

ПРОГНОЗ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТИО(АМИНО)АЛКИЛФЕНОЛОВ

УДК 591.27

© Е. И. Терах¹, А. Е. Просенко²¹ Сибирский университет потребительской кооперации;² Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск**Ключевые слова:**

фенол; тιο(амино)алкилфенол; растворимость в воде; липофильность; токсичность; биологическая активность.

Резюме:

Для 11 2,6-ди-трет-бутилзамещенных тιο(амино)алкилфенолов с использованием компьютерных программ ALOGPS, GUSAR и PASS проведен расчет физико-химических показателей и биологической активности. Показано, что фенолы характеризуются низкой растворимостью в воде, высокой липофильностью, являются слабо- и среднетоксичными веществами (4 и 5 класс опасности), не обладают мутагенным и тератогенным действием. Оценка биологической активности тιο(амино)алкилфенолов показала, что они могут рассматриваться в качестве потенциальных средств для лечения заболеваний, сопровождающихся усилением свободно-радикальных процессов. Полученные результаты прогноза раскрывают широкие медико-биологические возможности тιο(амино)алкилфенолов и могут служить теоретической основой при планировании дальнейших экспериментальных исследований в биологических системах.

Библиографическая ссылка:

Терах Е. И., Просенко А. Е. Прогноз физико-химических свойств и фармакологических эффектов у 2,6-ди-трет-бутилзамещенных тιο(амино)алкилфенолов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т.10, №2. — С. 9–27.

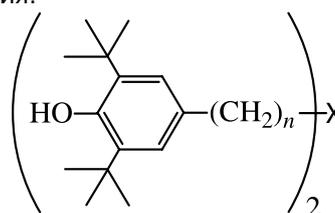
С целью поиска новых лекарственных препаратов в мире ежегодно синтезируется большое количество химических веществ. Для оценки возможности их использования в фармакологической практике проводится скрининг, в ходе которого определяются физико-химические показатели и биологические свойства. Однако при проведении подобных исследований зачастую тестируется лишь небольшое количество требуемых видов биологической активности, не всегда также учитываются побочные токсические эффекты. Важным направлением в поиске и разработке новых лекарственных средств является компьютерное прогнозирование физико-химических свойств и фармакологических эффектов синтезируемых соединений [1–4]. Использование компьютерных программ для тестирования

новых соединений позволяет уменьшить число веществ отбираемых для проведения биологических экспериментов и более целенаправленно провести изучение их свойств.

К числу соединений, представляющих большой интерес в качестве потенциальных лекарственных препаратов, относятся полифункциональные фенольные антиоксиданты — тιο(амино)производные ω-(4-гидроксиарил)алкильного типа. За счет сочетания антирадикальной активности фенольного фрагмента, противоокислительной активности серо(азот)содержащих групп, а также наличия эффекта внутримолекулярного синергизма данные соединения являются эффективными ингибиторами окислительных процессов [5–8].

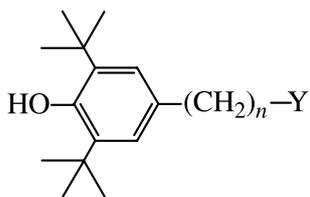
Исследование биологических свойств ряда 2,6-ди-трет-бутилзамещенных тιο(амино)алкилфенолов в системах *in vitro* и *in vivo* показало, что они тормозят процессы перекисного окисления липидов, обладают протекторным, антиатерогенным и противоопухолевым действием, являются перспективными средствами для лечения различных свободнорадикальных патологий [8–14]. Спектр заболеваний, развивающихся на фоне активизации свободнорадикальных процессов, довольно широк [15], поэтому экспериментальное тестирование тιο(амино)алкилфенолов на разные виды биологической активности требует немалых финансовых вложений и затрат времени.

В этой связи, в настоящей работе для 2,6-дигретбутилзамещенных тιο(амино)производных (I)–(X) и известного препарата пробукола — бис-2,2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтио)пропана (XI) проведен прогноз с помощью компьютерных технологий таких физико-химических свойств, имеющих значение для фармакологии, как растворимость в воде и липофильность, а также токсических эффектов, биологической активности и механизмов действия.



$n = 1, X = S$ (I);

$n = 3; X = S$ (II), SS (III), $S(CH_2)_4S$ (IV)



$n = 1$: $Y = N(Me)_2$ (V);
 $n = 3$: $Y = N(Me)_2$ (VI), SH (VII),
 $SC_{18}H_{37}$ (VIII), SBu (IX), SCOMe (X)

МЕТОДИКА ПРОГНОЗА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

Прогноз растворимости в воде и липофильности фенолов (I)–(XI) проводили с помощью программы ALOGPS (<http://www.vcclab.org/lab/alogps/>), которая включает данные по растворимости в воде для 1291 соединений, а по липофильности — для 12908 веществ [4]. Указанная программа позволяет рассчитывать при 25 °С растворимость в воде нейтральных соединений, коэффициент распределения P незаряженных форм субстрата в системе *n*-октанол/вода и его логарифмическую величину $\log P$, которая принимается за основной параметр липофильности химических соединений.

Острую токсичность фенолов (I)–(XI) оценивали с использованием программы GUSAR (<http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>), которая содержит информацию о токсических эффектах ~10000 химических структур [3]. С помощью программного обеспечения GUSAR возможно определение токсичности соединений для крыс с четырьмя типами введения — перорального, внутрибрюшинного, подкожного и в виде ингаляции. Результаты по анализируемым соединениям выдаются программой в виде значений LD_{50} с указанием класса токсичности в соответствии с Руководством ОЭСР [16]. Нами была проведена оценка острой токсичности тиио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) при пероральном способе их введения.

Прогноз биологической активности у фенолов (I)–(XI) осуществляли с помощью программы PASS (<http://pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>), которая содержит более 30000 веществ и включает более 400 фармакологических эффектов и механизмов действия [1–2]. Результаты выводятся программой в виде спектра биологической активности, который представляет собой упорядоченный список названий определенных активностей и соответствующих им вероятностей: P_a — «быть активным», P_i — «быть неактивным». Величина P_a отражает сходство структуры молекулы анализируемого вещества со структурами молекул наиболее типичных «активных» веществ, поэтому корреляция между показателями P_a и количественными харак-

теристиками активности соединения, как правило, не наблюдается.

При поиске базовых структур лекарственных препаратов, обладающих существенной новизной, необходимо отбирать вещества, для которых выполняется условие $0,5 < P_a < 0,7$, а при поиске аналогов лекарственных препаратов интерес представляют вещества с $P_a > 0,7$. Если величина $P_a < 0,5$, то в экспериментах обнаружить желаемый эффект у вещества вряд ли удастся. При оценке фармакологических эффектов у анализируемых фенолов (I)–(XI) отбирали значения $P_a \geq 0,5$ при условии, что $P_a > P_i$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно [17–18], что лекарственные вещества, попадая в живой организм, взаимодействуют с клеточными и межклеточными структурами, содержащими мишени. Этот процесс происходит в водной среде и неводных слоях биомембран, которые образованы полярными и неполярными гидрофобными молекулами. По этой причине при исследовании фармакологических свойств новых соединений весьма важной задачей является оценка их растворимости в воде и липофильности. В таблице 1 представлены результаты расчета для тиио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) растворимости в воде и показателя липофильности $\log P$ с помощью программы ALOGPS.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что анализируемые фенолы (I)–(XI) являются соединениями, имеющими низкую растворимость в воде. Величина растворимости для них изменяется в интервале от 0,12 до $2,33 \times 10^{-6}$ г/л. Невысокая гидрофильность рассматриваемых тиио(амино)-производных, очевидно, обусловлена значительной степенью экранирования фенольного гидроксила объемными *tert*-бутильными *ortho*-заместителями, что создает стерические препятствия для процесса сольватации [19]. Наименьшей водорастворимостью среди анализируемых веществ обладают сульфиды (IV) и (VIII), а наибольшей — амины (V) и (VI), которые содержат в пара-заместителе полярные алкиламинные группы.

Оценка липофильных свойств тиио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) в модельной системе октанол/вода показала, что значения $\log P$ варьирует от 4,81 до 10,32. Это свидетельствует о том, что указанные фенолы относятся к группе липофильных веществ, которые, как известно, могут хорошо проникать через липидные слои клеточных мембран. Несмотря на свою липофильную природу тиио(амино)алкилфенолы могут достаточно эффективно всасываться в желудочно-кишечном тракте. Так, проведенное ранее изучение фармакокинетики сульфида (II) показало [20], что его абсорбция при внутрижелудочном введении крысам в дозе 100 мг/кг составляет не менее 50% и максимальная концентрация в крови дости-

Таблица 1. Растворимость в воде, липофильность и токсичность тио(амино)алкилфенолов по данным компьютерных программ ALOGPS и GUSAR

Фенол	Растворимость в воде		log P	Токсичность	
	г/л	-log S, моль/л		LD ₅₀ , мг/кг	Класс токсичности
I	5,93 · 10 ⁻⁵	6,90	7,87	3872	5
II	1,10 · 10 ⁻⁵	7,68	8,86	3463	5
III	1,44 · 10 ⁻⁵	7,59	9,06	2971	5
IV	8,89 · 10 ⁻⁶	7,84	9,34	4305	5
V	0,12	3,34	4,81	1180	4
VI	0,016	4,26	5,54	1383	4
VII	1,61 · 10 ⁻³	5,24	6,73	1937	4
VIII	2,33 · 10 ⁻⁶	8,36	10,32	5104	5
IX	1,19 · 10 ⁻⁴	6,45	7,50	3568	5
X	9,30 · 10 ⁻⁴	5,54	5,97	2653	5
XI	4,20 · 10 ⁻⁵	7,09	8,92	3586	5

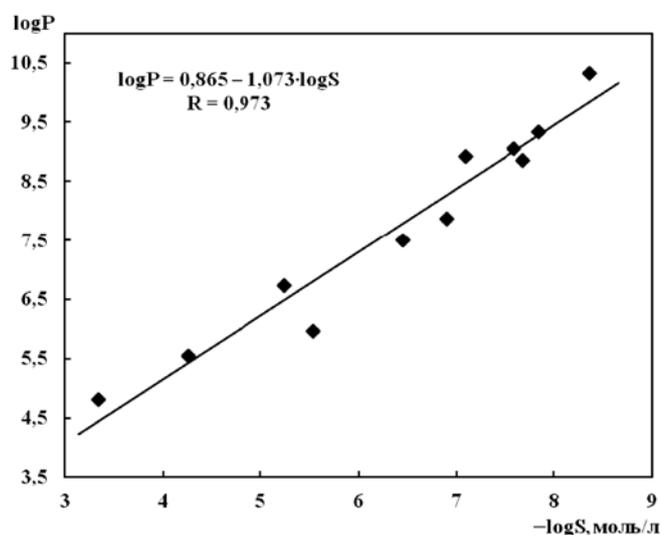


Рис. 1. Зависимость липофильных свойств тио(амино)алкилфенолов (I–XI) от их растворимости в воде

гает через ~6 ч. Сульфид (II) поступает в ткани сердца и мозга, но накапливается преимущественно в печени, которая является органом метаболической элиминации.

Обычно между липофильными и гидрофильными свойствами молекул существует взаимосвязь, которая проявляется в повышении липофильности при снижении их водорастворимости [17–18]. В рассматриваемом ряду тио(амино)алкилфенолов (I–XI) параметры log P и log S удовлетворительно коррелируют между собой (рис. 1). Сульфиды (IV) и (VIII), обладающие наименьшей растворимостью в воде, имеют наиболее высокие показатели log P, а более гидрофильные амины (V) и (VI), напротив, характеризуются наименьшими значениями log P.

При оценке возможности использования химических соединений в фармакологической практике обязательно необходимо учитывать их острую токсичность, а также такие нежелательные побочные эффекты, как мутагенность и тератогенность.

В таблице 1 приведены результаты расчета для тио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) значений LD₅₀ и определения класса токсичности, полученные на основе программы GUSAR. Прогноз возможных мутагенных и тератогенных эффектов у названных веществ был проведен с помощью программы PASS.

В соответствии с полученными результатами тиопроизводные (I)–(IV), (VIII)–(XI) относятся к слаботоксичным соединениям (5 класс опасности), значения LD₅₀ лежат в интервале от 2653 до 5104 мг/кг. Аминопроизводные (V)–(VI) и тиол (VII) по расчетным данным являются среднетоксичными веществами (4 класс опасности), значения LD₅₀ составляют 1180–1937 мг/кг. Это хорошо согласуется с литературными данными о том, что синтетические производные пространственно затрудненных фенолов, в том числе сульфид (II), относятся к веществам с низкой токсичностью [11, 14].

Небольшую токсичность пространственно затрудненных фенолов связывают с их низкой гидрофильностью и выраженными липофильными свойствами. При этом важным фактором, влияющим на токсичность веществ, является их растворимость в воде, так как от водорастворимости зависит резорбция во внутренние водные среды организма. Подтверждением этого является наблюдаемая взаимосвязь между растворимостью в воде тио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) и их токсичностью (рис. 2). В ряду рассматриваемых фенолов с уменьшением водорастворимости происходит снижение токсичности. Так, наибольшие показатели LD₅₀ имеют наименее растворимые сульфиды (IV) и (VIII), а наименьшие — амины (V) и (VI), которые лучше всего растворимы в воде.

Оценка мутагенных и тератогенных эффектов у тио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) показала, что все анализируемые вещества не способны вызывать мутационные наследственные изменения, а фенолы (I)–(V), (VIII)–(XI) — нарушать эмбриональное раз-

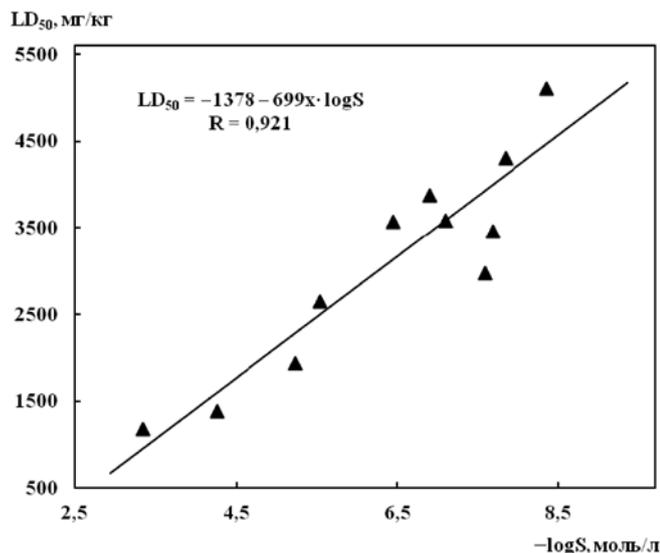


Рис. 2. Зависимость токсичности тио(амино)алкилфенолов (I–XI) от их растворимости в воде

витие. У амина (V) и тиола (VI) показатели Pa/Pi для тератогенного эффекта составляют 0,283/0,198 и 0,263/0,211, соответственно, то есть вероятность экспериментального обнаружения тератогенного действия у данных фенолов крайне низка. Полученный результат согласуется с ранее проведенными исследованиями сульфида (II), в ходе которых было показано, что он не обладает повреждающим действием на ДНК и не вызывает отклонений в основных эмбриологических показателях [11, 14].

В результате проведенного прогноза биологической активности тио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) с помощью программы PASS установлено, что данные соединения обладают широким спектром фармакологических эффектов (табл. 2–3). Все фенолы проявляют восстановительные свойства и антиоксидантную активность, могут ингибировать процессы перекисного окисления липидов и выступать в качестве «ловушек» свободных радикалов. Это позволяет рассматривать данные соединения как по-

тенциальные средства для терапии окислительного стресса.

По данным прогноза, фенолы (I)–(XI) обладают противовоспалительным и антиканцерогенным действием, проявляют противовирусную активность и протекторные свойства, могут быть эффективными при лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний нервной системы и почек, аутоиммунных расстройств. Они могут оказывать антиаллергическое и антиастматическое действие, усиливать антибактериальную терапию, использоваться для лечения алопеции и себореи, а также опиоидной зависимости.

В целом полученные результаты прогноза биологической активности и токсичности 2,6-ди-трет-бутилзамещенных тио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) с помощью компьютерных программ коррелируют с известными литературными данными [8–14] и раскрывают широкие медико-биологические возможности указанных соединений. Данные прогноза физико-химических свойств, токсичности и биологической активности могут служить важной теоретической основой для дальнейшего рационального планирования экспериментальных исследований тио(амино)алкилфенолов (I)–(XI) в биологических системах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филимонов Д. А., Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. журн. — 2006. — № 2 (L). — С. 66–75.
2. Поройков В. В., Филимонов Д. А., Глоризова Т. А. и др. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика // Вестник Во-ГиС. — 2009. — № 1 (13). — С. 137–143.
3. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // Mol. Inf. — 2011. — Vol. 30. — P. 241–250.
4. Tetko I. V., Gasteiger J., Todeschini R. et al. Virtual computational chemistry laboratory-design and descrip-

Таблица 2. Биологическая активность и механизмы действия сульфида (II) по данным компьютерной программы PASS

Pa	Pi	Активность/механизм	Pa	Pi	Активность/механизм
0,692	0,005	Антиоксидант*	0,633	0,019	Радиопротектор*
0,806	0,004	Восстановитель*	0,592	0,041	Хемопротектор*
0,772	0,004	«Ловушки» свободных радикалов*	0,652	0,011	Антиаллергический
0,747	0,004	Ингибитор перекисного окисления липидов*	0,713	0,008	Антиастматический
0,925	0,005	Протектор слизистых оболочек*	0,777	0,062	Антисеборейный
0,815	0,013	Лечение ишемии миокарда*	0,546	0,038	Лечение болезни Альцгеймера
0,640	0,018	Лечение атеросклероза*	0,565	0,118	Лечение опиоидной зависимости
0,715	0,010	Противовоспалительный	0,519	0,053	Лечение аутоиммунных расстройств
0,625	0,056	Лечение алопеции			
0,603	0,018	Антиканцерогенный*	0,575	0,087	Усилитель антибактериальной активности
0,647	0,037	Антинефретик			
0,730	0,042	Лечение бокового амиотрофического склероза	0,616	0,106	Противовирусный (арбовирусный)

* — эффект обнаружен экспериментально [8–14]

Таблица 3. Биологическая активность и механизмы действия тиио (амино)алкилфенолов по данным компьютерной программы PASS

Соединения	Активность/механизм	P _a
I–XI	Антиоксидант	,640–0,966
	Восстановитель	0,719–0,956
	«Ловушки» свободных радикалов	0,705–0,821
	Ингибитор перекисного окисления липидов	0,698–0,793
	Протектор слизистых оболочек	0,831–0,960
	Лечение ишемии миокарда	0,706–0,835
	Лечение атеросклероза	0,510–0,954
	Противовоспалительный	0,602–0,745
	Лечение алопеции	0,509–0,715
	Антисканцерогенный	0,499–0,678
	Антинефретик	0,589–0,734
Лечение бокового амиотрофического склероза	0,604–0,736	
I–X	Радиопротектор	0,570–0,851
	Хемопротектор	0,547–0,717
I–IV, VIII–IX	Антиаллергический	0,527–0,652
	Антиастматический	0,570–0,713
I–V, VII–XI	Антисеборейный	0,510–0,901
I–VI, VIII–IX, XI	Лечение болезни Альцгеймера	0,507–0,698
II–IV, VI–VII	Лечение опиоидной зависимости	0,516–0,565
II, IV, VII–IX	Лечение аутоиммунных расстройств	0,519–0,659
I–VI	Усилитель антибактериальной активности	0,547–0,686
II, IV, VI, VIII–IX	Противовирусный (арбовирусный)	0,557–0,624

- tion // J. Comput. Aid. Mol. Des. — 2005. — Vol. 19. — P. 453–463.
5. Просенко А. Е., Терах Е. И., Горох Е. А. и др. Синтез и исследование анти-окислительных бис-[ω-3,5-диалкил-4-гидроксифенил]алкил]сульфидов // Журн. прикл. химии. — 2003. — № 2 (76). — С. 256–260.
 6. Просенко А. Е., Марков А. Ф., Хомченко А. С. и др. Синтез и антиокислительная активность алкил-3-(4-гидроксиарил)пропилсульфидов // Нефтехимия. — 2006. — № 6 (46). — С. 471–475.
 7. Дюбченко О. И., Никулина В. В., Терах Е. И. и др. Синтез и ингибирующая активность гидроксипропилалкиламинонов // Изв. АН. Сер. Хим. — 2007. — № 6. — С. 1107–1112.
 8. Терах Е. И. Исследование закономерностей взаимосвязи структуры и ингибирующей активности в рядах серосодержащих алкилфенолов. Дис... канд. хим. наук. — Новосибирск: НГПУ, 2004.
 9. Zueva E. P., Razina T. G., Terakh E. I., Prosenko A. E. The effects of combination of thiophan and cisplatin on the development of experimental tumors // International conference «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health. Book of Abstracts. — Smolensk, 2003. — P. 105.
 10. Schwarz Y. Sh., Dubchenko O. I., Dushkin M. I. et al. An impact of a sulphur-, nitrogen-containing shielded phenols upon the development of experimental hepatitis // International conference «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health. Book of Abstracts. — Smolensk, 2003. — P. 79.
 11. Просенко А. Е., Терах Е. И., Кандалинцева Н. В. и др. Серосодержащий фенольный антиоксидант тиофан как перспективный лекарственный препарат // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты: Материалы Всероссийской конференции. — Новосибирск: Сибвузиздат, 2004. — С. 391–392.
 12. Плотников М. Б., Маслов М. Ю., Чернышова Г. А. и др. Гемореологическое и антитромбоцитарное средство — Пат. РФ № 2242221 (2004).
 13. Макеев А. А., Сахаров А. В., Просенко А. Е. и др. Влияние окислительного стресса на структурно-функциональную организацию кишечника свиней // Вестник КрасГУ. — 2009. — № 7. — С. 120–123.
 14. Фенольные биоантиоксиданты / Н. К. Зенков, Н. В. Кандалинцева, В. З. Ланкин и др. — Новосибирск: СО РАМН, 2003.
 15. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006.
 16. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Guideline 423. Acute Oral Toxicity — Acute Toxic Class Method, OECD, Paris, 2001.
 17. Орлов В. Д., Липсон В. В., Иванов В. В. Медицинская химия. — Харьков: Фолио, 2005.
 18. Куценко С. А. Основы токсикологии. — СПб: Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2002.
 19. Ершов В. В., Никифоров Г. А., Володькин А. А. Пространственно затрудненные фенолы. — М.: Химия, 1972.
 20. Чернышева Г. А., Гурто Р. В., Хазанов В. А. и др. Фармакокинетика тиофана при внутривенном введении // Хим.-фарм. журн. — 2010. — № 4 (44). — С. 7–10.

PROGNOSIS OF PHYSICO-CHEMICAL FEATURES AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF 2,6-DI-TERT-BUTYLREPLACED THIO(AMINO)ALKYLPHENOLS

Terakh E. I., Prosenko A. E.

◆ **Summary:** The calculation of physicochemical parameters and biological activities has been conducted for 11 2,6-di-*tert*-butylreplaced thio(амино)alkylphenols by means of computer programs ALOGPS, GUSAR and PASS. It is shown that phenols are characterized by their lower water solubility, higher lipophilicity, they are weak and middle toxic substances (4th and 5th danger class), they possess

neither mutagenic nor teratogenic effect. The thio(amino)alkylphenols biological activity estimation indicated that they can be considered as potential means for treatment of free radical pathologies. The gained results of the prognosis open wide medical and biological potentials of thio(amino)alkylphenols and may serve as a theoretical base for planning further experimental re-searches in biological systems.

◆ **Key words:** phenol; thio(amino)alkylphenol; water solubility; lipophilicity; toxicity; biological activity.

◆ Информация об авторах

Терах Елена Игоревна — кандидат химических наук, доцент кафедры переработки с/х продукции и управления качеством. Сибирский университет потребительской кооперации. 630005, г. Новосибирск, ул. Фрунзе 53, кв. 85. E-mail: tei-nsk@ngs.ru

Просенко Александр Евгеньевич — доктор химических наук, заведующий и профессор кафедры химии. Новосибирский государственный педагогический университет. 630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28.

Terakh Elena Igorevna — PhD, associate professor. Siberian University of Consumer's Cooperation. 630005, Novosibirsk, Frunze st., 53/85. E-mail: tei-nsk@ngs.ru

Prosenko Alexandr Evgen'evich — doctor of chemistry science. Novosibirsk state pedagogic university. 630126, Novosibirsk, Vilyuyskaya st., 28.