

УДК 574.917:615.281

**ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ, КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ
И РЕЗУЛЬТАТЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА
ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-ПИПЕРИДОНОВ****Сарымзакова Р.К., Ибрагимова А.А., Сарымзакова Б.К.,
Хаперская Л.С., Медетбекова Ж.М.***Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына, Бишкек, e-mail: Sarimzakova@mail.ru*

В настоящее время при лечении многих заболеваний часто применяют лекарственные средства, содержащие в своем составе пиперидиновый цикл. Такого рода гетероциклические соединения широко распространены в природе, они содержатся во многих антибактериальных препаратах в качестве биологически активного компонента. Многие производные пиперидин-4-она используются в сельском хозяйстве и в медицине. Быстрорастущий перечень лекарств, обладающих анальгезирующей активностью, включает в себя разнообразные органические и неорганические соединения, клинические испытания которых ограничиваются из-за высокой токсичности и невысокой растворимости. Поиск и создание новых анальгетических средств и их антагонистов приводит к проведению интенсивных исследований в этой области. Работа посвящена синтезу новых соединений пиперидинового ряда: оксимы, фенилгидразоны, гидразоны, семикарбазоны и тиосемикарбазоны. Установлены их физико-химические характеристики. При определении состава и структуры новых соединений были использованы методы: элементного анализа, ИК-спектроскопии, тонкослойной хроматографии. Почти любое химическое соединение или композиция соединений обладает тем или иным видом биологической активности. Это обстоятельство обуславливает огромное разнообразие физико-химических компонентов живой материи, способных вступать во взаимодействие с самыми различными по своим свойствам и структуре веществами. Накопленные знания позволяют наиболее точно предсказать все более широкий спектр биологической активности по химической структуре вещества. Компьютерная система PASS позволяет на основании структуры соединения количественно оценить вероятность наличия у него различных видов биологической активности. Расчет компьютерного прогноза показывает, что вероятность противоопухолевой активности выражена у всех синтезированных соединений, но наиболее высока у 2,6-ди-(*p*-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она.

Ключевые слова: 2,6-ди-(*p*-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропил-пиперидин-4-он, оксим, гидразон, фенилгидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон, гетероциклы, синтез, компьютерный прогноз, биологический скрининг

**TARGETED SYNTHESIS, COMPUTER PREDICTION AND RESULTS
OF BIOLOGICAL SCREENING OF GAMMA-PIPERIDONE DERIVATIVES****Sarymzakova R.K., Ibragimova A.A., Sarymzakova B.K.,
Khaperskaya L.S., Medetbekova Zh.M.***Kyrgyz National University named after J. Balasagyn, Bishkek, e-mail: Sarimzakova@mail.ru*

At the present time in treatment of numerous diseases drugs containing the piperidine cycle are frequently used. This kind of heterocyclic compounds are widely spread in nature, they are found in many antibacterial drugs, analgesics as a biologically active components. Many piperidine-4-one derivatives are used in agriculture and medicine. The rapidly growing list of drugs with analgesic activity includes a variety of organic and inorganic compounds, clinical trials of which are limited due to high toxicity and low solubility. The search and design of new analgesics and their antagonists leads to intensification research in this area. The article is devoted to the synthesis of new compounds of the piperidine derivatives: oximes, phenylhydrazones, hydrazones, semicarbazones and thiosemicarbazones. Their physicochemical characteristics have been determined by the following methods: elemental analysis, IR spectroscopy, thin-layer chromatography. Almost any chemical compound or composition of compounds has some kind of biological activity. This circumstance determines a huge variety of physicochemical components of living matter, capable of interacting with substances that are very different in their properties and structure. The accumulated knowledge makes it possible to most accurately predict an ever wider spectrum of biological activity based on the chemical structure of a substance. The PASS system allows, based on the structure of a compound, to quantify probability of the presence of various types of biological activity in it. According to the PASS program calculations, the probability of antitumor activity is expressed in all synthesized compounds, but the highest in 2,6-di-(*p*-N, N-dimethylaminophenyl)-3-isopropylpiperidin-4-one.

Keywords: 2,6-di-(*p*-N, Ndimethylaminophenyl)-3-isopropyl-piperidin-4-one, oxime, hydrazone, phenyl hydrazone, semicarbazone, thiosemicarbazone, heterocycles, synthesis, computer prediction, biological screening

Гетероциклические соединения широко распространены в природе. Они являются структурной основой витаминов, алкалоидов, входят в состав природных пигментов. Особое значение приобретают гетероциклические соединения с пяти- и шестичленными циклами, содержащими в своей струк-

туре атомы азота. Пиперидиновый цикл входит в качестве структурного элемента в природные и синтетические физиологически активные соединения [1–3]. Было установлено, что наиболее интересными являются производные оксосоединения пиперидина гамма-пиперидоны, которые

приобрели большое значение для синтеза многих анальгетиков [4, 5]. К соединениям пиперидинового ряда относится промедол, который обладает сильнейшими анальгетическими свойствами. Также к соединениям пиперидинового ряда относятся многие соединения, обладающие нейролептическими свойствами, проявляющие успокаивающее действие с уменьшением реакции на внешнее возбуждение. Наиболее распространенным нейролептиком является галоперидол, он обладает антипсихотической активностью, подавляет бред и галлюцинации, оказывает лечебный эффект при шизофренических психозах, депрессиях и других тяжелых психических заболеваниях.

Цель исследования – синтез новых гетероциклических производных пиперидинового ряда и изучение реакций нуклеофильного присоединения по карбонильной группе; прогнозирования биологической активности и их сравнительный анализ.

И всё же, несмотря на всестороннее исследование соединений пиридинового ряда, оксимированные производные пиперидиновых кетонов практически малоизучены. Обзор литературы по синтезу гетероциклических оксимов показал [5, 6], что оксими алифатических, ароматических и тетрациклических кетонов проявляют антибактериальную, противовоспалительную, анальгетическую, противогрибковую [7, 8], гербицидную и ростовую активность [9, 10].

В связи с этим интересно было синтезировать 2,6-ди-(*p*-*N,N* диметиламинофенил)-3-изопропил-пиперидин-4-он (I) и на его основе оксим, гидразон, семикарбазон, фенилгидразон, тиосемикарбазон; подобрать оптимальные условия синтеза, выделить и идентифицировать синтезированные соединения, провести биологический скрининг.

Материалы и методы исследования

Были разработаны методы синтеза физиологически активных соединений: синтез 2,6-ди-(*p*-*N,N*диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она и его производные: оксим, гидразон, фенилгидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон.

ИК-спектры синтезированных соединений были получены на спектрофотометре ИКС-29, Specord M-80 с программой «SoftSpectra». Температура плавления измерялась на микронагревательном столике «Ваеtuis». Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на незакрепленном слое окиси алюминия. Пятна проявляли парами йода во влажной камере [5, 6].

Доэкспериментальный прогноз биологической активности проводили с использованием компьютерной системы PASS [11].

Синтез 2,6-ди-(*p*-*N,N*-диметиламинофенил)-3-изопропил-пиперидин-4-она

Реакцию совместной конденсации проводили в круглодонной трехгорлой колбе объемом 500 мл, снабженной термометром, мешалкой и обратным холодильником. В колбу помещают 42 мл 4-метилпентанона-2 (плотность = 0,8032 г/см³), 100 г пара – *N,N*-диметиламинобензальдегида, 50 г ацетата аммония в 200 мл этилового спирта. Смесь нагревают при температуре 40–45 °С в течение 36 ч, периодически перемешивая. По окончании реакции реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации, предварительно отделив нижний слой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают под вакуумом на воронке Бюхнера, промывают изопропиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона [6]. Выход: 75 г (58%) кристаллического вещества желтого цвета 2,6-ди-(*p*-*N,N*-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-он. $T_{пл.} = 28–30\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0,60$ в системе гексан: диоксан (20:1). ИК – спектр, см⁻¹: 1673,9 (C=O), 3385,9 (N-H), 1364,3 ($\nu(C_3H_7)$). Вычислено, %: N = 11,08. Найдено, %: N = 10,80.

Синтез оксима 2,6-ди-(*p*-*N,N*-диметиламинофенил)-3-изопропил-пиперидин-4-она

В трехгорлой круглодонной колбе, снабженной термометром, мешалкой и обратным холодильником, в 10 мл абсолютизированного этилового спирта растворяют 0,38 г 2,6-ди-(*p*-*N,N*-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,07 г солянокислого гидроксиламина (в отношении 1:1). Реакционную смесь кипятят в течение 8 ч, периодически перемешивая. Ход реакции и индивидуальность вещества контролируют методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое окиси алюминия в системе гексан : диоксан (20:1). По окончании реакции реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на трое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона [6]. Выход 0,3 г (84%) белого цвета кристаллического оксима 2,6-ди-(*p*-*N,N*-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она. $T_{пл.} = 80–82\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0,48$ в системе гексан: диоксан (20:1). ИК-спектр, см⁻¹: 3242,0 (N-OH), 3390,0 (N-H), 1620,1 (C=N).

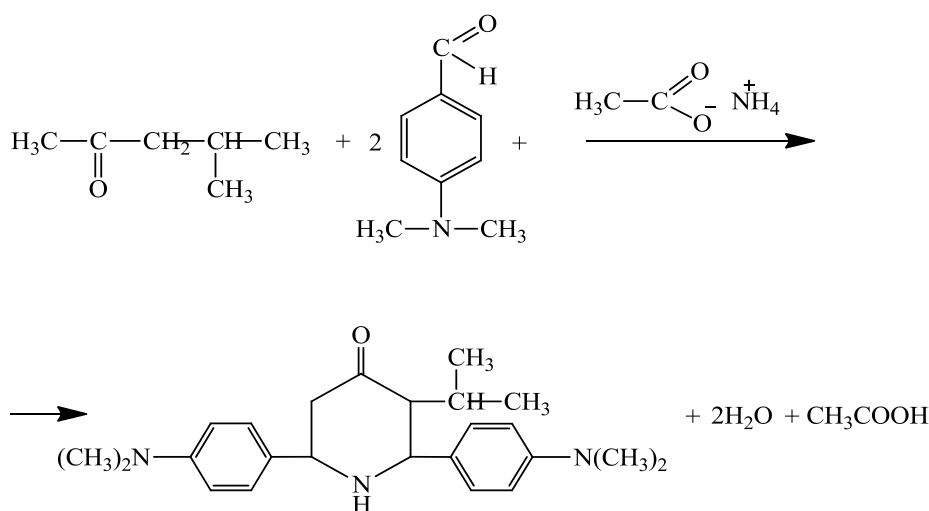
При получении других производных исходного кетона: гидразона, фенилгидразона, семикарбазона и тиосемикарбазона – использовались аналогичные методики и схемы синтеза как для получения оксима.

Результаты исследования и их обсуждение

Литературные данные показывают, что пиперидоны, имеющие ароматические заместители в C₂ и C₆ положениях, обладают биологической активностью. В частности, оксимы и тиосемикарбазоны 2,6-диарилпиперидин-

4-онов проявляют анальгезирующую, местную анестезирующую и противогрибковую активность [7, с. 4]. Например, в статье [8, с. 145] указывается, что хлоренилфенилметилэфир оксима 1,3,5 триметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она проявляет антибактериальную активность против *Bacillus subtilis*. Следует отметить, что его активность оказалась выше известного применяемого на практике лекарства стрептомицин.

Схема получения исходного кетона 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она представлена ниже.



Для доказательства структуры полученного соединения был снят ИК-спектр поглощения. В области 1673,9 см⁻¹ наблюдаются характеристические полосы поглощения для колебаний связи (C=O), в области 3385,9 см⁻¹ характерные для (N-H) связи и в области 1364,3 см⁻¹ характерные для колебаний i(C₃H₇) изопропильного радикала.

Реакция получения оксима проводилась в среде абсолютного этилового спирта при температуре его кипения. Ход синтеза и чистота выделенного оксима контролировались методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое оксида алюминия в системе гексан – диоксан (20:1), для оксима 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она, R_f = 0,48.

На ИК-спектре оксима наблюдаются полосы поглощения в области 3390,0 см⁻¹ характерные для колебаний (N-H) связи, в области 1350,0 см⁻¹ характерные для колебаний i(C₃H₇) связи, в области 1620,1 см⁻¹ характерные для (C=N) связи и в области 3242,0 см⁻¹ характерные для колебаний (N-OH) связи. Появление характеристических полос поглощения некото-

рых функциональных групп (N-OH, N – N, C = S) однозначно свидетельствует о прохождении реакции по карбонильной группе исходного кетона.

Были синтезированы производные исходного кетона: оксим, гидразон, фенилгидразон, семикарбазон и тиосемикарбазон. Некоторые физико-химические характеристики 2,6-ди-(п-N,N-диметиламино-фенил)-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных приведены в табл. 1.

В настоящее время поиск новых лекарственных средств преимущественно основан на скрининге *in vitro* огромных массивов химических веществ по отношению к сравнительно небольшому числу желаемых видов биологической активности. Свойства выявленных таким путем основных структурных фрагментов в последующем формируются путем синтеза и исследования их аналогов. При этом многие виды биологической активности, присущие изучаемым веществам, остаются неизученными в связи с ограниченными возможностями для их экспериментального тестирования, что требует тщательного отбора потенциально перспективных соединений.

Таблица 1

Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ

	Название соединения	Т пл, °С	Rf	Выход, %	N% (выгч./найд)	Характеристические частоты ИК-спектров поглощения (см ⁻¹)			
						C=O	HO-N	N-N	C=S
1. 2. 1 3. 1	2,6-ди-(п-N,Nдиметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-он	28–30	0,60	58,0	11,08/ 10,80	1 11673,9	–	–	–
4. 5. 2	Оксим 2,6-ди-(п-N,Nдиметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	80–82	0,48	84,0	–/–	–	3242,0	–	–
6. 7. 3	Гидразон 2,6-ди-(п-N,Nдиметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	95–96	0,42	48,0	–/–	–	–	1560,8	–
8. 9. 4	Фенилгидразон 2,6-ди-(п-N,Nдиметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	90,0	0,55	74,0	–/–	–	–	1557,2	–
	Семикарбозон 2,6-ди-(п-N,Nдиметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	68,0	0,26	43,0	–/–			1554,9	
	Тиосемикарбозон 2,6-ди-(п-N,Nдиметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	74,0	0,38	39,0	–/–			1558,1	1368,3

При этом значительная часть новых соединений выходит из поля зрения фармакологов и попадает в разряд неперспективных для медицины и ветеринарии. Как правило, к ним затем и не возвращаются. Поэтому актуальным представляется поиск путей целенаправленной химической модификации молекулярной структуры известных лекарственных препаратов и новых физиологически активных соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами. Несмотря на то, что производные гамма-пиперидинов хорошо изучены, остается много вопросов, связанных с их структурными особенностями и физико-химическими характеристиками, которые могут играть существенную роль в их активности. Структурные особенности молекул можно оценить с помощью расчетных методов. Такой отбор может быть осуществлен на основе компьютерного прогноза биологической активности химических соединений. В последнее время и физико-химические свойства становятся возможным оценить непосредственно из структурной формулы соединения с помощью так называемых дескрипторов. Сравнение структурных и физико-химических параметров синтезированных веществ, полученных из расчетов, может помочь оценить вклад той или иной физико-химической характеристики в про-

являемую активность и глубже понять механизм действия препарата.

Компьютерная система PASS [11] позволяет на основании структуры соединения количественно оценить вероятность наличия у него активности (Pa) и неактивности (Pi) различных видов биологической активности. С помощью данной программы мы оценили активность соединений известных как производные 2,6-ди-(п-N,N-диметиламино-фенил)-3-изопропилпиперидин-4-она: оксим, гидразон, фенилгидразон, семикарбозон и тиосемикарбозон.

Для указанных соединений с помощью программы PASS оценены разные виды биологической активности (табл. 2). В табл. 2 приведен перечень синтезированных производных исходного кетона, представляющих интерес для здравоохранения как новые биологически активные соединения. Как можно видеть, программа PASS показывает замечательную прогностическую способность. С изменением радикалов при атоме азота гетероциклического соединения, такие виды активности, как антивирусная, антимикобактериальная, антигельминтная, антитуберкулезная, увеличиваются при общем снижении токсичности. Средняя точность прогноза составляет около 94% [11]. Химическая структура пред-

ставлена в PASS в виде оригинальных MNA дескрипторов (Mulilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескрипторы имеют универсальный характер и с достаточно хорошей точностью описывают разнообразные зависимости «химическая структура – реакционная способность – биологические свойства».

В работе был выполнен расчет компьютерного прогноза биологической активности 2,6-ди-(*p*-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-он и пяти синтезированных на его основе веществ с помощью программы PASS, согласно выше описанной методике.

При поиске базовых структур лекарственных веществ, обладающих существенной новизной, из массива исследуемых веществ следует отбирать те, для которых выполняется условие $0,5 < P_a < 0,7$. В этом случае при подтверждении прогноза экспериментально высока вероятность новизны анализируемой структуры [11]. В настоящей работе нами была проведена оценка биологического скрининга исходного кетона и его производных с использованием компьютерной системы PASS.

При анализе результатов было установлено, что у всех синтезированных нами со-

единений с высокой степенью вероятности ($P_a = 0,485-0,713$) выражена противоопухолевая активность. По данным прогноза ($P_a = 0,703-0,299$) они обладают противоэкземной активностью и ноотропным действием ($P_a = 0,693-0,316$), могут быть эффективными при плохой свертываемости крови, кислородном голодании организма, кровообращении и при лечении лейкемии.

Для оксима 2,6-ди-(*p*-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропил-пиперидин-4-она $P_a > 0,605$ была спрогнозирована антицеребральная активность, показана возможность использования для лечения детского церебрального паралича (ДЦП). Для семикарбазона 2,6-ди-(*p*-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она $P_a > 0,66$ была спрогнозирована вазопротекторная активность. Показана возможность использования для лечения геморроя и варикоза. Также для тиосемикарбазона 2,6-ди-(*p*-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она $P_a > 0,578$ была спрогнозирована противовирусная активность, установлена возможность использования его для лечения гриппа. Данные расчета компьютерного прогнозирования биологической активности приведены в табл. 2.

Таблица 2

Расчет компьютерного прогноза биологической активности синтезированных соединений в процентах

№	Название соединения	Противоэкземная	Рак печени (СУР2Н)	Лечение феномена Рейно	Ноотропная	Противовирусная (грипп А)	Аналгетическая	Дерматологическая	Вазопротекторная
1	2,6-ди-(<i>p</i> -N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-он	70,3	71,3	31,9	69,3	25,9	53,2	40,8	51,1
2	Оксим 2,6-ди-(<i>p</i> -N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	32,5	60,9	29,1	31,6	0	30,6	19,3	0
3	Гидразон 2,6-ди-(<i>p</i> -N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	29,9	60,7	29,3	0	0	36,1	0	26,4
4	Фенилгидразон 2,6-ди-(<i>p</i> -N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	0	60,5	28,9	0	0	34,0	0	27,2
5	Семикарбазон 2,6-ди-(<i>p</i> -N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	00 0	51,0	28,9	0	20,8	0	0	66,0
6	Тиосемикарбазон 2,6-ди-(<i>p</i> -N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	0	48,5	24,9	34,3	57,8	0	0	26,2

Заклучение

1. Были разработаны методы синтеза физиологически активных соединений: синтез 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она и производные на его основе: оксим, гидразон, фенилгидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон. Определены некоторые физико-химические характеристики синтезированных соединений.

2. Индивидуальность и структура синтезированных веществ подтверждены элементарным анализом, методом ИК-спектроскопии, методом ТСХ.

3. По программе PASS вероятность противоопухолевой активности выражена у почти у всех синтезированных соединений, но наиболее высока у 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она. У семикарбазона наиболее высока вероятность вазопротекторной активности.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание 16. М.: ООО РИА «Новая волна», 2020. 1236 с.
2. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Щендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Мир, 2013. 153 с.
3. Наметкин С.С. Гетероциклические соединения. М.: Наука, 1981. С. 511–513.
4. Ajay Kumar K. Piperidone analogs: synthesize and their diverse biological applications / Pavithra G., Renuka N., Vasanth Kumar G. International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS). 2012. V. 2(6). P. 145–154.
5. Хаперская Л.С., Медетбекова Ж.М., Ибрагимова А.А., Сарымзакова Р.К. N-замещенные гамма-пиперидоны. Патент КР. № 2066 от 31 мая 2018 г. Заявка № 20170127.1 от 17.11.2017. Патентообладатель: КНУ им. Ж. Баласагына.
6. Хаперская Л.С., Медетбекова Ж.М., Сарымзакова Р.К. Синтез новых биологически активных соединений на основе N-замещенных гамма-пиперидонов // Успехи современного естествознания. 2016. № 9. С. 38–42.
7. Ахметова Г.С. Синтез и фармакологические свойства 1-(2-фенилэтил)-1-(3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидинов и их бензойных эфиров // Абай атындагы КазУПУ дын Хабаршысы, «Жаратылыстану – география гылымдары». 2011. № 3 сериясы (25). С. 3–5.
8. Ахметова Г.С. Синтез и фармакологическая активность некоторых сложных эфиров кетоксима N-замещенного пиперидин-4-она // Известия Томского политехнического университета. 2010. Т. 317. № 3. С. 144–147.
9. Geng Q., Zhang H., Cao W., Chen Y. A facile synthesis of N-aryl substituted piperidones. Chinese Journal of Chemistry. 2011; 27(10): P. 995.
10. Бортникова К.А., Асылханов Ж.С., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б. Синтез и стереохимия оксимов 2,6-бис(диметоксифенил)-3-пропилпиперидин-4-онов // Вестник Национальной академии Республики Казахстан. 2011. № 2. С. 16–18.
11. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Porroikov V.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. Chem. Heterocycl. 2014. Vol. 50 (3). P. 444–457.