

УДК 547.789.61'794.3

DOI: 10.15372/KhUR20160514

## Компьютерный анализ молекулярных свойств новых производных бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

К. В. ЛИПАТНИКОВ, Н. А. ПУЛИНА, Ф. В. СОБИН

Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ,  
Пермь, Россия

E-mail: lkv2901@mail.ru

(Поступила 21.01.16; после доработки 24.03.16)

### Аннотация

Изучены некоторые параметры молекулярных свойств новых производных бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, находящихся на стадии планирования химического синтеза. С помощью веб-ресурсов chemicalize.org и molinspiration.com определен ряд показателей: количество возможных стереоизомеров и таутомеров, молекулярная рефракция, коэффициент распределения в системе октанол – вода ( $\log P$ ), площадь полярной поверхности, количество вращающихся связей, молекулярный объем, соответствие “правилу пяти” Липинского, фильтрам Ghose, Muegge и Veber, lead likeness, биодоступность. Установлено, что все исследуемые соединения удовлетворяют “правилу пяти” Липинского по следующим параметрам: молекулярная масса, количество акцепторов водородной связи, количество доноров водородной связи. Выявлено, что только соединение 12, содержащее в 5-м и 6-м положениях бензо[d]тиазольного фрагмента электронодонорные группы ( $\text{CH}_3$ ), имеет  $\log P = 5.08$  и не удовлетворяет “правилу пяти” Липинского по коэффициенту распределения в системе октанол – вода ( $\log P < 5$ ). Однако, если вместо  $\log P$  использовать показатель  $\text{miLog } P$ , то соединение 12 также удовлетворяет этому правилу ( $\text{miLog } P = 4.49$ ). Установлено, что количество возможных таутомеров веществ различается: большинство производных имеют три таутомерные формы, в то время как соединения 9 и 16 теоретически могут обладать шестью таутомерами. Обнаружено, что площадь полярной поверхности для производных бензо[d]тиазола варьирует в пределах 79.29–92.18, а для производных 1,3,4-тиадиазола – 92.18–101.41. Определено, что число вращающихся связей исследуемых веществ изменяется от 4 до 6. Полученные данные о молекулярных свойствах соединений представляют ценность при целенаправленном синтезе.

**Ключевые слова:** бензо[d]тиазол, 1,3,4-тиадиазол, компьютерный анализ, benzo[d]thiazole, 1,3,4-thiadiazole, computer analysis

### ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых биологически активных веществ с целью создания на их основе безопасных и высокоэффективных лекарственных препаратов является актуальным направлением развития фармации. В последние десятилетия активно ведутся исследования в области синтеза и анализа биологической активности производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот. В частности, обнаружено, что соединения, содержащиеся в структуре фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, облада-

ют антимикробным, гипогликемическим, антикоагулянтным, жаропонижающим, анальгетическим и другим действием [1–4].

Для проведения быстрого и малозатратного биологического скрининга новых потенциально активных соединений перспективно использовать предварительные методы оценки фармакологического действия (например, PASS Online) [5]. Ранее нами установлено, что данные о потенциальной биологической активности производных бензо[d]тиазола, полученные методом *in silico*, в основном подтверждаются результатами исследований

*in vivo*. Это свидетельствует о важности применения компьютерного прогнозирования при поиске биологически активных молекул [6]. В продолжение работ нами решено расширить спектр используемых программ, веб-ресурсов и показателей для оптимизации химических и фармакологических исследований.

Один из базовых критериев целесообразности дальнейшего получения химических соединений – удовлетворение формулы вещества “правилу пяти” Липинского (“правило пяти” Пфайзер) [7]. Сегодня наряду с “правилом пяти” имеются дополнительные фильтры, которые представляют собой комплексы показателей, характеризующих молекулярные свойства соединений: 1) биодоступность: молекулярная масса  $\leq 500$ ;  $\log P \leq 5$ ; количество доноров водородной связи  $\leq 5$ ; количество акцепторов водородной связи  $\leq 10$ ; количество вращающихся связей  $\leq 10$ ; площадь полярной поверхности (ППП)  $\leq 200$ ; количество конденсированных ароматических колец  $\leq 5$  или  $\geq 6$ ; 2) фильтр Ghose: молекулярная масса 160–480;

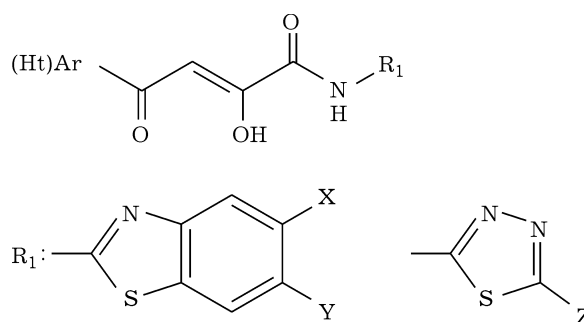


Рис. 1. Строение анализируемых соединений.

количество атомов 20–70;  $\log P$  от  $-0.4$  до  $5.6$ ; молекулярная рефракция 40–130; 3) lead likeness (лидероподобность): молекулярная масса  $\leq 450$ ; количество колец  $\leq 4$ ; количество вращающихся связей  $\leq 10$ ; количество доноров водородной связи  $\leq 5$ ; количество акцепторов водородной связи  $\leq 8$ ; 4) фильтр Muegge: молекулярная масса 200–600; количество колец  $\leq 7$ ; количество вращающихся связей  $\leq 15$ ; количество доноров водородной связи  $\leq 5$ ; количество акцепторов

ТАБЛИЦА 1

Анализ соединений на соответствие “правилу пяти” Липинского

Номер соединения	Молекулярная масса	miLogP	$\log P$	Количество акцепторов водородной связи	Количество доноров водородной связи	Соответствие “правилу пяти” Липинского
1	354.39	3.04	3.30	6	2	+
2	368.41	3.42	3.65	6	2	+
3	368.41	3.49	3.81	6	2	+
4	382.44	3.86	4.32	6	2	+
5	388.83	3.72	3.90	6	2	+
6	305.31	1.22	0.93	7	2	+
7	319.34	0.94	1.05	7	2	+
8	333.37	1.51	1.75	7	2	+
9	337.38	1.74	1.71	7	2	+
10	372.83	4.11	4.57	5	2	+
11	402.86	4.09	4.26	6	2	+
12	386.86	4.49	5.08	5	2	+/-
13	393.25	4.34	4.66	5	2	+
14	337.79	2.13	2.52	6	2	+
15	330.39	2.90	3.37	5	2	+
16	313.38	1.58	1.78	6	2	+
17	295.35	0.78	1.12	6	2	+
18	309.37	1.35	1.82	6	2	+
19	344.42	3.33	3.88	5	2	+
20	374.44	3.31	3.57	6	2	+

ТАБЛИЦА 2

Результаты компьютерного анализа производных бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола

Номер соединения	Число возможных стереоизомеров и таутомеров	Молекулярная рефракция	Площадь полярной поверхности	Число вращающихся связей	Молекулярный объем	Биоavailability	Ghose filter	Lead likeness	Muegge filter	Weber filter
1	2 (3)	95.676	88.52	5	297.35	+	+	+	+	+
2	2 (3)	100.425	88.52	6	314.15	+	+	+	+	+
3	2 (3)	100.717	88.52	5	313.91	+	+	+	+	+
4	2 (3)	105.758	88.52	5	330.47	+	+	-	+	+
5	2 (3)	100.481	88.52	5	310.88	+	+	+	+	+
6	2 (3)	79.937	101.41	5	249.20	+	+	+	+	+
7	2 (3)	84.377	101.41	5	265.76	+	+	+	+	+
8	2 (3)	89.004	101.41	6	282.56	+	+	+	+	+
9	2 (6)	87.420	101.41	5	266.86	+	+	+	+	+
10	2 (3)	99.059	79.29	4	301.90	+	+	-	+	+
11	2 (3)	105.229	88.52	6	327.69	+	+	+	+	+
12	2 (3)	104.100	79.29	4	318.46	+	+	-	-	+
13	2 (3)	98.822	79.29	4	298.88	+	+	+	+	+
14	2 (3)	87.346	92.18	5	270.55	+	+	+	+	+
15	2 (3)	86.103	79.29	4	262.51	+	+	+	+	+
16	2 (6)	77.846	92.18	4	232.03	+	+	+	+	+
17	2 (3)	74.804	92.18	4	230.93	+	+	+	+	+
18	2 (3)	79.431	92.18	5	247.73	+	+	+	+	+
19	2 (3)	91.144	79.29	4	279.08	+	+	+	+	+
20	2 (3)	97.315	88.52	6	304.86	+	+	+	+	+

водородной связи  $\leq 10$ ;  $\log P$  от  $-2$  до  $5$ ; ППП  $\leq 150$ ; 5) фильтр Veber: количество вращающихся связей  $\leq 10$ ; ППП  $\leq 140$  [8–10].

Цель данной работы – исследование с помощью компьютерного анализа молекулярных свойств потенциальных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты 1,3,4-тиадиазола и бензо[d]тиазола, для выявления их биодоступности и биологической активности.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследованы 20 соединений из виртуальной библиотеки производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих в структуре фрагменты 1,3,4-тиадиазола и бензо[d]тиазола, которые доступны для осуществления синтеза (рис. 1).

С привлечением веб-ресурсов chemicalize.org [11] и molinspiration.com [12] определены молекулярная масса, количество акцепторов и доноров водородной связи. Коэффициент распределения в системе октанол – вода ( $\log P$ ) вычислен нами с использованием веб-ресурса chemicalize.org, а значения  $\text{miLog } P$  приведены согласно данным molinspiration.com (табл. 1). Показатель  $\text{miLog } P$ , в отличие от стандартного  $\log P$ , рассчитывается Molinspiration на основе вычисленного и экспериментального значений  $\log P$  для обучающейся последовательности более чем 12 000 молекул, преимущественно “подобных лекарству” (drug-like). Величина  $\log P$  характеризует липофильность молекул, которая определяет всасывание, биодоступность, взаимодействие “вещество – рецептор”, метаболизм, а также токсичность молекул [12].

В табл. 2 представлены результаты компьютерного анализа молекулярных свойств исследуемых соединений по 10 показателям. Количество возможных стереоизомеров и таутомеров, молекулярная рефракция и набор фильтров (биодоступность, фильтр Ghose, lead likeness (лидероподобность), фильтр Muegge, фильтр Veber) рассчитаны с помощью chemicalize.org. Молекулярная рефракция описывает закономерности изменения показателя преломления в зависимости от строения и состава соединения. По молекулярно-

му объему, определенному посредством molinspiration.com, можно судить о транспортных характеристиках молекул, таких как всасывание кишечником или проникновение через гематоэнцефалический барьер. Площадь полярной поверхности и количество вращающихся связей приведены на основе данных обоих использованных веб-ресурсов. Площадь полярной поверхности определяется как сумма площадей поверхностей полярных атомов в молекуле (обычно атомов кислорода, азота и присоединенных к ним атомов водорода) и помогает прогнозировать транспортные свойства веществ. Количество вращающихся связей определяет молекулярную гибкость и служит хорошим дескриптором пероральной биодоступности соединений [13].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных табл. 1, все исследуемые соединения удовлетворяют “правилу пяти” Липинского по следующим параметрам: молекулярная масса (не более 500 Да), количество акцепторов водородной связи (не более 10 атомов кислорода и азота), количество доноров водородной связи (не более 5 атомов азота и кислорода с одним или двумя водородными атомами). Важно отметить, что только соединение 12, содержащее в 5-м и 6-м положениях бензо[d]тиазольного фрагмента электронодонорные группы ( $\text{CH}_3$ ), имеет  $\log P = 5.08$  и не удовлетворяет “правилу пяти” Липинского по коэффициенту распределения в системе октанол – вода ( $\log P < 5$ ). Однако  $\text{miLog } P = 4.49$ , поэтому данное соединение все же удовлетворяет “правилу пяти”. Следовательно, в анализе молекулярных свойств соединений показатели  $\log P$  и  $\text{miLog } P$  являются определяющим фактором при принятии решения о целесообразности их получения.

По данным табл. 2, количество возможных стереоизомеров производных из виртуальной библиотеки соединений одинаково и равно двум, а количество возможных таутомеров веществ 1–20 различается: большинство производных имеют три таутомерные формы, а соединения 9 и 16, содержащие сульфгидрильную группу в 5-м положении 1,3,4-тиадиазольного фрагмента, теоретически могут обладать шестью таутомерами.

Минимальная молекулярная рефракция (74.804–79.937) наблюдается для соединений, содержащих 1,3,4-тиадиазол, независимо от характера заместителя, а максимальная (105.229–105.758) – для веществ с электронодонорным ( $-\text{OC}_2\text{H}_5$  или  $-\text{CH}_3$ ) заместителем в 6-м положении бензо[d]тиазольного фрагмента.

Обнаружено, что площадь полярной поверхности для производных бензо[d]тиазола варьирует в диапазоне 79.29–92.18, а для производных 1,3,4-тиадиазола она равна 92.18–101.41. Установлено, что количество вращающихся связей исследуемых соединений изменяется от 4 до 6. Также выявлено, что молекулярный объем производных 1,3,4-тиадиазола и веществ, имеющих электронодонорную группу в 6-м положении бензо[d]тиазола (230.93–282.56), меньше по сравнению с остальными замещенными производными бензо[d]тиазола (297.35–330.47). Необходимо отметить, что соединения 4, 10, 12, содержащие электронодонорные заместители в 5-м и 6-м положениях бензо[d]тиазольного фрагмента, не удовлетворяют критерию lead likeness, а производное 12 также не проходит испытание по параметру “фильтр Muegge”.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование молекулярных свойств производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с помощью компьютерного анализа показало, что все соединения, содержащие фрагменты 1,3,4-тиадиазола и бензо[d]тиазола, удовлетворяют “правилу пяти” Липинского (с привлечением показателя  $\text{miLog } P$ ). Вещества 4, 10 и 12 не соответствуют дополнительному критерию lead likeness, а соединение 12 также не удовлетворяет параметру “фильтр Muegge”, что будет учте-

но нами при планировании химического эксперимента. Таким образом, показана возможная биодоступность и биологическая активность изученных соединений, а следовательно, перспективность их синтеза и дальнейшего фармакологического скрининга.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Pulina N. A., Sobin F. V., Yushkova T. A., Odegova T. F., Krasnova A. I. // *Pharm. Chem. J.* 2014. Vol. 48, No. 8. P. 505–508.
- 2 Pulina N. A., Sobin F. V., Syropyatov B. Ya., Mokin P. A., Kovaleva M. Yu. // *Pharm. Chem. J.* 2013. Vol. 46, No. 12. P. 711–714.
- 3 Пулина Н. А., Собин Ф. В., Коньшина Т. М. // *Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал.* 2011. № 5. URL: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=539](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=539) (дата обращения: 17.12.2015).
- 4 Пулина Н. А., Собин Ф. В., Махмудов Р. Р. // *Совр. проблемы науки и образования.* 2012. № 1. URL: <http://www.science-education.ru/101-5433> (дата обращения: 19.12.2015).
- 5 Филимонов Д. А., Лагунин А. А., Глориозова Т. А., Рудик А. В., Дружилковский Д. С., Погодин П. В., Поройков В. В. // *Химия гетероцикл. соед.* 2014. № 3. С. 483–499.
- 6 Липатников К. В., Собин Ф. В., Пулина Н. А., Юшкова Т. А., Краснова А. И., Дозморова Н. В. // *Совр. проблемы науки и образования.* 2015. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22113> (дата обращения: 21.12.2015).
- 7 Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. // *Adv. Drug Discovery Rev.* 1997. Vol. 23, No. 1–3. P. 3–25.
- 8 Коробко Д. Б., Теренюк Н. Т. // III междунар. заоч. науч.-практ. конф. “Развитие науки в XXI веке”: сб. публикаций. Харьков: Знание, 2015. С. 109–112.
- 9 Ghose A. K., Viswanadhan V. N., Wendoloski J. J. // *J. Comb. Chem.* 1999. Vol. 1, No. 1. P. 55–68.
- 10 Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H.-Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45, No. 12. P. 2615–2623.
- 11 Chemicalize.org by ChemAxon. URL: <http://www.chemicalize.org> (дата обращения: 19.12.2015).
- 12 Molinspiration. Calculation of molecular properties and bioactivity score. URL: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties> (дата обращения: 19.12.2015).
- 13 Ertl P., Rohde B., Selzer P. // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43, No. 20. P. 3714–3717.

