

Эрназарова Б.К., Джуманазарова А.З., Апрышко Г.Н.

**ПИРАЗОЛ ЖАНА ПИРАЗОЛОНДУН
УГЛЕВОДДУУ ТУУНДУЛАРЫНЫН ЗЫЯНДУУ ЭФФЕКТИЛЕРИН
INSILICO ЫКМАСЫНЫН ЖАРДАМЫ МЕНЕН
АЛДЫН АЛА ИЛИКТӨӨ**

Эрназарова Б.К., Джуманазарова А.З., Апрышко Г.Н.

**ПРЕДСКАЗАНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ
ЭФФЕКТОВ УГЛЕВОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА
И ПИРАЗОЛОНА INSILICO**

В.К. Ernazarova, A.Z. Dzhumanazarova, G.N. Apryshko

**PREDICTING TOXIC EFFECTS CARBOHYDRATE
DERIVATIVES URINE IN SILICO**

УДК: 572.551.547.5:542.951.1

Компьютердик PASS системасынын жардамы менен пиразол жана пиразолондун углеводдуу туундуларынын зыяндуу эффектилеринин түрдүү түрлөрүнө иликтөө жүргүзүлдү. 1-[(N-β-галактопиранозил) тиокарбамоил]-3-метилпиразолон-5 бирикмеси $Pa > 0.5$ бир дагы зыяндуу эффектиси жок жана бул зат зыяндуулугу төмөн зат деген болжолдуу алдын ала иликтөө аныкталды. 1-[(N-β-ксилопиранозил) карбамоил]-3-метилпиразолон-5, 1-[(N-β-ксилопиранозил) тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразол, 1-[(N-β-глюкопиранозил) тиокарбамоил]-3-метилпиразолон-5 бирикмелерин алдын ала иликтөөдө зыяндуулук эффектинин бир түрү гиперурикемия (hyperuricemia) - кандагы мочевины кислотасынын жогорулашын, ал эми 1-[(N-β-галактопиранозил) тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразол бирикмеси – кулак зыянына (ото токсичность) алып келе тургандыгы аныкталды. Андан тышкары бирикмелердин ксилоаналогдору галакто- жана глюко-аналогдорунан салыштырмалуу зыяндуулугу аз экендиги такталды.

Негизги сөздөр: зыяндуу эффектиси, божомол, пиразол, көмүртек туундулар, синтездөө, PASS программасы, гиперурикемия, ототоксиндүүлүк.

С помощью компьютерной системы PASS проведено прогнозирование различных видов токсического эффекта углеводных производных пиразола и пиразолонна. Установлено, что для соединения 1-[(N-β-галактопиранозил) тиокарбамоил]-3-метилпиразолон-5 с вероятностью более 0,5 не прогнозируется ни один токсический эффект, то есть это должно быть наименее токсичное вещество. У соединений 1-[(N-β-ксилопиранозил) карбамоил]-3-метилпиразолон-5, 1-[(N-β-ксилопиранозил) тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразола, 1-[(N-β-глюкопиранозил) тиокарбамоил]-3-метилпиразолон-5, прогнозируется только один вид побочного эффекта – способность вызывать гиперурикемию (hyperuricemia) - повышенное содержание мочевой кислоты в крови, для соединения 1-[(N-β-галактопиранозил) тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразол – только ототок-

сичность (повреждение ушей). Кроме того выявлено, что тиопроизводные и ксилоаналоги менее токсичны по сравнению галакто- и глюко- аналогами.

Ключевые слова: побочный эффект, прогноз, пиразол, углеводные производные, синтез, программа PASS, гиперурикемия, ототоксичность.

With the help of the computer system PASS, prediction was made of various types of toxic effects of carbohydrate derivatives of ureas. It was established that the compound 1-[(N-β-galactopyranosyl) thiocarbamoyl]-3-methylpyrazolone-5 with a probability of more than 0.5 is not predicted any toxic effect, that is, it should be the least toxic substances. In the compounds 1-[(N-β-xylopyranosyl) carbamoyl]-3-methylpyrazolone-5, 1-[(N-β-xylopyranosyl) thiocarbamoyl]-3,5-dimethylpyrazole, 1-[(N-β-glucopyranosyl) thiocarbamoyl]-3-methylpyrazolone-5 one type of side effect is the ability to cause hyperuricemia - an increased content of uric acid in the blood, for compound 1-[(N-β-galactopyranosyl) thiocarbamoyl]-3,5-dimethylpyrazole - only from ototoxicity (ear damage). In addition, it was found that thio-derivatives and xyloanalogs are less toxic than galactic and glucose analogues.

Key words: side effect, prognosis, pyrazole, carbohydrate derivatives, synthesis, pass program, hyperuricemia, ototoxicity.

Оценка острой токсичности вновь синтезированных соединений является важной задачей в разработке лекарств и оценке риска при их использовании. Острая токсичность рассматривается как побочный эффект, возникающий в течение определенного времени, после воздействия на живой организм. Значение LD_{50} является одной из важных характеристик острой токсичности, которая соответствует дозе, вызывающей 50%-ную смертность испытуемых в течение 24 часов после введения. Острая оральная, дермальная и ингаляционная токсичность, измерен-

ная на грызунах, являются важными параметрами для общих оценок токсикологических рисков, тогда как внутрибрюшная и внутривенная острая токсичность - важны для разработки лекарств. Однако, экспериментальное тестирование соединений на острую токсичность на грызунах (а также на других живых существах) является дорогостоящим мероприятием, кроме того, такие испытания подвергаются критике по этическим соображениям.

В последние годы для всесторонней оценки побочных эффектов новых соединений широко применяют различные методы компьютерного моделирования, получивших общее название *in silico*.

Предсказание специфической токсичности соединений с помощью компьютерных программ, которые основываются только на знании их структурных формулах, является достаточно достоверным и дешевым способом отбора наиболее перспективных соединений с минимальным набором вредных эффектов и решения актуальной задачи современной фармакологии.

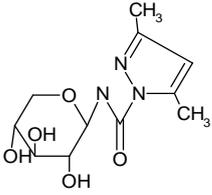
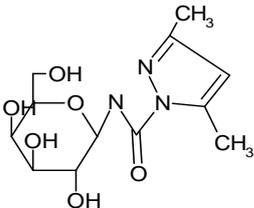
Углеводные производные мочевины и тио-мочевины применяются в различных областях

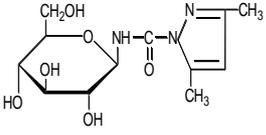
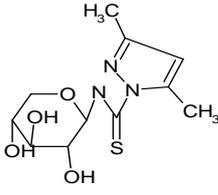
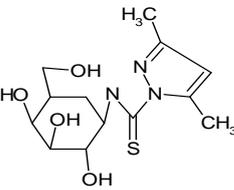
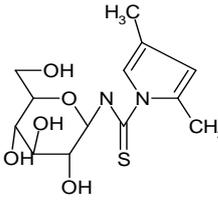
промышленности с целью использования их в качестве лекарственных препаратов. С этой целью в результате проведенных исследований были разработаны методы синтеза и получен ряд новых углеводсодержащих производных (тио)карбамидов [1,2].

В данном исследовании с этой точки зрения, изучены синтезированные нами новые соединения [3,4], а именно, углеводные производные пиразола и пиразолона и их тио-аналоги, структурные формулы и названия которых представлены в таблицах 1 и 2. Для нас представлял интерес оценки влияния замены кислорода в оксопроизводных на серу, а также влияние природы углевода на проявление побочных эффектов изученных соединений. Для прогнозирования побочных эффектов соединений нами использована компьютерная система PASS, разработанная и постоянно совершенствуемая сотрудниками Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича [5-7]. Данные, полученные в результате выполненных расчетов, также представлены в таблицах 1,2. В работе рассмотрены возможные токсические эффекты соединений 1-12 с вероятностью $P_a > 0,5$ (таблица 1,2).

Таблица 1

Результаты прогноза токсических эффектов соединений 1-6, полученные программой PASS (учтены значения $P_a > 0,5$)

№ соед.	Название соединений	Структура	Результат прогноза токсических эффектов		
			P_a	P_i	вид активности
1.	1-[(N-β-ксилопиранозил) тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразол		2 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at $P_a > 0.500$ 0,707 0,015 Hyperuricemia 0,512 0,118 Hyponatremia		
2.	1-[(N-β-галактопиранозил) карбамоил]-3,5-диметилпиразол		10 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at $P_a > 0.500$ 0,788 0,006 Hyperuricemia 0,703 0,042 Ulcer, aphthous 0,620 0,031 Ototoxicity 0,601 0,036 Splenomegaly 0,609 0,054 Status epilepticus 0,617 0,073 Myocardial ischemia 0,534 0,099 Hypercholesterolemic 0,519 0,099 Fibrillation, atrial 0,510 0,097 Hyperglycemic 0,513 0,114 Neuritis		

3.	1-[(N-β- глюкопиранозил) карбамоил]-3,5- диметилпиразол		7 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,775 0,024 Ulcer, aphthous 0,605 0,029 Hyperuricemia 0,617 0,051 Status epilepticus 0,559 0,056 Scleroderma 0,535 0,049 Splenomegaly 0,514 0,060 Ototoxicity 0,550 0,098 Myocardial ischemia
4.	1-[(N-β- ксилопиранозил) тиокарбамоил]-3,5- диметилпиразол		1 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,667 0,020 Hyperuricemia
5.	1-[(N-β- галактопиранозил) тиокарбамоил]-3,5- диметилпиразол		1 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,588 0,040 Ototoxicity
6.	1-[(N-β- глюкопиранозил) тиокарбамоил]-3,5- диметилпиразол		10 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,791 0,006 Hyperuricemia 0,739 0,032 Neuritis 0,693 0,045 Ulcer, aphthous 0,680 0,050 Dysesthesia 0,603 0,035 Ototoxicity 0,566 0,083 Fibrillation, atrial 0,551 0,091 Nystagmus 0,501 0,057 Splenomegaly 0,538 0,102 Myocardial ischemia 0,508 0,091 Optic neuritis

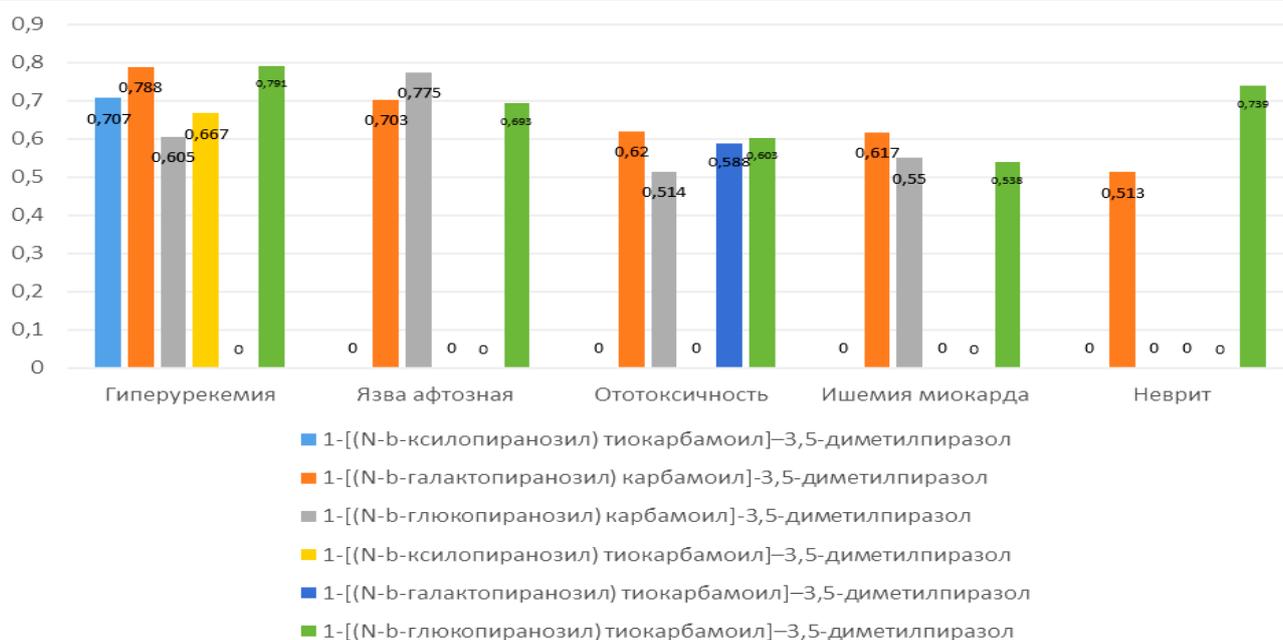


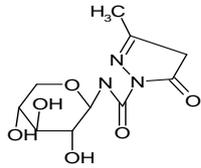
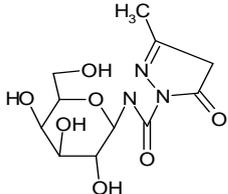
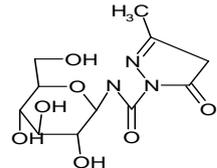
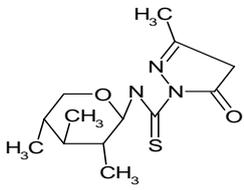
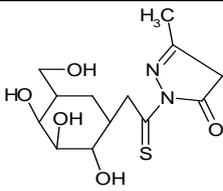
Рис. 1. Токсические эффекты соединений 1-6 (см. в таблице 1), полученные программой PASS.

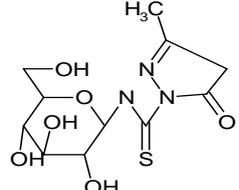
Из расчетов компьютерного прогноза (рис. 1.) для углеводных производных пиразола было установлено, что соединение 1-[(N-β-ксилопиранозил) тиокарбамоил] - 3,5-диметилпиразол может обладать токсическим эффектом – гиперурикемией со степенью вероятности $P_a=0.707$, для тиопроизводного этого соединения степень вероятности гиперурикемии $P_a=0,667$. У соединения 1-[(N-β-галактопиранозил) тиокарбамоил]-3,5-диметилпиразола обнаружен только

токсический эффект – ототоксичность со степенью вероятности $P_a=0.558$, но для оксопроизводных этих соединений обнаружены гиперурикемия ($P_a=0,788$), язва афтозная ($P_a=0,703$), ототоксичность ($P_a=0,620$), ишемия миокарда ($P_a=0,617$), ишемия миокарда ($P_a=0,513$). Проллеживается вероятность того, что углеводные тиопроизводные пиразола менее токсичны, чем их оксопроизводные.

Таблица 2

Результаты прогноза токсических эффектов соединений 7-12, полученные программой PASS (учтены значения $P_a > 0,5$)

№ соед.	Название соединений	Структура	Результат прогноза токсических эффектов		
			P_a	P_i	вид активности
7.	1-[(N-β-ксилопиранозил) карбамоил]-3-метилпиразолон- 5		1 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at $P_a > 0.500$	0,689	0,017 Hyperuricemia
8.	1-[(N-β-галактопиранозил) карбамоил]-3-метилпиразолон- 5		9 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at $P_a > 0.500$	0,775 0,623 0,621 0,626 0,589 0,578 0,513	0,008 0,032 0,050 0,062 0,039 0,088 0,079 Hyperuricemia Splenomegaly Status epilepticus Ulcer, aphthous Ototoxicity Myocardial ischemia Scleroderma
9.	1-[(N-β-глюкопиранозил) карбамоил]-3-метилпиразолон- 5		9 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at $P_a > 0.500$	0,775 0,623 0,621 0,626 0,589 0,578 0,513	0,008 0,032 0,050 0,062 0,039 0,088 0,079 Hyperuricemia Splenomegaly Status epilepticus Ulcer, aphthous Ototoxicity Myocardial ischemia Scleroderma.
10.	1-[(N-β-ксилопиранозил) тиокарбамоил]-3-метилпиразолон- 5		0 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at $P_a > 0.500$		
11.	1-[(N-β-галактопиранозил) тиокарбамоил]-3-метилпиразолон- 5		0 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at $P_a > 0.500$		

12.	1-[(N-β-глюкопиранозил) тиокарбамоил]-3-метилпиразолон-5		1 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects at Pa > 0.500 0,721 0,013 Hyperuricemia
-----	--	---	--

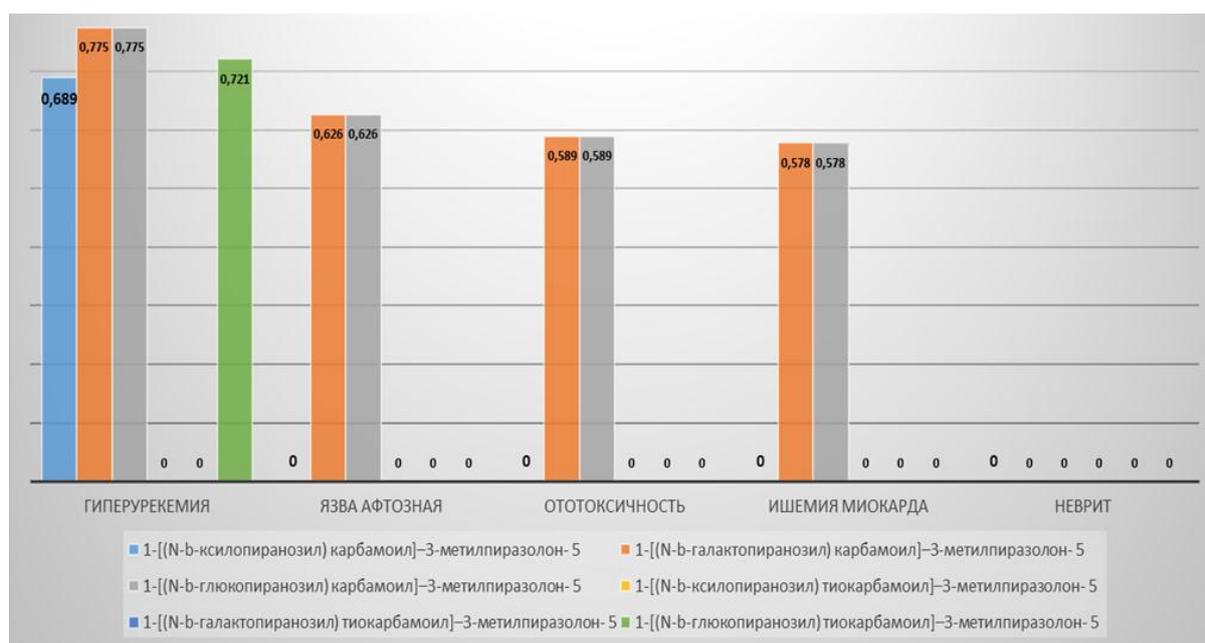


Рис. 2. Токсические эффекты соединений 7-14 (см. в таблице 2), полученные программой PASS.

Согласно анализу данных (табл. 2, рис. 2.), можно видеть, что тиопроизводные соединения пиразолона менее токсичны, чем их оксопроизводные. Интересным является то, что предсказанные показатели токсичности ксилоаналогов меньше по сравнению с токсичностью галакто- и глюко- аналогов.

В результате компьютерного прогнозирования мы обнаружили, что для соединений 10,11 с вероятностью более 0,5 не прогнозируется ни один побочный токсический эффект, т.е. это должны быть наиболее безвредные вещества.

Как видно из вышеприведенного анализа данных программы PASS у соединений 4, 7, 12 прогнозируется только один вид побочного эффекта – способность вызывать гиперурикемию (*hyperuricemia*) -повышенное содержание мочевой кислоты в крови, для соединения 5-только ототоксичность (повреждение ушей). Они не обладают мутагенностью и тератогенностью, вероятность проявления нежелательных эффектов выражена слабо.

Широкий спектр токсических и неблагоприятных побочных эффектов прогнозируется для соединений с номерами 6,8,9.

Данные прогноза будут нами использованы при планировании дальнейших экспериментальных исследований углеводных производных пиразола и пиразолона в системах *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, результаты предсказания острой токсичности новых соединений могут служить ориентиром при первичном скрининге фармакологически перспективных соединений.

Литература:

1. Эрнзарова Б.К., Бейшеналиев А.К., Бакирова А.А., Джаманбаев Ж.А. Синтез N-[(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-тиокарбамоил] пиперазина с помощью реагента Lawesson (LR). / Республиканский научно-теоретический журнал «Известия вузов Кыргызстана, №2. - Бишкек, 2013. - С. 59-61.
2. Эрнзарова Б.К., Джаманбаев Ж.А., Дермугин В.С., Сарымзакова Р.К. ИК-спектроскопия гликозилмочевин. / Республиканский научно-теоретический жур-

- нал «Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана», №2. - Бишкек, 2003. - С. 60-62.
3. Эрназарова Б.К., Дермугин В.С., Джаманбаев Ж.А. Синтез сахаросодержащих производных пиразола. Сборник материалов XXI Международной научно-практической конференции «Наука и современность-2013». - Новосибирск, 2013. - С. 176-181.
 4. Эрназарова Б.К. Тионирование углеводных производных пиразола с применением реагента Lawesson. Сборник материалов XXI Международной научно-практической конференции «Наука и современность-2013». - Новосибирск, 2013. - С. 176-181.
 5. Filimonov D.A., Poroikov V.V. Prediction of biological activity spectra for organic compounds // Zh. Ross. Khim. – 2006. – 50. – P. 66-75.
 6. Filimonov D.A., Poroikov V.V. In: Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening. Eds. A Varnek, ATropsha. Probabilistic approach in activity prediction. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. - P. 182-216.
 7. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource // Chem. Heterocycl. – 2014. – Comp 3. - P. 444-457.

Рецензент: д.хим.н., профессор Маметова А.С.
