

Е. С. Титова, А. И. Рахимов, В. А. Бабкин, А. В. Игнатов,
Г. Е. Заиков, О. В. Стоянов, Pearce Eli M

КОМПЬЮТЕРНЫЙ СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ S-, И S,O-ПРОИЗВОДНЫХ 6-МЕТИЛ-2-ТИОУРАЦИЛА

Ключевые слова: компьютерный скрининг, биологическая активность.

Computer screening of biological activity S-, and S,O-derivations of 6-methyl-2-thiouracil was realized by program PASS.

Keywords: computer screening, biological activity.

Компьютерный скрининг биологической активности S-, и S,O-производных 6-метил-2-тиоурацила был осуществлен с помощью программного продукта PASS.

Цель работы

В литературе имеется обширный пласт работ, посвященных синтезу S-, и S,O-производных 6-метил-2-тиоурацила [1-7], изучению его реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения [1-12].

Целью настоящей работы является прогнозирование медико-биологической активности (МБА), полученных производных 6-метил-2-тиоурацила.

Методическая часть

С помощью программного продукта PASS C&T 1.41 (НИИ Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН) [13] была спрогнозирована медико-биологическая активность (МБА) полученных производных 6-метил-2-тиоурацила. Компьютерная программа PASS позволяет предсказывать по структурной формуле соединения свыше 700 эффектов и механизмов действия с вероятностью ~85% при скользящем контроле с исключением по одному. Прогноз выполняется на основе анализа взаимосвязей «структура-активность», проведенного для более 43000 веществ обучающей выборки с известной биологической активностью, база пополняется постоянно. Для рассчитываемых структур вероятность проявления активности более ~85% при условии использования более 5 дескрипторов.

Результаты исследования

Проведенный расчет показывает возможность наличия у полученных нами соединений от 4 до 15 видов МБА с вероятностью более 50%, количество дескрипторов для каждого соединения 30 - 46.

Так, например, для всех полученных соединений прогнозируются следующие виды МБА: антивирусная Antiviral (influenza) с вероятностью $P_a=$ от 40.1 до 68.3 ($P_i=$ 9.2 - 0.6 соответственно), Antiviral (picornavirus) с вероятностью $P_a=$ от 36.9 до 65.3 ($P_i=$ 26.8 - 0.7 соответственно), Antiviral (adenovirus) с вероятностью $P_a=$ от 37.6 до 57.6 ($P_i=$ 7.2 - 0.5 соответственно), спермицидная Spermicide с вероятностью $P_a=$ от 51.4 до 69.1 ($P_i=$ 0.8 - 0.6

соответственно), Acaricide с вероятностью $P_a=$ от 41.3 до 55.6 ($P_i=$ 5.9 - 1.8 соответственно), противоязвенная Antiulcerative с вероятностью $P_a=$ от 51.8 до 68.0 ($P_i=$ 0.2 - 0.7 соответственно). В то же время МБА, обозначаемая как Cardiotonic (кардиотоническая) предсказывается только у S,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила $P_a=$ от 41.8 до 56.5 ($P_i=$ 5.4 - 2.2 соответственно). Активность, увеличивающая устойчивость к болезни Паркинсона (antiparkinsonian, rigidity relieving) прогнозируется для производных, содержащих адамантильный заместитель с вероятностью $P_a=$ от 48.0 до 56.5 ($P_i=$ 5.4 - 2.2 соответственно). Для соединений, имеющих в ароматическом кольце атом брома, прогнозируется активность против вируса герпес (Antiviral (herpes)) с вероятностью: $P_a=$ от 40.4 до 59.5 ($P_i=$ 32.7 - 7.5 соответственно) и arrhythmogenic активность с вероятностью $P_a=$ от 41.6 до 76.6 ($P_i=$ 5.5 - 2.6 соответственно).

Следует отметить наличие спрогнозированной у отдельных соединений специфических видов активности таких как: diuretic (стимулирующая мочеотделение), electrolyte absorption antagonist (препятствующая абсорбции электролитов), acetylcholine muscarinic antagonist (препятствующая спазму сосудов, вызываемому накоплением в организме ацетилхолина и мускарина), cholesterol antagonist (антагонист холестерина) (диаллил), antiallergic (антиаллергическая) (дипропил), fibronolytic (уменьшающая свертываемость крови) (дифенокси, дибензил), restenosis treatment (препятствующая образованию стеноза (сужения сосудов)), anti-helicobacter pylori (противоязвенная) (монобензил, монофенокси), antianginal, membrane integrity agonist (сохраняющая целостность мембран) (монофенокси), lipid metabolism regulator (регулирующая метаболизм липидов) (монофенокси и диаллил), interferon agonist (противовирусная) (о-бром), myocardial ischemia treatment (лечение ишемии миокарда) (бензил), plasminogen distress syndrome treatment (улучшающие реологические свойства крови) (дибром) с вероятностью $P_a >$ 30.

Данные рис.1 иллюстрируют вероятность некоторых видов активности 2-(n-(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она

и 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-(*n*-(1-адамантил)бензил)окси-6-метилпиримидина.

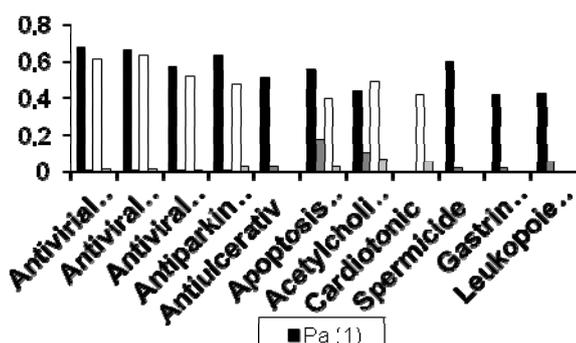


Рис. 1 - Сравнение вероятностей активности P_a и неактивности P_i для некоторых видов медико-биологической активности 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-она и 2-(*n*-(1-адамантил)бензил)тио-4-(*n*-(1-адамантил)бензил)окси-6-метилпиримидина

Литература

1. S- и O-анионы, генерируемые из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов, в синтезе S-моно- и S,O-диалкил-, бензилпроизводных: дисс. ... канд. хим. наук / Титова Е.С. Волгоград, 2005.
2. Способ получения 1,3-ди[4-(6-метил-4-пиримидинон-2-тио)метилфенил]адамантиана. Рахимов А.И., Титова Е.С. патент на изобретение RUS 231141211.07.2006
3. Рахимов А.И., Попов Ю.В., Титова Е.С. Нуклеофильное замещение в бензил 1-(хлорметил)-3-феноксибензилхлоридах с участием 4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинтиолат аниона // Известия волгоградского государственного технического университета. 2005. № 1. С. 61 – 64.
4. Рахимов А.И., Титова Е.С. Особенности синтеза 2-алкил(арилалкил)тио-6-метилпиримидин-4(3H)-онов и 2-алкил(арилалкил)тио-4-алкил(арилалкил)окси-6-метилпиримидинов // ЖОХ. 2007. Т. 43. № 1. С. 92-98.
5. Рахимов А.И., Титова Е.С., Федун Р.Г., Бабкин В.А., Стоянов О. В., Заиков Г.Е. Генерация S- и O-анионов из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов в синтезе S-моно- и S,O-дипроизводных. // Вестник Казанского технологического университета. - 2013. - Т. 16, № 5. - С. 23-29.

6. Рахимов А.И., Титова Е.С. Синтез симметричных и несимметричных S,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила // Известия волгоградского государственного технического университета. 2006. № 1. С. 66 – 72.
7. Рахимов А.И., Титова Е.С., Федун Р.Г., Бабкин В.А. Особенности нуклеофильного замещения в алкил- и бензилгалогенидах анионами, генерируемыми из 4-гидрокси-2-меркапто-6-метилпиримидина // Химия гетероциклических соединений. 2008. № 6. С. 874-883.
8. Рахимов А.И., Титова Е.С., Федун Р.Г., Бабкин В.А., Белоусова В. С., Русанова С. Н., Заиков Г.Е. Реакционная способность S- и O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-тиоалкил(аралкил)урацилов // Вестник Казанского технологического университета. - 2013. - Т. 16, № 5. - С. 16-20.
9. Квантово-химический анализ реакционной способности S- и O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов. Рахимов А.И., Титова Е.С., Федун Р.Г., Бабкин В.А. Известия волгоградского государственного технического университета. 2008. Т. 1. № 5. С. 70 – 75.
10. Бабкин В.А., Рахимов А.И., Титова Е.С., Федун Р.Г., Решетников Р.А., Белоусова В. С., Заиков Г.Е. Квантово-химические исследования механизма синтеза 2-метил(бензил)тио-4-метил(бензил)окси-6-метилпиримидина // Химическая физика и мезоскопия. 2007. Т. 9. № 3. С. 263-275.
11. Rakhimov A.I., Titova E.S. Synthesis of 2-alkyl(aralkyl)sulfanyl-6-methylpyrimidin-4(3h)-ones and 4-alkyl(aralkyl)oxy-2-alkyl(aralkyl)sulfanyl-6-methylpyrimidines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2007. Т. 43. № 1. С. 96-102.
12. Рахимов А.И., Бабкин В.А., Титова Е.С., Федун Р.Г., Белоусова В.С., Заиков Г.Е. Теоретический анализ реакционной способности s- и o-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-тиоалкил(аралкил) урацилов // В сборнике: Теоретические и прикладные аспекты квантово-химических расчетов уникальных молекулярных систем сборник статей: к 59-летию со дня рождения профессора В. А. Бабкина. М-во образования и науки Российской Федерации, Волгоградский государственный архитектурно-строительный университет, Серебряковский филиал, Кафедра математики и естественнонаучных дисциплин; под редакцией В. А. Бабкина. Волгоград, 2011. С. 41-50.
13. ГУ НИИ Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН: программа PASS [Электронный ресурс]. -2003. - Режим доступа: <http://www.ibmh.msk.su/ibmh-rus/>

© Е. С. Титова — к.х.н. доц. каф. органической химии Волгоградского госуд. технич. ун-та, titova0512@rambler.ru; А. И. Рахимов — д-р хим. наук, проф. той же кафедры, акад. РАЕН, organic@vstu.ru; В. А. Бабкин — д-р хим. наук, проф., акад. РАЕ, акад. Международной академии «Контенант», нач. научн. отдела Себряковского филиала Волгоградского госуд. ун-та; А. В. Игнатов — студ. того же вуза, bartsimpson35@yandex.ru; Г. Е. Заиков — д-р хим. наук, проф., акад. Международной академии наук (Мюнхен, Германия), Институт биохимической физики, РАН, Москва, chembio@sky.chph.ras.ru; О. В. Стоянов — д-р техн. наук, проф., зав. каф. технологии пластических масс КНИТУ, stoyanov@mail.ru; Pearce Eli M - Herman F. Mark Polymer Research Institute Polytechnic University.

© E. S. Titova – Candidate of Chemical Sciences, professor of department “Organic Chemistry” of Volgograd State Technical University. E-mail: titova0512@rambler.ru; A. I. Rakhimov – Doctor of Chemical Sciences, professor, academician of Russian Academy of Natural Sciences. Department “Organic Chemistry” of Volgograd State Technical University. E-mail: organic@vstu.ru; V. A. Babkin – Doctor of Chemical Sciences, professor, academician of international academy “Contentant”, Head of Science department of Volgograd State Architecture Building University, Sebryakov’s Branch. E-mail: Babkin_v.a@mail.ru; A. V. Ignatov – student of Volgograd State Architecture Building University, Sebryakov’s Branch. E-mail: Bartsimpson35@yandex.ru; G. E. Zaikov – Doctor of Chemical Sciences, professor, academician of international academy of Science (Munich, Germany), Honored scientist of Russian Federation. Institute of Biochemical Physics, Moscow. E-mail: chembio@sky.chph.ras.ru; O. V. Stoyanov – Doctor of Engineering Sciences, professor of department “Technology of plastic masses” of Kazan State Technical University. E-mail: stoyanov@mail.ru; Pearce Eli M - Herman F. Mark Polymer Research Institute Polytechnic University.