

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN SILICO* БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ 2-ПИРАЗОЛИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛОПРОПАНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Франтов Д.И., Минеева И.В.

Франтов Д.И.

Магистрант 1 курса специальности 7-06-0531-01 Химия
УО «Белорусский государственный университет», стажер м.н.с.
Сектора тонкого органического синтеза учреждения Белорусского государ-
ственного университета «Научно-исследовательский институт
физико-химических проблем»,
г. Минск, Беларусь
dima.frantow@gmail.com

Минеева И.В.

Доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии
химического факультета УО «Белорусский государственный университет»,
Заведующий сектором тонкого органического синтеза учреждения Белорус-
ского государственного университета «Научно-исследовательский институт
физико-химических проблем»,
г. Минск, Беларусь
i.mineyeva@yandex.ru

С использованием программ для *in silico* расчетов (PassOnline, PerMM, ALOGPS 2.1, CLC-Pred) была осуществлена общая оценка фармакологически важных параметров новых полученных *N*-ацил-3,5-диарил-2-пиразолинов с галогенциклопропильными фрагментами в качестве модельных соединений, сочетающих в себе две значимые фармакофорные группировки. Проведена оценка влияния длины углеводородного фрагмента на липофильность данных соединений и их рассчитанную биологическую активность.

Ключевые слова: халконы, 2-пиразолины; циклопропаны; расчеты *in silico*; липопротеинлипаза

IN SILICO STUDY OF THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF NEW 2-PYRAZOLINES CONTAINING CYCLOPROPANE FRAGMENTS

Frantau D. I.

*1st-year Master's Student, Specialty 7-06-0531-01 Chemistry
Educational Institution "Belarusian State University",
Trainee Junior Researcher,
Sector of Fine Organic Synthesis, Research Institute for Physical Chemical Problems
of the Belarusian State University,
Minsk, Belarus
grigory.gordunov@yandex.by*

Mineyeva I. V.

*Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Professor of the Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry,
Educational Institution "Belarusian State University",
Head of the Sector of Fine Organic Synthesis,
Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University,
Minsk, Belarus
i.mineyeva@yandex.ru*

Using programs for in silico calculations (PassOnline, PerMM, ALOGPS 2.1, CLC-Pred), a general assessment of the pharmacologically important parameters of the newly obtained N-acyl-3,5-diaryl-2-pyrazolines with halocyclopropyl fragments as model compounds combining two significant pharmacophoric groups was carried out. The influence of the hydrocarbon fragment length on the lipophilicity of these compounds and their calculated biological activity was assessed.

Key words: *chalcone; 2-pyrazolines; cyclopropanes; in silico calculations; lipoprotein lipase*

Халконы представляют собой α,β -ненасыщенные карбонильные соединения, имеющие в своем составе два бензольных кольца с различными заместителями. Халконы являются весьма распространенными природными соединениями, встречающимися в различных частях растений (Рис. 1). Несмотря на это, они не проявляют селективной биологической и фармацевтической активности, поскольку беспорядочно связываются с различными нуклеофильными частицами в организме, которые вступают в реакцию присоединения по Михаэлю по кратной углерод-углеродной связи. Особенно активными выступают такие нуклеофильные группы, как тиогруппа $-SH$ и амино группа $-NH_2$, которые встречаются в белках ввиду наличия аминокислот цистеина и лизина соответственно. Менее нуклеофильными являются гидроксильные $-OH$ группы треонина, серина и гидроксипролина. Таким образом, сами по себе халконы связываются со многими функциональными белками и ферментами, что приводит в общем случае к неблагоприятным реакция организма, таким как аллергия [1].

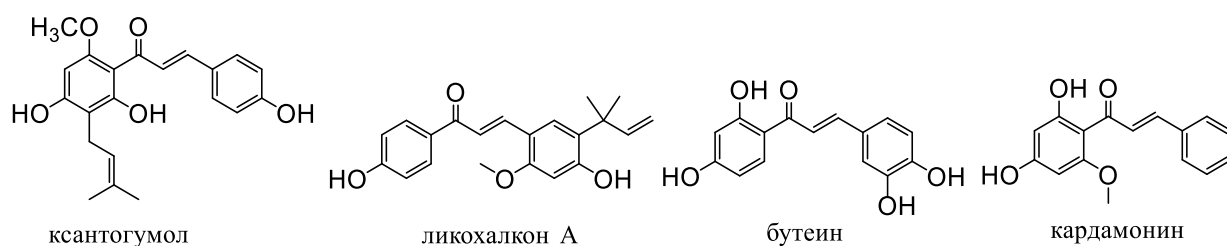


Рис.1. Структурные формулы природных халконов

В настоящей работе нами планировалось модифицировать сопряженную карбонильную систему посредством превращения ее в фрагмент N-ацил-2-пиразолина. 2-Пиразолины представляют собой синтетически распространенные гетероциклические соединения, содержащие σ -связь N-N. Ввиду затруднений при формировании данной связи в природных условиях, данные гетероциклические соединения практически не распространены среди живых организмов, однако, несмотря на это, встречаются во многих синтетических лекарственных препаратах и веществах с высокой биологической активностью. Принципиально новым в нашем исследовании является получение N-ацил-2-пиразолинов с галогенциклопропильными заместителями в бензольных кольцах, которые являются уникальными фармакофорными группировками. Известно, что присутствие циклопропановых фрагментов придает соединениям противоопухолевую и противовирусную активность. Уникальность циклопропановых колец заключается в повышенной конформационной жесткости и пониженной липофильности по сравнению с галогеналкильными фрагментами, обуславливающей компактное взаимодействие с карманами белков-мишеней, а также склонностью галогенциклопропильных фрагментов вступать в реакции отщепления-замещения [2,3].

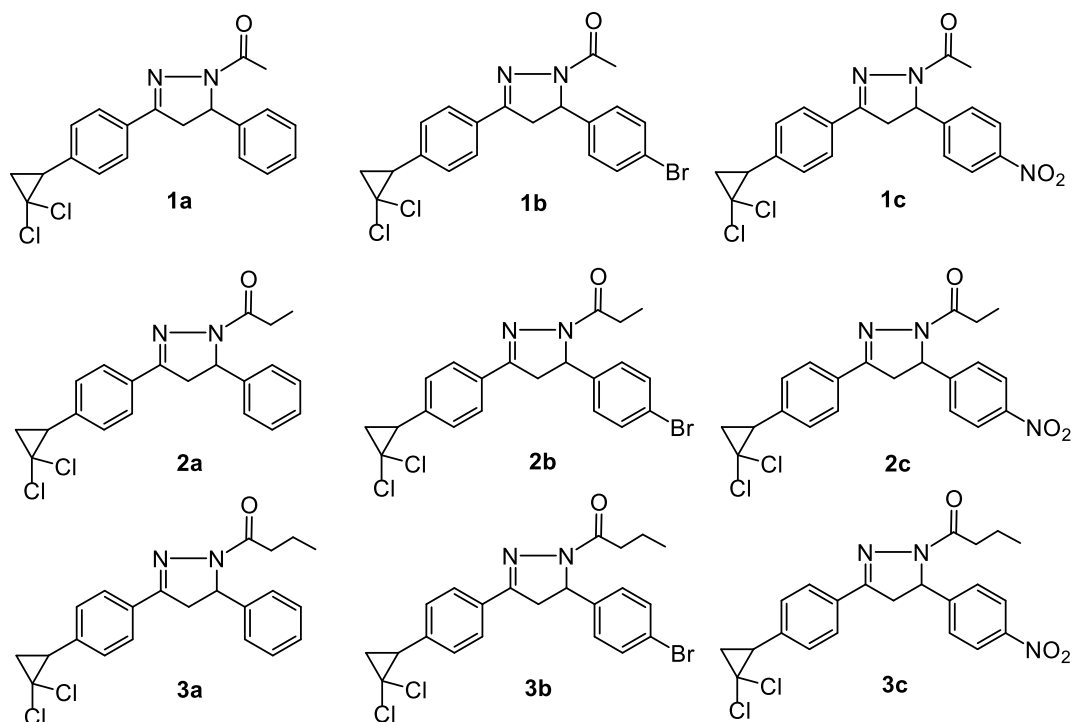


Рис. 1. Структурные формулы N-ацил-2-пиразолинов с галогенциклопропановыми фрагментами

Общая фармакологическая и противоопухолевая активности новых полученных соединений **1a-c**, **2a-c**, **3a-c** были оценены методами *in silico* с помощью сервисов PASS Online (<https://way2drug.com/PassOnline/>) и CLC-Pred (<https://way2drug.com/Cell-line/>) соответственно (Таблицы 1, 2).

Согласно проведенным *in silico* расчетам все N-замещенные-2-пиразолины с высокой долей вероятности ($P_a > 0,932$) являются структурно схожими с веществами из обучающей выборки, обладающими свойствами стимулировать липопротеинлипазу – фермент, ответственный за уровень триглицеридов в крови, находящихся в таких липопротеинах как хиломикроны и липопротеины низкой плотности. Недостаток данного фермента неблагоприятно сказывается на здоровье сердечно-сосудистой системы [4].

Таблица 1

Результаты *in silico* прогноза общей фармакологической активности соединений **1a-c**, **2a-c**, **3a-c**

Соединение	P_a^1	P_i^2	Спрогнозированная активность
1a	0,962	0,000	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,674	0,004	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,618	0,042	Ингибитор 3'-монооксигеназы 5-O-(4-кумароил)-D-хината
2a	0,957	0,000	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,768	0,003	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,550	0,064	Ингибитор 3'-монооксигеназы 5-O-(4-кумароил)-D-хината
3a	0,954	0,001	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,779	0,003	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,487	0,019	Атеросклеротический
1b	0,952	0,001	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,694	0,004	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,433	0,009	Противоопухолевое (немелкоклеточный рак легкого)
2b	0,947	0,001	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,774	0,003	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,401	0,038	Атеросклеротический
3b	0,943	0,001	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,784	0,003	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,424	0,032	Атеросклеротический
1c	0,944	0,001	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,672	0,004	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,529	0,100	Ингибитор сахаропепсина
2c	0,937	0,001	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,758	0,003	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,577	0,082	Ингибитор сахаропепсина
3c	0,932	0,001	Стимулятор липопротеинлипазы
	0,769	0,003	Ингибитор аминопептидазы PfA-M1
	0,609	0,072	Ингибитор химозина

Примечание. 1 – вероятность быть активным;

2 – вероятность быть неактивным.

Результаты прогноза *in silico* цитотоксической активности соединений **1a-c**, **2a-c**, **3a-c** относительно опухолевых клеток

Соединение	P_a	P_i	Клеточная линия	Тип опухоли
1a	0,753	0,001	OVCAR	Аденокарцинома яичников
	0,641	0,011	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки
2a	0,676	0,007	SF-268	Глиобластома мозга
	0,761	0,005	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки
3a	0,582	0,012	SF-268	Глиобластома мозга
	0,680	0,009	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки
1b	0,633	0,002	OVCAR	Аденокарцинома яичников
	0,659	0,010	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки
2b	0,592	0,011	SF-268	Глиобластома мозга
	0,763	0,005	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки
3b	0,492	0,023	SF-268	Глиобластома мозга
	0,692	0,008	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки
1c	0,701	0,002	OVCAR	Аденокарцинома яичников
	0,649	0,010	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки
2c	0,633	0,009	SF-268	Глиобластома мозга
	0,754	0,006	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки
3c	0,537	0,015	SF-268	Глиобластома мозга
	0,681	0,009	HEK293	Фibroпласт эмбриональной почки

Согласно приведенным данным (Таблица 2), цитотоксичность соединений по отношению к раковым и нераковым клеткам заметно зависит от длины углеводородного радикала: увеличение длины неблагоприятно сказывается на цитотоксической активности, однако он не влияет на изменение локализации в другом типе опухолевой ткани.

Липофильность и растворимость соединений **1a-c**, **2a-c**, **3a-c** была рассчитана с помощью сервиса ALOGPS 2.1 (<https://vcclab.org/lab/alogps/>) (Таблица 3). Эффективность пассивной диффузии через искусственную черную липидную мембрану (ЧЛМ), гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и клеточную мембрану аденокарциномы прямой кишки (Caco-2) модельные клеточные мембраны была рассчитана в программе PerMM (<https://permm.phar.umich.edu/>) (Таблицы 3, 4).

Таблица 3

Значения предсказанных коэффициентов липофильности и растворимости соединений **1a-c**, **2a-c**, **3a-c**

Соединение	$\lg P^1$	$\lg S^2$
1a	4,43	-5,77
2a	4,67	-5,93
3a	5,02	-6,21
1b	4,88	-6,34
2b	5,50	-6,46
3b	5,89	-6,70
1c	4,40	-5,97
2c	4,83	-6,06
3c	5,11	-6,20

Примечание. 1 – логарифм коэффициента распределения в системе октанол-вода; 2 – логарифм коэффициента растворимости вещества в воде.

Согласно полученным данным липофильность соединений возрастает, а растворимость увеличивается в ряду соединений гомологичных соединений а-с при увеличении длины углеводородного заместителя на одно метиленовое звено. Таким способом, изменяя длину углеводородного скелета, можно тонко регулировать проницаемость соединения через клеточные мембраны. Согласно эмпирическим правилам Липинского соединения **1a-b**, **2a-b**, **3a-b** согласуются с критериями молекулярной массы ($M < 500$), коэффициента распределения в системе октанол-вода ($\log P \leq 5$), числа доноров водородных связей ($NHD \leq 5$) и числа акцепторов водородных связей ($NHA \leq 10$), что позволяет отнести данные вещества к категории потенциально возможных лекарственных препаратов. Единственным параметром, значения которого выходят за рамки оптимальных эмпирически обоснованных значений, является растворимость соединений в воде. Расчетные величины данного показателя находятся в диапазоне 10^{-5} - 10^{-6} моль/л, что характеризует соединения как малорастворимые в воде, однако это не исключает возможности их дальнейшего изучения в качестве биологически активных веществ [5].

Таблица 4

Значения *in silico* рассчитанных $E_{св}$ и lgK при $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $pH\ 7,4$.

Соединение	$E_{св}^1$, ккал/моль	lgK^2 (ЧЛМ)	lgK (ГЭБ)	lgK (Сако-2)
1a	-6,82	2,18	-2,13	-2,92
2a	-7,08	2,77	-1,92	-2,77
3a	-7,46	3,14	-1,79	-2,68
1b	-7,04	1,87	-2,23	-3,00
2b	-7,25	2,51	-2,01	-2,84
3b	-7,46	3,10	-1,80	-2,69
1c	-6,77	1,11	-2,50	-3,20
2c	-7,01	1,77	-2,27	-3,03
3c	-7,34	2,09	-2,16	-2,94
Глюкоза (контроль)	-1,82	-10,44	-6,58	-6,15
Холестерин (контроль)	-9,69	6,03	-0,77	-1,94

Примечание. 1 – свободная энергия связывания;
2 – логарифм коэффициента проницаемости.

Таким образом, новые полученные гибридные молекулы, содержащие пиразолиновый и гем-дихлорциклопропильный фрагмент, были комплексно оценены в качестве претендентов на препараты с селективной биологической активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта НИР ГПНИ «Новые полифункциональные 3-гидрокси-2-оксоиндолы и гетероциклические соединения на их основе с высоким потенциалом биологической активности для создания прототипов лекарственных средств» 2026-2030 гг.

Список литературы

1. Synthesis, reactions and application of chalcones: a systematic review / M. A. Shalaby, S. A. Rizk, A. M. Fahim // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21, № 26. – P. 5317-5346.
2. The «cyclopropyl fragment» is a versatile player that frequently appears in preclinical/clinical drug molecules / T. T. Talele // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59, № 19. – P. 8712-8756.
3. Synthetic approaches to contemporary drugs that contain the cyclopropyl moiety / Z. Casar // *Synthesis.* – 2020. – Vol. 52, № 9. – P. 1315-1345.
4. Lipoprotein lipase and its regulators: an unfolding story / S. A. Wu, S. Kersten, L. Qi // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 32, № 1. – P. 48-61.
5. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 46 (1-3). – P. 3-26.