

Джуманазарова А.З., Адылов С.А., Асанов У.А.,
Ханперская Л.С., Медетбекова Ж.М.

АНАЛИЗ СВЯЗИ СТРУКТУРА – БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА

УДК: 547.824.

Известно, что производные на основе пиперидина обладают разнообразной биологической активностью. Так они используются как ингибиторы гликозидаз, как препараты в лечении рака, диабета, а также как обезболивающие.

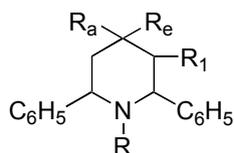
Нами были синтезированы разнообразные производные 2,6-дифенил-3-пропил (изопропил) пиперидин-4-она с изменением заместителей при 4 атоме углерода и при азоте пиперидина [1,2,3]. Установлено, что пиперидиновое кольцо в 2,6-дифенил-3-пропил (изопропил) пиперидин-4-оне находится в конформации кресла, при этом 3-пропил (изопропил) находится в экваториальном положении, а фенольные группы расположены в экваториальном положении к пиперидиновому кольцу [4]. Полученные соединения были выделены и идентифицированы с помощью т.пл., хроматографического R_f , спектрами ИК.

Расчеты указанных соединений представляли интерес с двух точек зрения. Во-первых, было интересно рассмотреть, как связаны полученные экспериментальные данные, а именно Т.пл. и R_f с различными теоретически рассчитанными дескрипторами, которые связаны с электронными, стерическими и липофильными характеристиками. Во-вторых, представляло интерес проанализировать указанные соединения с помощью программы PASS на наличие наиболее вероятных, биологических активностей, которыми могут обладать данные соединения [5].

С целью решения первой задачи, были рассчитаны следующие дескрипторы: Log P – липофильность, MR – молярная рефракция, S.A.(G) – поверхность, доступная растворителю, V – объем, Blndx – индекс Балбана, Eb(ccal/mol) – энергия сгибания (bend energy), Tldx – молекулярный топологический индекс, ShpA – атрибуты формы (shape attribute), Ovality – овальность, ClogP – коэффициент распределения н-октанол-вода, Wldx – индекс Винера. Эти данные, а также экспериментально определенные значения Т.пл. и хроматографического R_f , приведены в таблице 1.

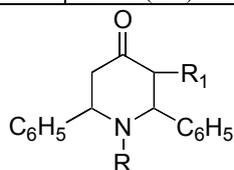
Таблица 1.

Экспериментальные характеристики производных 2,6-дифенил-3-пропил (изопропил) пиперидин-4-онов и значения рассчитанных дескрипторов.

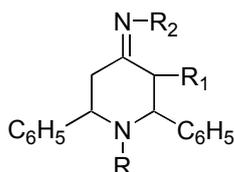


№	R = H, R ₁ = изо-пропил	Т.пл.(°C)	R _f	М.м.	Log P	S.A.(G)	V
		1	2	3	4	5	6
1.	R _e – OH, R _a - H	107-108	0,46	295,42	2,75	522,59	899,01
2.	R _a – OH, R _e - H	89-90	0,57	295,42	2,75	523,61	901,46
3.	R _a – OH, R _e – n-C ₄ H ₉	132-133	0,35	351,53	5,61	585,55	1066,03
4.	R _a – n-C ₄ H ₉ R _e – OH	126-127	0,40	351,53	5,61	592,06	1065,87
5.	R _e – OCOCH ₃ , R _a – n-C ₄ H ₉	194-195	0,31	393,57	5,74	660,72	1201,04
6.	R _a – OCOCH ₃ , R _e – n-C ₄ H ₉	182-183	0,50	393,57	5,74	609,20	1138,90
7.	R _e – OCOC ₆ H ₅ , R _a – n-C ₄ H ₉	190-191	0,33	455,64	7,65	702,28	1310,97
8.	R _a – OCOC ₆ H ₅ , R _e – n-C ₄ H ₉	186-187	0,53	455,64	7,65	663,45	1269,77
R = CH ₃ , R ₁ = изо-пропил							
9.	R _e – OH, R _a - H	247-248	0,28	309,45	4,63	522,70	931,04
10.	R _a – OH, R _e - H	241-243	0,65	309,45	4,63	530,62	936,42

11.	R _e – OH, R _a – N(CO)CH ₃ (NHC ₆ H ₅)	109-111	0,21	441,62	6,14	702,53	1292,79
12.	R _e – OH, R _a – C ₆ H ₅	133-135	0,27	309,45	4,63	520,14	930,18
13.	R _a – OH, R _e – C ₆ H ₅	150-151	0,72	309,45	4,63	510,16	917,77
14.	R _e – -OCOC ₆ H ₅ , R _a – C ₆ H ₅	127	0,58	489,66	8,19	721,60	1359,19
15.	R _a – -OCOC ₆ H ₅ , R _e – C ₆ H ₅	112	0,65	489,66	8,19	683,33	1320,03
R = CH ₃ , R ₁ = -пропил							
16.	R _e – OH, R _a – N(CO)CH ₃ (NHC ₆ H ₅)	138-140	0,80	457,62	6,89	661,34	1256,95
17.	R _e – OH, R _a – N(CO)CH ₃ (NHC ₆ H ₅)	138-140	0,33	557,74	8,97	788,02	1512,54
R = -COCH ₃ , R ₁ = -пропил							
18.	R _e – OH, R _a – N(CO)CH ₃ (NHC ₆ H ₅)	150-152	0,66	485,63	6,20	709,60	1333,60



R ₁ = изо-пропил							
		1	2	3	4	5	6
19.	R = CH ₃	108-109	0,46	307,19	5,30	546,98	966,67
20.	R = -COC ₁₇ H ₃₅	67-68	0,43	559,88	11,18	1021,70	1821,30
21.	R = -COC ₁₅ H ₃₁	124-125	0,29	531,82	10,39	958,89	1713,90
22.	R = COCH=CHC ₆ H ₅	127-128	0,31	423,55	6,93	649,54	1196,77
R ₁ = -пропил							
23.	R = -COC ₁₅ H ₃₁	84-86	0,50	531,82	10,45	978,65	1735,01
24.	R = -COC ₁₇ H ₃₅	80-82	0,51	559,88	11,24	1039,05	1844,22
25.	R =	180	0,53	421,54	6,89	654,51	1198,58
26.	R = -N-сукцинил	88-90	0,48	668,88	9,30	904,53	1788,18
27.	R = -N-фталоил	83	0,36	716,92	11,12	1004,76	1934,83
28.	R = -N-γ-фенилпропаргил	95-96	0,50	407,56	7,45	654,10	1198,74



R = CH ₃ , R ₁ = -пропил							
		1	2	3	4	5	6
29.	R ₂ = -OH	189-191	0,50	322,45	6,03	572,19	988,12
30.	R ₂ = -NHCONH ₂	185-186	0,60	364,49	4,89	634,11	1097,29
31.	R ₂ = -NHC ₆ H ₅	218-220	0,60	397,56	7,57	702,08	1227,28
R ₁ = -пропил							
32.	R = -CH ₂ C≡CC ₆ H ₅ R ₂ = -NH ₂	142-143	0,40	421,59	7,61	682,85	1252,19
33.	R = -CH ₂ C≡CC ₆ H ₅ R ₂ = -NHCONH ₂	185-186	0,20	464,61	6,97	753,11	1357,34
34.	R = -CH ₂ C≡CC ₆ H ₅ R ₂ = -NH- (2,4-динитрофенил)	160-162	0,20				
R = CH ₃ , R ₁ = изо-пропил							
35.	R ₂ = -NH ₂	223-225	0,20	321,47	5,46	555,62	982,28
36.	R ₂ = -NH-	115-117	0,33	487,56	7,41	710,49	1301,09

	(2,4-динитрофенил)						
37.	R ₂ = -OH	246-247	0,30	322,45	5,96	551,60	973,50
38.	R ₂ = -NHC ₆ H ₅	224-226	0,27	397,56	7,50	671,71	1195,17

Продолжение таблицы 1.

	Bldx	BE (ccal/ mol)	Tldx	ShpA	Ovality	MR	ClogP	Wldx
1.	260312	4,4656	7906	20,0455	1,45981	9,2546	3,411	996
2.	260312	4,46392	7906	20,0455	1,45976	9,2546	3,411	996
3.	544946	4,63517	12032	24,0385	1,45648	11,1098	5,517	1514
4.	544946	4,62673	12032	24,0385	1,45649	11,1098	5,517	1514
5.	874093	5,15685	15319	27,0345	1,44932	12,0731	6,463	1966
6.	874093	5,14923	15319	27,0345	1,54312	12,0731	6,463	1966
7.	1518051	4,2186	23924	32,0294	1,57778	14,1205	8,392	3050
8.	1518051	5,37758	23924	32,0294	1,47052	14,1205	8,392	3050
9.	308509	4,90825	8606	21,0435	1,41711	9,7184	3,857	1084
10.	308509	4,90843	8606	21,0435	1,41711	9,7184	3,857	1084
11.	1542225	7,42312	23976	32,0294	1,58392	13,9303	5,1616	3100
12.	702453	1708,81	15211	27,0345	1,46882	12,2296	5,715	1912
13.	702453	1711,28	15211	27,0345	1,46889	12,2296	5,715	1912
14.	1809245	1714,93	28411	35,027	1,54561	15,2403	8,55	3616
15.	1809045	1710,1	28411	35,027	1,50446	15,2403	8,55	3616
16.	1163666	4,64706	20617	30,0313	1,55477	13,4308	5,2568	2627
17.	2470061	4,28249	35177	37,0256	1,7079	16,279	7,5158	4472
18.	1496294	7,387	23235	32,0294	1,57236	13,9303	3,8568	3007
19.	308509	2,33181	8606	21,0435	1,39604	9,601	4,667	1084
20.	6243243	4,88458	56422	39,0244	1,80266	17,5213	12,151	7196
21.	4696472	4,79884	46789	37,0256	1,75815	16,5937	11,093	5970
22.	1192069	4,89534	21050	30,0313	1,45985	13,3541	6,474	2691
23.	4724900	4,79931	47072	37,0256	1,78766	16,5937	11,223	6006
24.	6276405	4,94121	56721	39,0244	1,79351	17,5213	12,281	7234
25.	1204613	4,83571	21277	30,0313	1,48073	13,1767	6,15	2720
26.	7005648	8,98888	68976	48,02	1,68555	20,0236	8,812	8985
27.	9209267	23,604	88104	52,0185	1,55041	21,6072	10,0854	11459
28.	1071102	2,35314	20385	29,0323	1,52116	12,913	6,515	2570
29.	378106	6,94002	9587	22,0417	1,44794	10,0617	5,028	1225
30.	662575	4,18573	13076	25,037	1,44349	11,1455	5,5047	1712
31.	915453	4,01337	18587	28,0333	1,54438	12,7885	7,09	2338
32.	1226208	4,0896	21947	30,0313	1,53116	13,5893	6,774	2769
33.	1855034	4,07259	27224	33,0286	1,57362	14,4575	7,2227	3530
34.	4682977	2,27843	51051	42,0227	1,70083	17,6783	2,224	6730
35.	371834	4,16335	9544	22,0417	1,39819	10,2773	4,926	1204
36.	2153826	4,38582	29042	34,0278	1,56953	14,3663	0,376	3873
37.	371834	6,93365	9423	22,0417	1,39802	10,0617	4,898	1204
38.	905004	4,0094	18374	28,0333	1,50943	12,7885	6,96	2311

Таблица 2.

Значения парных коэффициентов корреляций между дескрипторами, приведенных в таблице 1.

	T,пл, (OC)	Rf	M.M.	LogP	MR	S.A.	V	Bldx	Eb ccal/m	Tldx	ShpA	Ov
Rf	-0,074											
M.M.	-0,459	-0,017										
LogP	-0,369	-0,070	0,882									
MR	-0,481	-0,026	0,994	0,896								
S.A.(G)	-0,461	-0,072	0,903	0,932	0,919							
V	-0,472	-0,053	0,957	0,938	0,966	0,987						

Blndx	-0,499	-0,057	0,895	0,838	0,900	0,918	0,931					
BE	-0,098	0,258	-0,087	-0,081	-0,089	-0,181	-0,145	-0,097				
Tldx	-0,503	-0,052	0,941	0,862	0,944	0,919	0,947	0,989	-0,053			
ShpA	-0,482	-0,029	0,979	0,864	0,973	0,877	0,933	0,905	0,052	0,955		
Ovality	-0,460	-0,008	0,763	0,808	0,790	0,892	0,869	0,748	-0,114	0,749	0,735	
CLogP	-0,326	-0,014	0,673	0,831	0,710	0,811	0,796	0,730	0,075	0,727	0,689	0,718
Wldx	-0,502	-0,054	0,941	0,857	0,943	0,915	0,944	0,988	-0,057	0,999	0,955	0,742

Как можно видеть из анализа таблицы 2, значения т.пл. и Rf не коррелируют со значениями ни одного из вычисленных дескрипторов. Вероятно, такая связь может быть описана многопараметровыми корреляционными уровнями. Значения Eb не коррелируют ни с одним из дескрипторов. Между значениями М.м. и рассчитанными дескрипторами линейная связь выражена коэффициентами корреляций от 0,673 до 0,979. Между остальными дескрипторами существует линейная зависимость, коэффициенты которых находятся в диапазоне от 0,689 до 0,989.

При решении второй задачи, а именно, оценки проявления вероятных биологических активностей с помощью программы PASS были изучены соединения, начиная с соединения 19, поскольку вышеуказанная программа не различает изомеры с аксиально и экваториально расположенными группами. Данные, полученные для соединений 19-38, приведены в таблице 3.

На основании данных таблицы 3 можно сделать вывод о том, что соединение 19 может проявить 5 гидрокситриптамиин стимулирующую (5 Hydroxytryptamin) и конвульсантную (Convulsant) активности с вероятностью более 0,8. Следует отметить, что указанные соединения испытывались на другие активности, где они не дали ожидаемого результата. Для проведения экспериментальных испытаний соединения 19 на указанные активности необходимы дополнительные исследования с использованием метода докирования. С этой цели необходимо произвести оценку связывания соединения 19 в качестве лиганда с лиганд-связывающим доменом серотонинового 5 – HT_{2A} – рецептора. Полученные данные необходимо сравнить с данными связывания типичными лигандами для данного домена.

Таблица 3.
Наиболее вероятные активности соединений 19-38, рассчитанные программой PASS.

№ соединения	Наиболее вероятные активности, Pa		
	5 Hydroxytryptamine release stimulant	Convulsant	Cognition disorders treatment
19	0,810	0,897	0
20	0,540	0,585	0,506
21	0,540	0,585	0,506
22	0,355	0,486	0
23	0,726	0,415	0,551
24	0,726	0,415	0,551
25	0,497	0	0,402
26	0,698	0,444	0,573
27	0,666	0,580	0,387
28	0,574	0	0,605
29	0,488	0,637	0,472
30	0	0	0
31	0	0	0,458
32	0	0	0,458
33	0	0	0,371
34	0	0	0,318
35	0,357	0,816	0
36	0	0	0
37	0	0,755	0,442
38	0	0,570	0

ЛИТЕРАТУРА

- Хаперская Л.С., Адылов С.А., Медетбекова Ж.М., Сарыбаева Б.Д., Жумабаева Г.А. Присоединение гидразина и его производных по карбонильной группе N-замещенных 2,6-дифенил-3-пропил-пиперидин-4-она. // Вестник КНУ. Серия 3. Вып. 1. 2002. -С.102-107; -С.112-115; -С.128-132.
- Адылов С.А., Хаперская Л.С., Синтез и строение стереоизомерных 2,6-дифенил-3-изопропил-4-бутил-пиперидин-4-олов. // Вестник КНУ. Серия 3. 2004. -С.139-143.
- Жэналиева М.А., Адылов С.А., Хаперская Л.С. Синтез некоторых N-производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. // Вестник КНУ. 2006. -С.215-218; -С.218-222.
- Вуадзе С.З., Крайнова Ю.В., Ковалкина М.А., Зык Н.В. Синтез полизамещенных 1,4-диазоциклопентан-5-онов. Синтез и конформационные исследования полизамещенных пиперидинов-4. // ХГС, 2000. №10. -С.1370-1377.
- Poroikov V., Filimonov D & Associates. Prediction of Activity Spektra for Substances. Version 6. Professional. Copyright 2006.

Рецензент: д.хим.н., профессор Сарымзакова Р.К.