

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.

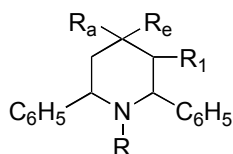
Нами были синтезированы разнообразные производные 2,6-дифенил-3-пропил (изопропил) пиперидин-4-она с изменением заместителей при 4 атоме углерода и при азоте пиперидина [1,2,3]. Установлено, что пиперидиновое кольцо в 2,6-дифенил-3-пропил (изопропил) пиперидин-4-оне находится в конформации кресла, при 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.

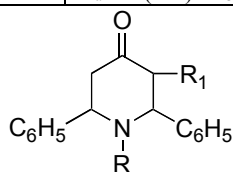
Таблица 1.

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

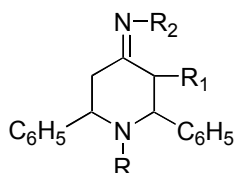


| № | R = H, R ₁ = изо-пропил | Т.пл.(°C) | R _f | М.м. | Log P | S.A.(G) | V |
|---|---|-----------|----------------|--------|-------|---------|---------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1. | R _e – OH, R _a - H | 107-108 | 0,46 | 295,42 | 2,75 | 522,59 | 899,01 |
| 2. | R _a – OH, R _e - H | 89-90 | 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.

| | Blndx | 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 | Blndx | 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 гидрокситриптаминовую (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.