

ПРИЛОЖЕНИЕ К СТАТЬЕ

СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА, СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С 1,3,4-ТИАДИАЗОЛЬНЫМИ И 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Е.А. Петухова, Ю.В. Суворова*, Е.А. Данилова

Петухова Екатерина Александровна (ORCID: 0000-0002-0776-4041), Суворова Юлия Валентиновна (ORCID 0000-0002-2994-8044), Данилова Елена Адольфовна (ORCID 0000-0001-6765-6707)

Кафедра технологии тонкого органического синтеза, Ивановский государственный химико-технологический университет,

Шереметевский пр., д. 7, Иваново 153000, Россия

e-mail:ek.petukhova@mail.ru; yuliya_butina@mail.ru*; danilova@isuct.ru

SYNTHESIS, MOLECULAR STRUCTURE, PROPERTIES OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS WITH 1,3,4-THIADIAZOLE AND 1,2,4-TRIAZOLE FRAGMENTS

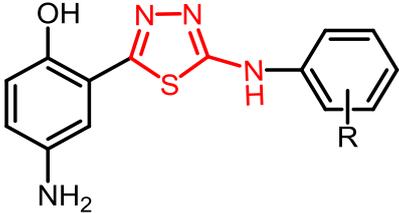
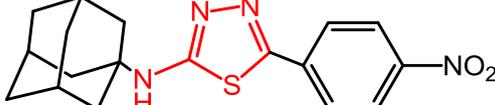
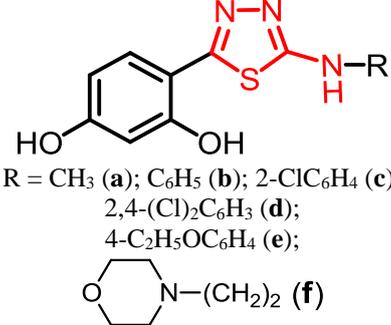
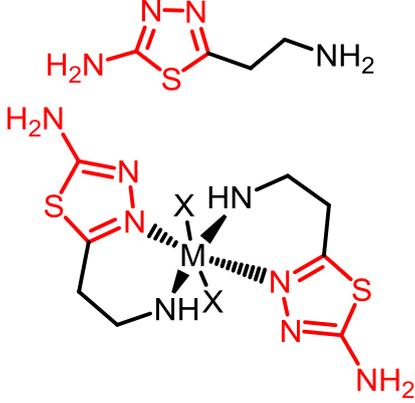
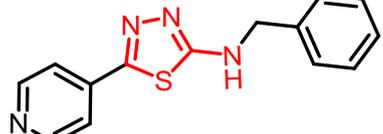
E.A. Petukhova, Yu.V. Suvorova*, E.A. Danilova

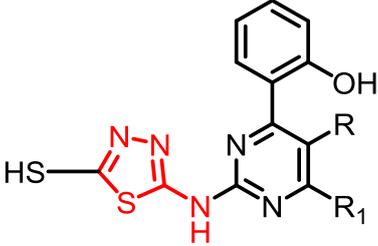
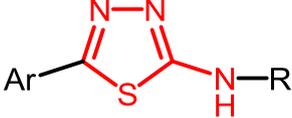
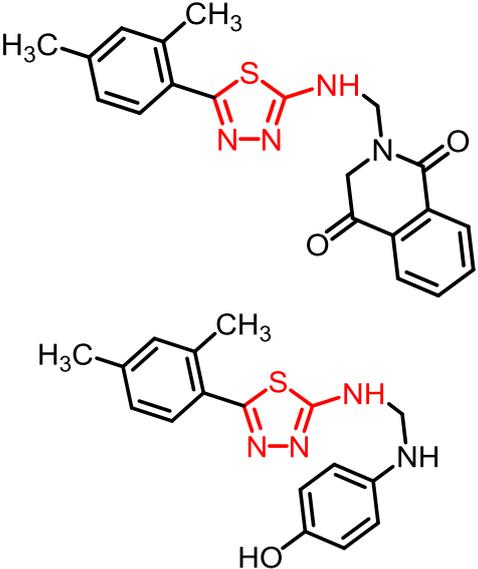
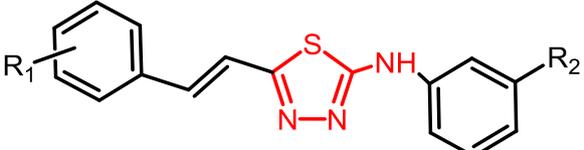
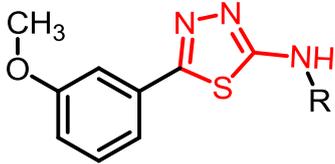
Petukhova E.A. (ORCID: 0000-0002-0776-4041), Suvorova Yu.V. (ORCID 0000-0002-2994-8044), Danilova E.A. (ORCID 0000-0001-6765-6707)

Department of Fine Organic Synthesis Technology, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevsky avenue, 7, Ivanovo 153000, Russian Federation

e-mail:ek.petukhova@mail.ru; yuliya_butina@mail.ru*; danilova@isuct.ru

Биологическая активность аминозамещенных 1,3,4-тиадиазолов
 Table P1. Biological activity of amino-substituted 1,3,4-thiadiazoles

Структура	Проявляемые свойства	Литература
 <p>R = 4-CH₃ (a); 4-CH₃O (b); 2,6-(CH₃)₂ (c); 4-Cl (d); 3-Cl-4-F (e); 4-F (f); 4-Br (g)</p>	<p>Антибактериальная активность против <i>S. aureus</i> и <i>E. coli</i> и противогрибковая – против <i>A. niger</i></p>	[34]
	<p>Антибактериальная активность против <i>B. subtilis</i>, <i>S. Aureus</i>, <i>E. coli</i></p>	[35]
 <p>R = CH₃ (a); C₆H₅ (b); 2-ClC₆H₄ (c); 2,4-(Cl)₂C₆H₃ (d); 4-C₂H₅OC₆H₄ (e); N-(CH₂)₂ (f)</p>	<p>Противогрибковая активность против <i>C. nonalbicans</i> d (МИК* =37,8 мкг/мл) f (МИК =34,4 мкг/мл) по сравнению с итраконазолом (МИК =85,6 мкг/мл) и флуконазолом (МИК =120,8 мкг/мл) противогрибковая активность против <i>C. albicans</i> b (МИК =36,3 мкг/мл), d (МИК =32,6 мкг/мл) по сравнению с итраконазолом (МИК =47,5 мкг/мл)</p>	[36]
 <p>M = Cu(II), X = OH (a); M = Ni(II), X = Cl (b)</p>	<p>Лиганд проявил меньшую противогрибковую активность по сравнению с клотримазолом, металлокомплексы – более высокую. Cu(II) комплекс (a) так же эффективен по отношению к <i>A. niger</i>, и наиболее активен против <i>Aspergillus flavus</i> по сравнению с клотримазолом.</p>	[37]
	<p>Антибактериальная активность против грамположительных и грамотрицательных штаммов</p>	[38]

 <p>R = CH₃, Cl; R₁ = 2-Py (e,f)</p>	<p>Антимикробная активность против <i>E. coli</i> and <i>Rhizobium spp.</i></p>	<p>[39]</p>
 <p>Ar = C₆H₅ (a), C₆H₅ (b), 4-ClC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d), 4-FC₆H₄ (e), 4-FC₆H₄ (f), 4-C₃H₄N (g), 4-C₃H₄N (h) R = C₆H₅ (a), 4-FC₆H₄ (b), C₆H₅ (c), 4-FC₆H₄ (d), C₆H₅ (e), 4-FC₆H₄ (f), 4-BrC₆H₄ (g), 4-ClC₆H₄ (h)</p>	<p>Противотуберкулезная активность</p>	<p>[40]</p>
	<p>Антибактериальная активность против <i>Bacillus subtilis</i> и <i>Escherichia coli</i> сопоставимая с активностью ципрофлоксацина</p>	<p>[3]</p>
 <p>R₁ = 5-OCH₃ (a), 6-OCH₃ (b), 5-OCH₃ (c), 6-OCH₃ (d); R₂ = NO₂ (a), NO₂ (b), CH₃ (c), CH₃ (d)</p>	<p>Антибактериальные свойства против <i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>Staphylococcus hominis</i></p>	<p>[6]</p>
 <p>R = 2-ClC₆H₄ (a), 3-ClC₆H₄ (b), 4-ClC₆H₄ (c), 2-FC₆H₄ (d), 3-FC₆H₄ (e), 4-FC₆H₄ (f), 2-OCH₃C₆H₄ (g), 3-OCH₃C₆H₄ (h), 4-OCH₃C₆H₄ (i), 2-CF₃C₆H₄ (j), 3-CF₃C₆H₄ (k), 4-CF₃C₆H₄ (l), 2-NO₂C₆H₄ (m), 3-NO₂C₆H₄ (n), 4-NO₂C₆H₄ (o)</p>	<p>Селективное цитотоксическое действие</p>	<p>[41]</p>

*МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

Таблица П2

Прогноз фармакокинетических характеристик соединений 35a-e, 36 по данным веб-сервера ADMETlab 3.0
 Table P2. Prediction of compounds 35a-e, 36 pharmacokinetic characteristics according to ADMETlab 3.0 web server data

Характеристики	№ соединения					
	35a	35b	35c	35d	35e	36
Абсорбция						
Кишечная проницаемость (PAPP), см/с	-5,012	-5,012	-5,016	-5,019	-5,024	-5,012
P _{gp} ингибитор	---	---	---	---	---	--
P _{gp} субстрат	---	---	--	--	--	---
Кишечная абсорбция (HIA)	---	--	---	---	--	--
30% Биодоступность (F30%)	-	+	-	-	-	+
Распределение						
Связывание с белками плазмы (PPB), %	22,6	15,6	32,5	22,5	38,4	48,6
Объем распределения (VD _{ss}), л/кг	1,038	0,957	0,973	0,827	1,263	2,352
Проникновение через ГЭБ (BBB)	++	+++	+++	+++	++	-
Метаболизм						
CYP1A2 ингибитор	--	--	--	+	-	+++
CYP1A2 субстрат	---	---	--	++	--	++
CYP2C19 ингибитор	+++	-	---	---	---	+
CYP2C19 субстрат	---	-	---	---	---	---
CYP2C9 ингибитор	---	--	--	---	--	-
CYP2C9 субстрат	---	-	---	---	---	---
CYP2D6 ингибитор	---	---	---	---	---	---
CYP2D6 субстрат	---	---	---	---	---	---
CYP3A4 ингибитор	+	+	--	+	-	---
CYP3A4 субстрат	-	--	---	---	-	---
Выведение						
Клиренс (Cl _{plasma} , мл/мин/кг)	6,735	6,041	5,587	5,504	5,701	6,011
Период полувыведения (T _{1/2}), ч	1,183	0,980	0,666	0,500	0,439	1,25

*0-10 % (---), 10-30 % (--), 30-50 % (-), 50-70 % (+), 70-90 % (++), 90-100 % (+++)

Таблица П3

Расчет физико-химических свойств соединений 1-6 с помощью веб-сервиса SwissADME
 Table P3. Calculation of compounds 1-6 physical and chemical properties using the SwissADME web service

Параметры лекарственно-подобия	№ соединения					
	35a	35b	35c	35d	35e	36
Брутто формула	C ₅ H ₆ N ₆ S ₂	C ₆ H ₈ N ₆ S ₂	C ₇ H ₁₀ N ₆ S ₂	C ₈ H ₁₂ N ₆ S ₂	C ₉ H ₁₄ N ₆ S ₂	C ₆ H ₆ N ₆ S ₂
Молекулярный вес, г/моль	214,27	228,30	242,32	256,35	270,38	226,28
Число донорных групп (nHBD)	2	2	2	2	2	2
Число акцепторных групп (nHBA)	4	4	4	4	4	4
Число атомов углерода (NA)	5	6	7	8	9	6
Число вращающихся связей (NRB)	2	3	4	5	6	2
Число циклов (NR)	2	2	2	2	2	2

Таблица П4

Расчет липофильности соединений 35a-e, 36 с помощью SwissADME
 Table P4. Calculation of compounds 35a-e, 36 lipophilicity using SwissADME

Логарифм коэффициента распределения log P _{o/w}	№ соединения					
	35a	35b	35c	35d	35e	36
log P _{o/w} (iLOGP)	0,61	1,08	1,20	1,46	1,72	1,25
log P _{o/w} (XLOGP3)	0,11	0,40	0,76	1,12	1,66	0,46
log P _{o/w} (WLOGP)	0,16	0,36	0,75	1,14	1,53	0,52
log P _{o/w} (MLOGP)	-1,09	-0,71	-0,36	-0,03	0,29	-0,80
log P _{o/w} (SILICOS-IT)	1,96	2,16	2,42	2,71	3,04	1,98
Среднее значение P _{o/w}	0,35	0,66	0,95	1,28	1,65	0,68

Таблица П5

Результаты прогнозирования токсичности соединений 35a-e, 36 с помощью pkCSM
 Table P5. Results of toxicity prediction for compounds 35a-e, 36 using pkCSM

Показатели	№ соединения					
	35a	35b	35c	35d	35e	36
Токсичность по Эймсу (AMES)	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Максимальная переносимая доза для человека, log мг/кг/сутки	0,877	0,823	0,856	0,900	0,927	0,816
Кардиотоксичность (hERG I ингибитор)	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Кардиотоксичность (hERG II ингибитор)	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Острая токсичность для крыс при пероральном приеме (LD50), моль/кг	2,011	1,955	1,952	1,987	2,046	1,948
Хроническая токсичность для крыс при пероральном приеме (LOAEL), log мг/кг/день	1,130	1,126	1,136	1,098	1,104	1,130
Гепатотоксичность	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Сенсибилизация кожи	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>T.Pyiformis</i> токсичность, log мкг/л	0,243	0,254	0,278	0,322	0,371	0,263
<i>Minnow</i> токсичность, log mM	2,608	2,503	1,982	1,357	0,803	2,477

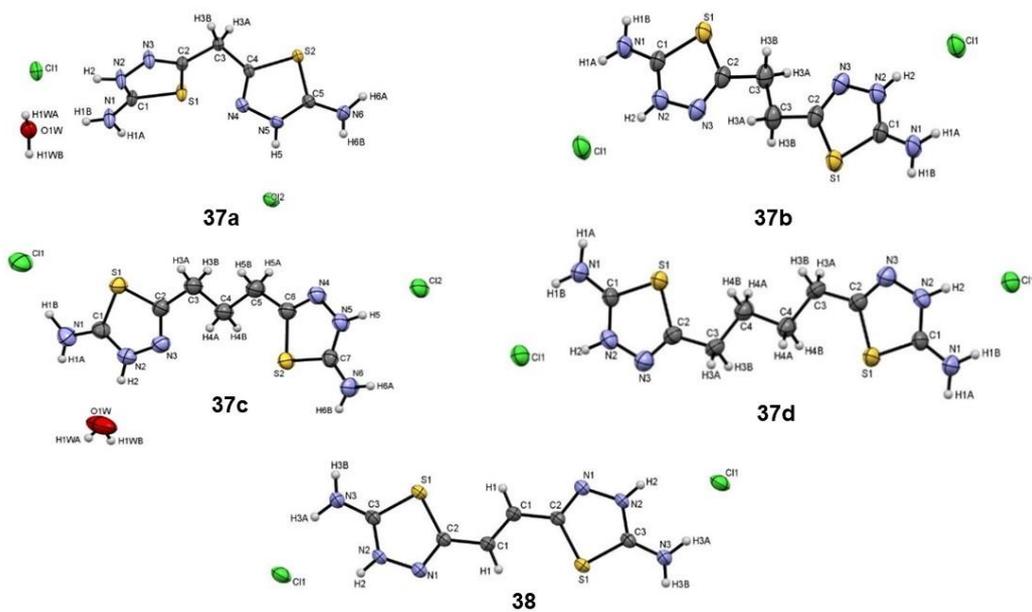


Рис. П1. Структура соединений **37a-d** и **38** [52].
 Fig. P1. Structure of compounds 37a-d and 38 [52].

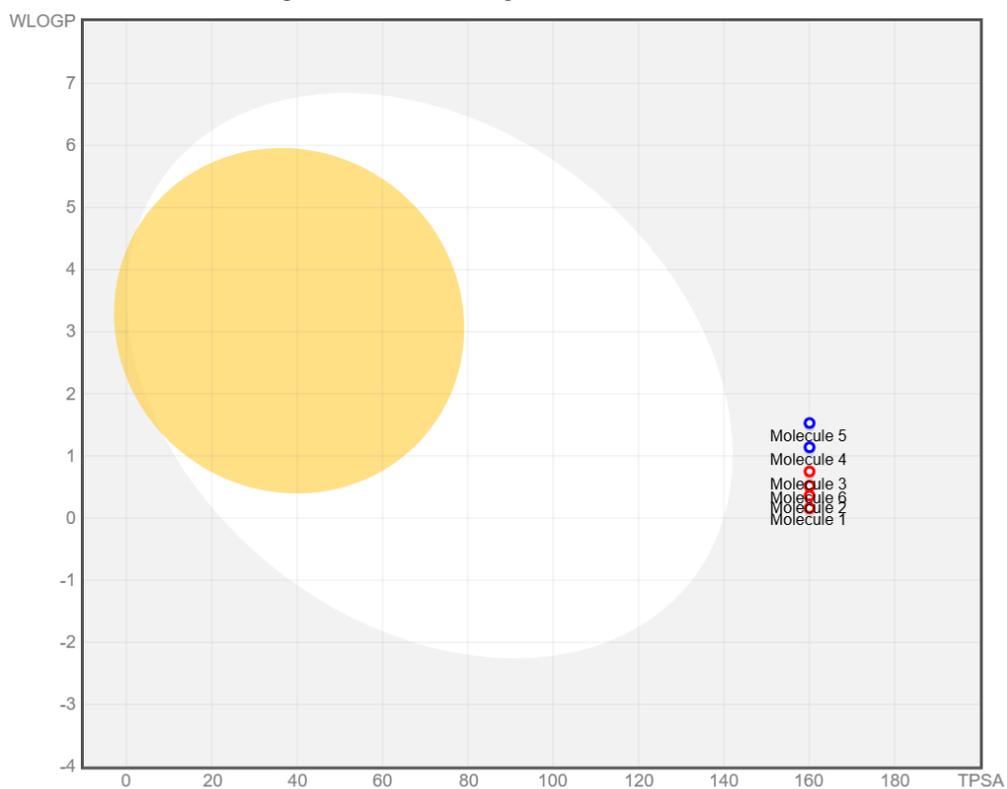


Рис. П2. Модель BOILED-Egg для прогнозирования высокой вероятности всасывания соединений **35a-e**, **36** в желудочно-кишечном тракте (белая область) и проникновения через ГЭБ (желтая область)
 Fig. P2. BOILED-Egg model for predicting high probability of **35a-e**, **36** compounds absorption in the gastrointestinal tract (white area) and penetration through the BBB (yellow area)