

**А.В. Шумадалова, Ю.И. Виноградова, Д.Р. Хузин**  
**СИНТЕЗ И *IN SILICO* ПРОГНОЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**  
**НОВЫХ ГИДРАЗОНПРОИЗВОДНЫХ**  
**ТИЕТАНСОДЕРЖАЩЕГО ПИРИМИДИНА**

*Научный руководитель: д-р фарм. наук, проф. С.А. Мещерякова*  
*Кафедра общей химии*  
*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

**A.V. Shumadalova, Yu.I. Vinogradova, D.R. Khuzin**  
**SYNTHESIS AND *IN SILICO* PREDICTION OF PHARMACOLOGICAL**  
**ACTIVITY OF NEW HYDRAZONE DERIVATIVES**  
**OF THIETANE-CONTAINING PYRIMIDINE**

*Tutor: professor S.A. Meshcheryakova*  
*Department of General Chemistry*  
*Bashkir State Medical University, Ufa*

**Резюме.** Синтезированы гидразоны на основе 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида, проведен расчет физико-химических параметров с помощью веб-сервиса SwissADME, прогноз фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений *in silico* с использованием веб-сервисов pkCSM, ADMETlab 2.0.

**Ключевые слова:** анализ *in silico*, тиетан, тиопиримидин.

**Resume.** Hydrazones based on 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide were synthesized, physicochemical parameters were calculated using SwissADME web service, and the pharmacokinetic properties and toxicity of the synthesized compounds were predicted *in silico* using web services pkCSM, ADMETlab 2.0.

**Keywords:** *in silico* analysis, thietane, thiopyrimidine.

**Актуальность.** Поиск новых биологически активных веществ является актуальной задачей современной фармации. Предварительный прогноз и оценка фармакологической активности, острой токсичности и биодоступности на начальном этапе разработки лекарственных средств дополняет существующие методы исследования *in vitro*. Фрагмент пиримидина является базовой структурой многих природных соединений, и на его основе разработано множество лекарственных средств. Поэтому модификация пиримидина введением в его структуру новых функциональных групп является перспективным направлением создания новых биологически активных веществ.

**Цель:** синтез новых потенциально биологически активных веществ на основе тиетансодержащих производных 2-тиопиримидина, оценка их фармакокинетики, физико-химических свойств, токсичности с помощью онлайн-ресурсов.

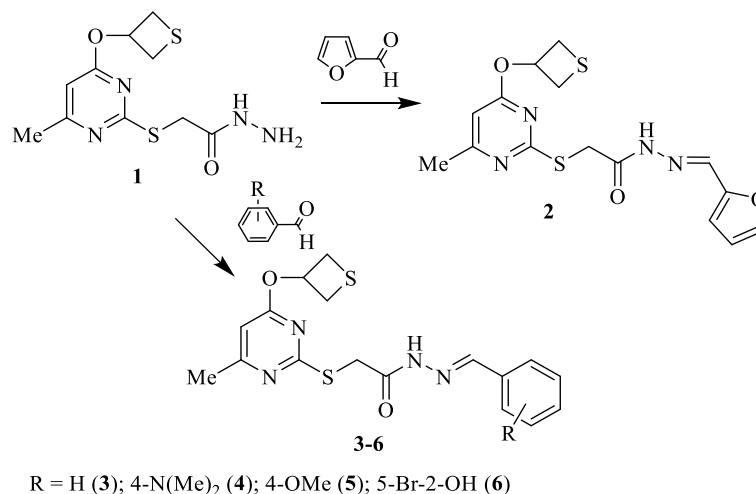
**Задачи:**

1. Синтез новых производных на основе 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида.

2. Расчет физико-химических параметров с помощью веб-сервиса SwissADME, прогноз фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений *in silico* с использованием веб-сервисов pkCSM, ADMETlab 2.0.

**Материалы и методы.** В качестве исходного соединения был взят 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид. Индивидуальность полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии, измерением температуры плавления, структура доказана методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии. Проведен расчет физико-химических параметров с помощью веб-сервиса SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), прогноз фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений с использованием веб-сервисов pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>), ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) [1, 2].

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что взаимодействие гидразида 1 с альдегидами протекает при кипячении в среде этанола в течение 0,5-2 ч без применения кислотных катализаторов.



**Рис. 1** – Синтез новых производных на основе 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  гидразонов фиксируются все сигналы протонов остатка 6-метил-2-тиопиримидина, тиетанового цикла в характерных областях, а также протонов остатков соответствующих карбонильных соединений.

При помощи онлайн-сервиса SwissADME для синтезированных структур *in silico* изучили соответствие критериям Druglikeness согласно правилам Липински, Ghose, Veber, Egan и Muegge.

Правило Липински основано на молекулярной массе не более 500, содержании атомов N или O не более 10 и не более 5 групп OH или NH в качестве доноров водородной связи, MLOGP не более 5 (компьютерный алгоритм расчёта logP, характеризующий липофильные свойства соединений).

В правилах Ghose, Veber, Egan и Muegge учитываются количество вращающихся связей, площадь полярной поверхности соединения, молекулярная рефракция и некоторые другие, имеющие большое значение для фармакокинетических свойств вещества, поэтому мы определили также соответствие этим правилам.

**Табл. 1.** Результаты анализа ADME синтезированных гидразонов *in silico*

Соединение	MW, г/моль	MLOGP/WLOGP/ XLOGP	nHBD	nHBA	TPSA, Å <sup>2</sup>	GI absorption
<b>2</b>	364,44	0,55/2,11/2,62	1	6	140,21	Low
<b>3</b>	374,48	1,80/2,52/3,22	1	5	127,07	High
<b>4</b>	417,55	1,34/2,59/3,34	1	5	130,31	High
<b>5</b>	404,51	1,11/2,53/3,19	1	6	136,30	High
<b>6</b>	469,38	1,90/2,99/3,56	2	6	147,30	Low

Согласно результатам, приведённым в таблице 1, практически все вещества характеризуются высокой степенью лекарствовоподобия, так как соответствуют правилам Липински, Ghose, Veber, Egan и Muegge. Соединения **2**, **5**, **6** не соответствуют правилу Egan, соединения **2**, **6** – правилу Veber по критерию площади молекулярной полярной поверхности.

Прогноз фармакокинетических параметров проводился с помощью онлайн-сервиса ADMETlab 2.0 по следующим пунктам: BBB – проникновение через ГЭБ; PPB – связывание с белками плазмы крови; Pgp-substrate – соединение является субстратом для P-гликопротеина, то есть способно выводиться из клеток посредством активного транспорта; CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 – ингибирование изоферментов.

**Табл. 2.** Результаты прогнозирования фармакокинетических параметров

Вещество	BBB	PPB, %	Pgp- substrate	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C19	CYP2D6
<b>2</b>	-	100,236	-	+	+	+	-
<b>3</b>	+	100,236	-	+	+	+	-
<b>4</b>	+	99,685	-	-	+	+	-
<b>5</b>	-	100,194	-	+	+	+	+
<b>6</b>	-	100,544	-	+	+	+	+

Согласно полученным данным, вещества **3**, **4** проникают через гематоэнцефалический барьер, что необходимо учитывать при дальнейших исследованиях, так как этот фактор может повлиять негативно, но в случае терапии нарушений мозгового кровообращения, напротив, является желательным, для проявления психотропного или церебропротекторного действия.

Степень связывания с белками плазмы крови всех синтезированных структур около 100%, что будет влиять на характер распределения лекарственного средства.

Почти все соединения являются ингибиторами ферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6, поэтому вероятно, не будут подвергаться метаболическому воздействию.

Прогноз токсичности синтезированных соединений проводили с помощью веб-сервиса pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>), позволяющем прогнозировать токсичность по AMES, максимально переносимую дозу для человека, пероральную острую токсичность для крыс (LD50), пероральную хроническую токсичность для крыс (LOAEL), гепатотоксичность.

**Табл. 3.** Результаты прогнозирования токсичности синтезированных соединений

	Соединение				
	2	3	4	5	6
Токсичность по AMES	нет	нет	нет	нет	нет
Максимально переносимая доза для человека, мг/кг/сут	0,263	0,031	0,461	0,495	0,167
Пероральная острая токсичность для крыс (LD50), моль/кг	3,015	2,734	2,524	2,5	2,268
Пероральная хроническая токсичность для крыс (LOAEL), log мг/кг массы тела/сут	0,961	1,294	1,224	1,135	1,467
Гепатотоксичность	да	да	да	да	да

Согласно приведенным данным, синтезированные соединения не обладают токсичностью по AMES, что указывает на отсутствие мутагенных свойств, также предполагается низкая токсичность.

#### **Выводы:**

1. Синтезированы новые производные на основе 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида.

2. Осуществлен расчет физико-химических параметров с помощью веб-сервиса SwissADME, прогноз фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений *in silico* с использованием веб-сервисов pkCSM, ADMETlab 2.0 Установлено, что полученные соединения являются перспективными для дальнейших углубленных исследований.

#### **Литература**

1. Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // Scientific Reports. - 2017. - №7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.

2. In silico evaluation of some 4-(quinolin-2-yl)pyrimidin-2-amine derivatives as potent V600E-BRAF inhibitors with pharmacokinetics ADMET and druglikeness predictions / A.B. Umar, A. Uzairu, G.A. Shallangwa, S. Uba // Future Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Vol. 6, № 61. – P. 1-10.