrate derivatives of sulfanilamide and the study of their physicochemical properties, experimental screening by the in silico method to identify the likelihood of a pharmacological and toxic effect of synthesized new compounds using the PASS program. It has been established that glycosylation of a physiologically active compound leads to an increase in activity and a decrease in the toxicity of drugs.*

Key words: *synthesis, properties, prognosis, sulfanilamide, carbohydrate, glycosylnitrosourea, compounds, activity, toxicity, pharmacological effect*

Основными задачами фармакологии является поиск и изучение механизмов действия новых лекарственных препаратов для последующего их внедрения в широкую медицинскую практику. Целенаправленный синтез лекарственных веществ подразумевает создание биологически активных веществ с заданными фармакологическими свойствами. Поэтому в настоящее время для создания новых высокоэффективных и более безопасных лекарственных средств широко используются компьютерное прогнозирование спектра биологической активности вещества по структурной формуле его молекул. Целью настоящей работы является синтез и прогнозирование углеводных производных сульфаниламида на основе анализа зависимостей «структура-активность».

Углеводные производные сульфаниламида получено путем нуклеофильного замещения при взаимодействии сульфаниламидом с N-метил-N¹-β-гликопиранозил-N-нитрозомочевины в эквимолекулярном количестве по схеме 1.

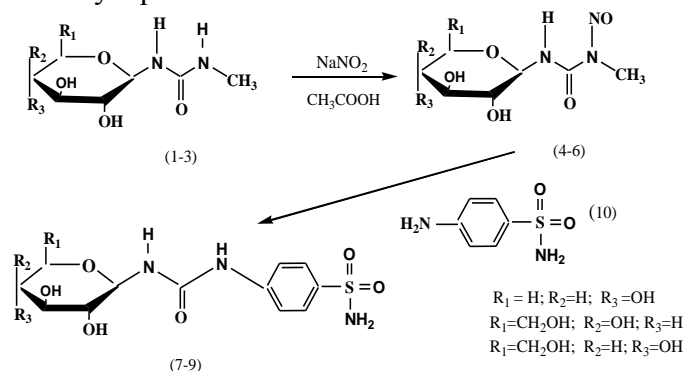


Схема 1. Получение сульфаниламида с гликозиламидными связями.

Строение продуктов реакции и сохранение конфигурации при углеводном кольце указывает на то, что взаимодействие с аминами происходит по карбонильной группе нитрозомочевинного фрагмента с разрывом связи C-N (NO). Установлено, что при непродолжительном нагревании эквимолекулярных количеств реагентов в водно-спиртовых средах гликозилнитрозометилмочевины гладко вступают в реакцию конденсации с аминами.

Полученные углеводные производные сульфаниламида являются белыми кристаллическими веществами, хорошо растворимые в воде, не растворим в метаноле, этаноле, хлороформе, ацетонитриле, бензоле, диметилсульфоксиде (ДМСО). Выход продуктов составляет около 50%. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol» в системе хлороформ-метанол 3:1. Структура полученных соединений подтверждена физико-химическими методами и спектральными анализами. На этапе до экспериментального скрининга для выявления вероятности

фармакологического эффекта синтезированные новые соединения использована компьютерная система PASS. Используемая версия PASS 12.06.22 прогнозирует 6400 видов биологической активности на основе сравнения структурных формул исследуемых химических соединений со структурными формулами соединений из обучающего массива, содержащего формулы и данные по биологической активности 313345 химических соединений [1]. На сайте [2] доступен web-ресурс, позволяющий прогнозировать более 4000 видов биологической активности. Структурные формулы исследуемых соединений вводятся в систему в виде файлов формата MOL или SDF. Средняя ошибка прогноза составляет 4,9%. Результаты прогнозирования рассчитываются в виде вероятности соединения проявлять определенную биологическую активность (P_a) и вероятности не проявлять эту активность (P_i). Обычно для новых химических соединений порогом отбора перспективных соединений считают значение $P_a > 0,5$ [3-5].

Для компьютерного прогнозирования биологической активности производных гликозидов мочевины их структурные формулы были получены в виде файлов формата MOL [1]. Мы рассмотрели спрогнозированные активности производных (тио)мочевины, значения вероятностей проявления которых, находились в пределах от $P_a > 0,9$ до $P_a > 0,5$.

Для галакто- и глюко-стереохимических изомеров производных мочевины программа PASS показывает одинаковый спектр прогнозируемой биологической активности, поэтому мы проанализировали результаты прогноза только для одного из них. Углеводные производные сульфаниламида проявляют биологическую активность - способность ингибировать и/или стимулировать активность фермента трансферазы, с вероятностью $P_a > 0,8$. Соединения отсортированы по убыванию значений разностей вероятностей P_a и P_i ($P_a - P_i$), способности влиять на активность трансферазы. Соединение N-(β -D-ксилопиранозилкарбамоил)-сульфаниламид показывают вероятность активности как антинеопластической (Antineoplastic (small cell lung cancer) P_a/P_i 0,709/0,003), рестенозной (restenosis treatment P_a/P_i 0,609/0,004), ангиогенез ингибитор (Angiogenesis inhibitor P_a/P_i 0,549/0,015). В соединении N-(β -D-галактопиранозилкарбамоил)-сульфаниламид показывают вероятность того, что могут обладать противоопухолевой 0,679/0,004), рестенозной (restenosis treatment P_a/P_i 0,710/0,004), ангиогенез ингибитор (Angiogenesis inhibitor P_a/P_i 0,655/0,009), противовирусной (antiviral (Influenza) P_a/P_i 0,591/0,014), противотуберкулезной (antituberculosic P_a/P_i 0,408/0,029) активностью. Соединение сульфаниламид показывают вероятность активности как антигельминтный (Antihelmintic (Fasciola) P_a/P_i 0,615/0,002), противовирусный (Antiviral (Trachoma) P_a/P_i 0,517/0,002), противотуберкулезной (Antituberculosic P_a/P_i 0,408/0,012) (Рис. 1).

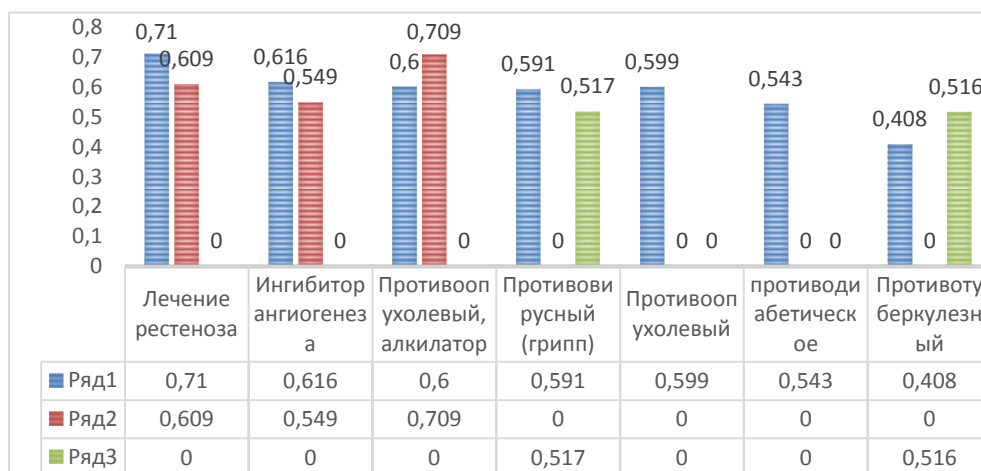


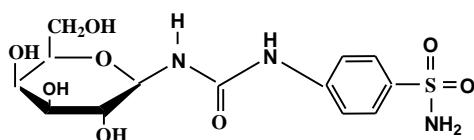
Рис. 1. Сравнительный фармакологический эффект сульфаниламида и его углеводных аналогов

Из рисунков видно, что биологическая активность N-(β-D-гликопиранозилкарбамоил)-сульфаниламида намного выше чем сульфаниламида, есть вероятность, что при гликозилирования физиологически активного соединения приводит к увеличению активности и снижение токсичности лекарственных препаратов (рис.1.)

Оценка острой токсичности синтезированных соединений является важной задачей в разработке лекарств и оценке риска при их использовании. Предсказание специфической токсичности соединений с помощью компьютерных программ, которые основываются только на знании их структурных формул, является достаточно достоверным и дешевым способом отбора наиболее перспективных соединений с минимальным набором вредных эффектов и решения актуальной задачи современной фармакологии.

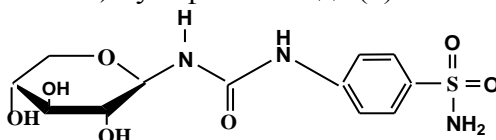
Нами методом *in silico* прогнозированы значений LD₅₀ для крыс при четырех видах введения (пероральный, внутривенный, внутривенный, подкожный, ингаляционный) с помощью программы GUSAR для соединений 7-10. Обучающие наборы были созданы на основе данных из базы данных токсичности SYMYX MDL. Они включают информацию ~10 000 химических структур с данными об острой крысиной токсичности, представленными значениями LD₅₀ (log10 (ммоль/кг)) [6].

Таблица 1.-Острая токсичность крыс, предсказание GUSAR
N-(β-D-галактопиранозилкарбамоил)-сульфаниламида (8)



Rat IP LD50 Log10(mmol/kg)	Rat IV LD50 log10(mmol/kg)	Rat Oral LD50 log10(mmol/kg)	Rat SC LD50 log10(mmol/kg)
0,397 in AD	0,319 in AD	1,464 in AD	1,183 in AD
Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
941,900 in AD	786,500 in AD	1,098E4 in AD	5754,000 in AD
Классификация химических веществ по острой токсичности для грызунов			
Rat IP LD50 Classification	Rat IV LD50 Classification	Rat Oral LD50 Classification	Rat SC LD50 Classification
Class 5 in AD	Non Toxic in AD	Non Toxic in AD	Non Toxic in AD

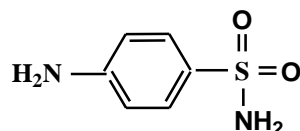
Таблица 2.-Острая токсичность крыс, предсказание GUSAR
N-(β-D-ксилопиранозилкарбамоил)-сульфаниламида (7)



Rat IP LD50 Log10(mmol/kg)	Rat IV LD50 log10(mmol/kg)	Rat Oral LD50 log10(mmol/kg)	Rat SC LD50 log10(mmol/kg)
0,433 in AD	0,184 in AD	0,975 out of AD	0,964 in AD
Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)

940,800 in AD	530,500 in AD	3279,000 out of AD	3198,000 in AD
Классификация химических веществ по острой токсичности для грызунов			
Rat IP LD50 Classification	Rat IV LD50 Classification	Rat Oral LD50 Classification	Rat SC LD50 Classification
Class 5 in AD	Class 5 in AD	Class 5 out of AD	Non Toxic in AD

Таблица 3.- Острая токсичность крыс, предсказание GUSAR сульфаниламида (10)



Rat IP LD50 Log10(mmol/kg)	Rat IV LD50 log10(mmol/kg)	Rat Oral LD50 log10(mmol/kg)	Rat SC LD50 log10(mmol/kg)
0,725 in AD	0,888 in AD	1,123 in AD	0,585 in AD
Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
914,100 in AD	1329,000 in AD	2284,000 in AD	662,000 in AD
Классификация химических веществ по острой токсичности для грызунов			
Rat IP LD50 Classification	Rat IV LD50 Classification	Rat Oral LD50 Classification	Rat SC LD50 Classification
Class 5 in AD	Non Toxic in AD	Class 5 in AD	Class 4 in AD

IP - Внутривенный путь введения;

IV - Внутривенный путь введения;

Oral - Пероральный путь введения;

SC - Подкожный путь введения;

in AD - соединение попадает в область применимости моделей;

out of AD - соединение вне области применимости моделей.

Из расчетов компьютерного прогноза для углеводного производного сульфаниламида было установлено, что соединение обладает мало токсичностью (табл.1-3).

Таким образом, результаты виртуального скрининга биологических активностей синтезированных нами соединений показывают, что вещества с большой вероятностью могут обладать противовирусными, провивоопухолевыми, антиангиогенезными, противодиабетическими свойствами и представляются перспективными для испытания их на эти активности.

Литература:

1. Apryshko, G. N. In silico and in vitro research of potential antineoplastic amino acid derivatives of indolocarbazol glycosides properties [Text] / G.N. Apryshko, O.S. Zhukova // - Russian Journal of Biotherapy. - December, 2017. - 16(4):46-54. DOI:[10.17650/1726-9784-2017-16-4-46-54](https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-4-46-54)].
2. <http://www.way2drug.com/passonline>

3. Филимонов, Д.А., Пороиков В.В. // Рос. хим. журн., - 2006. - Т. 50. - № 2. - С. 66 - 75.
4. Филимонов, Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С. Погодин П.В., Пороиков В.В. // Химия гетероциклич. соедин. - 2014. - № 3. - С. 483 - 499.
5. Filimonov, D. In: Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening [Text] / Filimonov D., Poroikov V. // Eds. Alexandre Varnek and Alex Tropsha. RSCPublishing, - 2008. - P. 182 - 216.
6. Alexey Lagunin, Alexey Zakharov, Dmitry Filimonov, and Vladimir Poroikov QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction Mol Inform. 2011 Mar 14;30(2-3):241-50. doi: 10.1002/minf.201000151. Epub 2011 Mar 18