

5-CHLORPIRIDIN-2-IL FRAGMENTĄ TURINČIŲ N-PAKEISTŲ KARBOHIDRAZIDŲ SINTEZĖ IR BIOLOGINIO AKTYVUMO VERTINIMAS

Simona Talačkaite^{1*}, Aida Šermukšnytė¹, Kristina Kantminienė², Ilona Jonuškienė¹, Ingrida Tumosienė¹

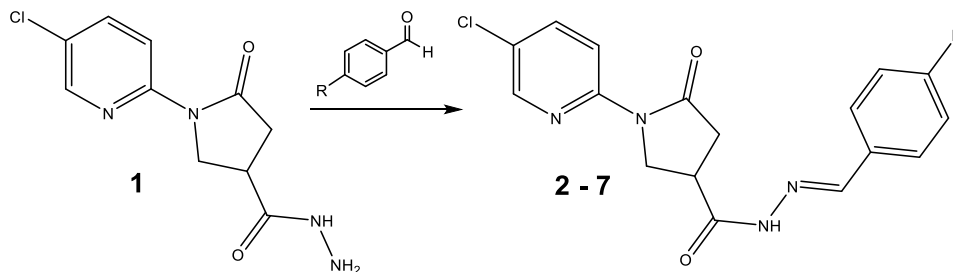
¹ Organinės chemijos katedra, Kauno technologijos universitetas, Kaunas

² Fizikinės ir neorganinės chemijos katedra, Kauno technologijos universitetas, Kaunas, Lietuva

*simona.talackaite@ktu.edu

Heterocikliniai junginiai sudaro esminę daugelio farmacinių preparatų struktūros dalį, kadangi lemia jų fizikinę-cheminę charakteristiką, farmakodinamiką, farmakokinetiką bei biologinį prieinamumą. Šiuolaikinėje farmacijos praktikoje heterocikliniai fragmentai aptinkami maždaug 75 % mažos molekulinės masės vaistinių medžiagų [1]. Tarp jų ypatingas dėmesys skiriamas 5-chlorpiridinui ir jo dariniams, kurie dažnai pasitelkiami kaip pagrindiniai junginiai naujų bioaktyvių medžiagų sintezės procesuose. Piridino žiedo struktūra pasižymi baziškumu, hidrofiliškumu, cheminiu stabilumu bei gebėjimu sudaryti vandenilinius ryšius, kas yra reikšminga sąveikai su biologiniais receptoriais [2]. Tuo tarpu pirolidono dariniai taip pat išlieka aktualūs dėl savo plataus biologinio aktyvumo spektro. Jie intensyviai tiriami dėl potencialių antimikrobinių, priešnavikinių, priešuždegiminių ir antivirusinių savybių bei gebėjimo selektyviai sąveikauti su specifiniais biologiniais taikiniiais [3]. ADMET (absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo, išskyrimo ir toksiškumo) parametrai numatymas yra labai svarbus vaistų atradimo ir kūrimo aspektas ir atlieka svarbų vaidmenį optimizuojant naujų vaistinių preparatų farmakokinetines savybes.

Šio darbo tikslas: susintetinti biologiškai aktyvius junginius, kurių struktūroje yra 2-aminopiridino fragmentas, atlikti ADMET savybių tyrimą ir biologinio aktyvumo analizę (1 schema).



Nr.	2	3	4	5	6	7
R	H	Cl	F	N(CH ₃) ₂	NO ₂	SCH ₃

1 schema. 5-chlorpiridino darinių 2-7 sintezė

2-Amino-5-chlorpiridinui reaguojant su itakono rūgštimi vandenyje susidaro 1-(5-chlorpiridin-2-il)-5-oksiropirolidin-3-karboksirūgštis, iš kurios toliau gaunamas metilo 1-(5-chlorpiridin-2-il)-5-oksiropirolidin-3-karboxilatas, kuris reakcijoje su hidrazinhidratu transformuojamas į 1-(5-(5-chlorpiridin-2-il)-5-oksiropirolidin-3-karbohidrazidą **1**. Hidrazidas toliau naudotas sintezės reakcijose su įvairiais aldehidais gaunant tikslinius hidrazonus **2-7**. Norint įvertinti susintetintų **2-7** junginių biologinį aktyvumą buvo vykdyti antioksidaciniai ir antibakteriniai tyrimai. Atlikus redukcinių savybių įvertinimą pastebėta, jog intensyviausiomis redukcinėmis savybėmis

pasižymėjo dimetilamino pakaitą turintis junginys **5**. Pagal FRAP metodą, stipriausiu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo **2** ir **5** junginiai, kurių aktyvumas redukuojant Fe^{+3} –TPTZ kompleksą siekė 49,9 ir 93,6 $\mu\text{mol/L}$. ABTS radikalo slopinimo tyrimo metu junginiai rodė 95,5-100 % aktyvumą, tačiau junginys **5** vienintelis parodė 100 % aktyvumą. DPPH radikalo slopinimo metodu nustatyta, jog intensyviausiu slopinimu (17,72 %) pasižymėjo **5** junginys, kiti junginiai parodė minimalų aktyvumą – 0,4-2,69 %. Antibakterinio aktyvumo tyrimas buvo atliktas prieš gramneigiamas *Escherichia coli* ir gramteigiamas *Bacillus subtilis* bakterijas. *Escherichia coli* bakterijų tyrime didžiausiu antibakteriniu aktyvumu, iš visų junginių, pasižymėjo **5** junginys, kurio slopinimo zona siekė 1,2 cm, o junginiai **4** ir **6** pasižymėjo šiek tiek mažesniu antibakteriniu aktyvumu, kurių slopinimo zonos atitinkamai buvo 1 ir 0,9 cm. Prieš *Bacillus subtilis* didžiausią aktyvumą parodė junginiai **5** ir **6**, jų slopinimo zonos buvo vienodos - abiejų siekė 1,1 cm. Junginys **4** pasižymėjo šiek tiek mažesniu antibakteriniu aktyvumu, jo slopinimo zona siekė 0,9 cm.

Susintetintų junginių farmacinės savybės ir pritaikomumas vaistų gamybai buvo įvertintas pasitelkiant *in silico* programinę įrangą „AdmetLab 2.0“. Atlikus **2-7** junginių ADMET analizę nustatyta, jog visų junginių molekulinė masė (MW) patenka į priimtina oralinio biologinio prieinamumo intervalą, o jos vertės yra nuo 342,09 iki 388,08. **3, 4, 5** ir **7** junginių logP vertės yra 3,5-4,379, tai rodo vidutinį lipofiliškumą, tinkamą absorbcijai, o **5** ir **9** junginių logP vertės yra šiek tiek mažesnės, dėl to jų tirpumas vandenyje yra geresnis. Didžiausia kancerogeniškumo tikimybė pasižymėjo junginiai **5, 6** ir **7**, likę junginiai parodė vidutinę tikimybę. AMES vertės junginių **2, 3, 4** ir **7** rodo vidutinę mutageniškumo riziką dėl ko gali sukelti nedidelį mutageninį poveikį, o junginys **6** turi didesnę mutageniškumo potencialą ir gali kelti riziką dėl DNR pažeidimų.

Nr.	2	3	4	5	6	7
MolW	342,09	376,05	346,1	385,13	387,07	388,08
logP	3,296	4,01	4,379	3,50	3,37	3,97
Kancerogeniškumas	0,307	0,337	0,485	0,801	0,767	0,819
AMES	0,171	0,143	0,154	0,453	0,850	0,161

2 schema. 5-chlorpiridino darinių **2-7** ADMET nustatytos savybės

Apibendrinant, buvo susintetinti nauji 2-amino-5-chlorpiridino fragmentus turintys hidrazonai ir įvertintos jų biologinės savybės bei atlikti ADMET tyrimai. Rezultatai parodė, jog junginys, struktūroje turintis dimetilamino pakaitą, visais ištirtais atvejais pasižymėjo intensyviausiu antioksidaciniu ir antibakteriniu aktyvumu, tikėtina dėl šio pakaito elektronų donorinės prigimties, dėl vandenilinių ryšių susidarymo ir dėl geresnio junginio tirpumo vandenyje. *In silico* tyrimas parodė, jog šis junginys pasižymi geromis logP ir AMES savybėmis, tačiau gali turėti kancerogeniškumo tikimybę.

Literatūros sąrašas

1. A. Rusu, I. Moga, L. Uncu, G. Hancu // The Role of Five-Membered Heterocycles in the Molecular Structure of Antibacterial Drugs Used in Therapy, 2023, **15**, 11, 2554.
2. A. Šermukšnytė, ir kt. // Novel Antimicrobial and Antitumor Agents Bearing Pyridine-1,2,4-triazole 3-thione-hydrazone Scaffold: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Investigation, 2024, **14**, 12, 1592.
3. K. M. Pandya, P. S. Desai // Design and Synthesis of 5-oxopyrrolidine-3 Carboxylic acid Derivatives as Potent Anti-inflammatory Agents, 2020, **13**, 2, 1054-1062.