

АЛЬМУХАМЕТОВА ФЛЮРА САНИЯХМЕТОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН И ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ АМИДО- И ИМИНОСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа 2002

Работа выполнена в Уфимском государственном нефтяном техническом университете и Научно-исследовательском технологическом институте гербицидов и регуляторов роста растений Академии Наук Республики Башкортостан

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Тюрина Лидия Аркадьевна.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Мазитова Алия Карамовна;
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Киреева Маргарита Сергеевна.

Ведущее предприятие Башкирский государственный университет.

Защита состоится «27» декабря 2002 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при Уфимском государственном нефтяном техническом университете по адресу: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УГНТУ.

Автореферат разослан « 27 » ноября 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Ыркин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Разнообразные амидо- и иминосодержащие гетероциклические соединения находят применение в качестве пестицидов, лекарственных средств и других биологически активных соединений. Это позволяет рассматривать их как один из возможных перспективных классов соединений для расширения ассортимента средств химической защиты растений. Знание зависимостей, связывающих строение и их биологическое действие, позволяет предсказывать свойства химических соединений и проводить генерацию и дизайн структур с заданным комплексом характеристик (например, активность и токсикологические свойства). В результате существенным образом снижаются затраты на стадии поиска новых соединений. Поэтому исследования, проводимые в этом направлении, безусловно актуальны и перспективны.

Цель работы. Исследование зависимости между строением и биологической активностью амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений, молекулярный дизайн и прогноз соединений с таким комплексом биологических свойств, как гербицидная активность и низкая токсичность.

В соответствии с этим поставлены и решены следующие задачи применительно к классу амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений:

- 1) исследование влияния структурных параметров на комплекс биологических свойств: гербицидную активность и токсичность;
- 2) разработка, анализ и апробация математических моделей распознавания и прогноза;
- 3) определение направлений дизайна и целенаправленного синтеза (выбор базовых соединений и выявление в них элементов строения, подлежащих модификации);
- 4) дизайн и прогноз перспективных гербицидов с учётом их токсичности.

Научная новизна. Впервые выявлены теоретические закономерности, связывающие строение амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений с комплексом биологических свойств, заключающиеся в том, что:

- рассчитаны количественные вклады фрагментов молекул в проявление активности;
- сформированы математические модели прогноза гербицидной активности.

Впервые определены перспективные направления целенаправленного синтеза но-

вых гербицидно-активных амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений, которые заключаются в том, что:

- расчетным путём выявлены структуры и их функциональные группы, модификации которых наиболее предпочтительны;
- выявлены структурные характеристики, введение которых в структуру синтезируемых соединений, приводит к оптимальному сочетанию активности и токсичности.

Практическая ценность работы заключается в том, что в результате исследований выявлены амидо- и иминосодержащие гетероциклические соединения, предпочтительные для модификации, и заменяемые и вводимые функциональные группы, что является основой для целенаправленного синтеза новых гербицидов. Сформированы компьютерные база данных и база знаний, содержащие сведения о влиянии фрагментов на комплекс свойств: гербицидную активность и токсичность. Сформированы модели прогноза, предложены характеристики направлений модификации.

Результаты исследований используются при целенаправленном синтезе перспективных гербицидно-активных соединений в НИТИГе АН РБ, токсикологическом тестировании на кафедре гигиены БГМУ, в образовательном процессе на кафедре безопасности производства и прикладной экологии УГНТУ.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на II Всероссийской научно–технической конференции «Компьютерные технологии в науке, проектировании и производстве» (г. Нижний Новгород, 2000 г.); Международной научно–технической конференции «Современные информационные технологии» (г. Пенза, 2000 г.); X Всероссийской научной конференции «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений» (г. Саратов, 2000 г.); Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Молодые ученые – новому тысячелетию» (г. Уфа, 2000 г.); II Международном симпозиуме «Наука и технология углеводородных дисперсных систем – 2000», посвященном 10–летию принятия декларации о суверенитете Республики Башкортостан (г. Уфа, 2000 г.); XIII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (г. Тула, 2000 г.); 1-й международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (г. Москва, 2001 г.); Международной научно-практической конференции «Моделирование.

Теория, методы и средства» (г. Новочеркасск, 2001 г.); 52-й научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ (г. Уфа, 2001 г.); II Международной научно-практической конференции «Компьютерные технологии в науке, производстве, социальных и экономических процессах (г. Новочеркасск, 2001 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 статей и 11 тезисов докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, выводов и приложения. Материал изложен на 149 страницах текста и содержит 15 таблиц, 28 рисунков, а также приложения на 9 страницах. Список литературы включает 138 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность работы и ее практическая значимость, определены цель и задачи исследования.

В **первой главе** (обзоре литературы) описаны биологические свойства амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений, проанализированы известные зависимости между строением и гербицидной активностью гетероциклических соединений, обсуждены методы выявления закономерностей, методы прогноза свойств и молекулярного дизайна потенциально-активных соединений.

Во **второй главе** представлены результаты и обсуждение собственных исследований.

В **третьей главе** приведено описание основных методик проведения теоретических компьютерных исследований для выявления взаимосвязи «структура – активность».

1. Методы исследований

Исследования связи "структура - свойства" выполнены с помощью компьютерной системы "**SARD**". Прогнозирование в этой системе проводится с использованием математических методов теории распознавания образов на основе структурных молекулярных формул. Система включает аналитический блок, который предназначен для оценки влияния фрагментов соединений, формирования моделей и блок молекулярного дизайна потенциально активных структур.

Все исследуемые соединения подразделены на «массив обучения», содержащий молекулы с известными свойствами, и прогнозируемую группу молекул. Анализируемый массив обучения по исследуемому свойству разделён на две альтернативные группы («активные – неактивные»). Созданные модели представляют уравнения логического вида: $A = F(S)$, где A – активность, (S) – решающий набор признаков (РНП) – комплекс фрагментов структурных формул и различных их комбинаций, так называемых субструктурных дескрипторов. Оценка влияния фрагментов и их сочетаний на активность проводится на основании коэффициента информативности, изменяющегося в пределах от минус 1 до плюс 1. Чем выше абсолютное значение информативности, тем выше вероятность влияния данного признака на свойства. Знак плюс характеризует «положительное» влияние, минус – «отрицательное». F – алгоритм, с помощью которого осуществляется распознавание свойств исследуемых веществ. В процессе прогноза используются два алгоритма – геометрия (I) и голосование (II). Первый из них основан на определении расстояния в евклидовой метрике между исследуемым веществом и расчётным гипотетическим эталоном исследуемого свойства. Второй метод предусматривает анализ числа признаков («голосов») в структуре соединений, с положительной и отрицательной информативностью. Процедуры молекулярного дизайна описаны далее в разделе 5.

2. Влияние структурных фрагментов амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений на гербицидную активность

Исследования связи «структура-активность» проведены на пяти массивах соединений, включающих около 350 производных амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений. Для повышения надежности результатов на их основе сформированы три модели прогноза активности (M1-M3), которые отличаются критериями формирования альтернативных групп.

Необходимым этапом формирования моделей и дизайна является оценка влияния признаков на исследуемую активность. В процессе исследования в общей сложности сгенерировано и оценено влияние (информативность) около миллиона различных фрагментов и их сочетаний (сложные фрагменты: конъюнкции и дизъюнкции).

Выявлено, что общая направленность характера влияния («положительное» или «отрицательное») наиболее значимых структурных фрагментов на гербицидную актив-

ность по всем трем моделям сохраняется, рис. 1.

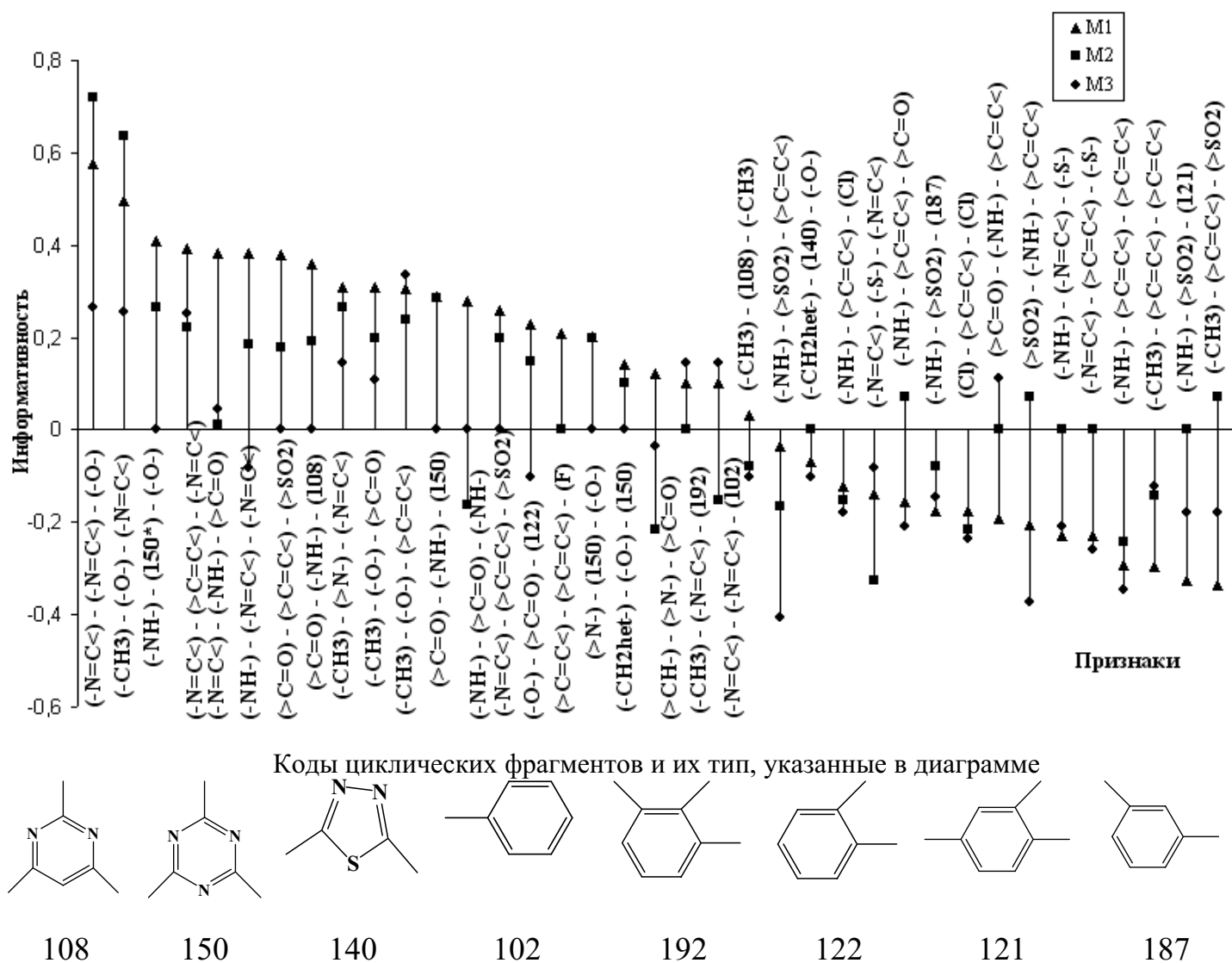


Рис. 1. Влияние фрагментов амидо- и иминосодержащих соединений на гербицидную активность

Для удобства интерпретации влияние всех фрагментов на гербицидную активность рассмотрено с учётом их принадлежности к различным функциональным группам. Поскольку модель M1 является наиболее общей, сформированной на основе объединенного, структурно разнородного ряда соединений, то более подробный анализ проведен в рамках этой модели.

2.1. Влияние циклических фрагментов

Азот и серосодержащие циклы. Наиболее высокий положительный вклад в проявление активности вносят **2, 4, 6 – зам. пиримидил** и **симм-триазинил** (коды 108 и 150, рис. 1). При этом они образуют более высокоинформативные сложные фрагменты: например, **пиримидил** - с атомом **кислорода** и **метильной** группой (информативность, $r=0,439$), а **симм-триазинил** с атомами **азота** и **кислорода** ($r=0,209$). Значимых отрица-

тельных признаков у этих фрагментов не выявлено.

Также значительные положительные вклады вносят фрагменты: **2, 3** - и **2, 3, 5** - зам. пиридилы (А, В, рис. 2); **1, 4, 5** - зам. пиразолил – (С), рис. 2.

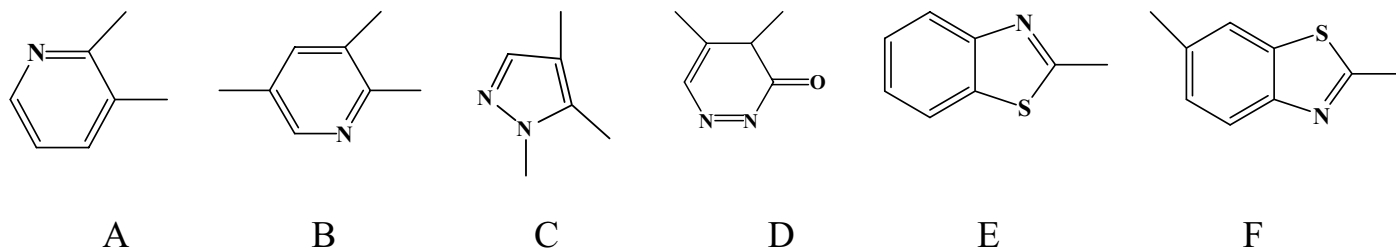


Рис. 2. Гетероциклические фрагменты, являющиеся субструктурными фрагментами

Отрицательное влияние оказывают **пиридазинил** (D); **2, 5- зам. тиадиазолил** (код 140, рис. 1); **2-** и **2,6- зам. бензотиазолилы** (E, F) и их сочетания с другими фрагментами, рис. 2.

Шестичленные ароматические карбоциклы. Наибольшее положительное влияние оказывает **1, 2, 4, 5 – Ar**. Такие циклические фрагменты как **Ph, 1, 2, 4 – Ar, 1, 3 –** и **1, 4 – Ar** имеют неустойчивый характер влияния, который существенно зависит от конкретных заместителей. Так введение кислорода в 4-ое положение меняет характер влияния **1, 2, 4 – Ar** с отрицательного на положительный. То же самое характерно для фрагмента **1, 4 – Ar**.

2.2. Влияние ациклических фрагментов

Азотсодержащие фрагменты. Наибольший положительный вклад характерен для групп **N=C** и **N**. Максимального вклада фрагмент **N=C** достигает в сочетании с **C=C** группой и **кислородом**. Сочетания **N** с **N=C, CH₃, кислородом** и **симм.триазином** – положительны; с **Ph, C=O, CH₃, фрагментом CH₂het** (CH₂, соединенный с гетероатомом) - отрицательны.

Группа **NH₂** имеет слабо отрицательную информативность. Но её сочетания с группами **C=C** и **C=O** положительно влияют на активность, тогда как с **N=C** фрагментом и **тиадиазолилом** – отрицательно.

Группы **NH** и **NO₂** оказывают отрицательное влияние; группа **NH** в разных сочетаниях имеет как положительное, так и отрицательное; положительных признаков у группы **NO₂** не отмечено.

Серосодержащие фрагменты. Вклад группы **SO₂** отрицателен, но меняется при различных сочетаниях с другими фрагментами: с **NH** группой, **C=C** и **Cl** образует отрицательные признаки; с **N=C, C=O** и **1, 2-Ar** - положительные. Для фрагментов **S, C=S** ха-

рактально отрицательное влияние, которое может инвертировать на положительное. Так сочетания *серы* с CH_3 и CH_2het имеют положительную информативность, с группами NH и $C=O$ - отрицательную.

Кислородсодержащие фрагменты. *Оксигруппа* и ее сочетания: с 2, 4, 6 – зам. пиридиллом, 2, 3-дизам. пиридиллом, фрагментами $N=C$ и CH_2het , CH_3 группой оказывают значительное положительное влияние. Значимых отрицательных признаков с *оксигруппой* вообще не выявлено. *Карбонильная и гидроксигруппы* характеризуются положительным влиянием на активность. Но их вклад неустойчив и изменяется в зависимости от фрагментарного окружения.

Галоидсодержащие фрагменты. *Фтор* в сочетаниях с $C=C$ группой имеет ярко выраженный положительный характер. *Хлор* вносит некоторый отрицательный вклад в проявление активности, например, в сочетании с 2-зам. бензотиазолилом.

3. Влияние структурных фрагментов на комплекс свойств, включающий гербицидную активность и токсичность

Для биологических испытаний и последующего применения сконструированных и прогнозированных соединений очень важно чтобы на досинтетической стадии при дизайне новых структур, по возможности учесть не только активность, но и токсичность. С этой целью проведён комплексный анализ влияния фрагментов на комбинации этих свойств.

По характеру влияния фрагменты, связанные одновременно с гербицидной активностью и токсичностью, можно подразделить на следующие группы:

1) фрагменты, устойчиво связанные с гербицидной активностью и низкой токсичностью: 2, 4, 6-зам. пиридилл; 1, 2, 4, 5-*Ar*, *фтор*;

2) фрагменты, оказывающие неоднозначное влияние на гербицидную активность и токсичность в зависимости от сочетания с другими признаками:

- фрагменты, которые способствуют проявлению гербицидной активности и одновременно

а) связаны с низкой токсичностью: SO_2 группа в сочетаниях с группами $C=O$, $C=C$ и 1, 2 –*Ar*; фрагмент CH_2het в сочетании с $C=C$ и $C=O$ группами; *симм-триазинил*, особенно с *кислородом*, группами N и CH_3 ;

б) имеют тенденцию к повышению токсичности: CH_2het в сочетании с *окси-* и

$C=C$ группами;

в) не влияющие на изменение токсичности: **2, 3, 5 – зам. пиридил**. В сложных структурных сочетаниях подобные признаки не выявлены;

- фрагменты, оказывающие отрицательное влияние на гербицидную активность и связанные с повышением токсичности: **CH_2het** в сочетаниях с **окси** и **$C=O$** группами и **симм-триазином**, а также **CH_3** группа в сочетаниях с **NH , N , $C=O$, CH , $C=C$** ;

3) фрагменты, которые индифферентны или не оцененные по отношению к гербицидной активности. Среди них признаки:

а) характерные для малотоксичных соединений: **SO_2** группа в сочетаниях с **N** и **$C=C$** группами; группы **NH_2** и **N** в сочетаниях с **SO_2 , $C=C$** и **$C=O$** группами; **оксигруппа** в сочетаниях с фрагментами **$N=C$** и **CH_2het** ;

б) фрагменты, характерные для умереннотоксичных соединений: **1, 2, 4 - Ar** в различных сочетаниях с **$C=O$** и **NO_2** группами; сочетания **C** с **$C=O$, $C=N$** ; **оксигруппа** в сочетании с **$N=C$** и **1, 4-Ar**; фрагмент **$N=C$** в присутствии атомов **N , C** и **CH_3** группы; сочетания **CH_2het** с **$C=C$, CH_2** и **$N=C$** фрагментами; **CH_3** группа в сочетаниях с **$C=O$, $C=C$, $N=C$** ; **N** в сочетании с **CH_2het** и **$C=O$** группой; **кислород** в присутствии группы **NO_2** и **1, 2, 4-Ar**.

Таким образом, влияние структурных признаков на проявление гербицидной активности и токсичности, оцененное в рамках разработанных моделей прогноза, является относительным и в значительной степени обусловлено характером взаимного окружения фрагментов в молекулах. Тем не менее, выявлены наиболее устойчивые и характерные признаки активности и токсичности, которые могут эффективно использоваться при прогнозе и дизайне новых гербицидно-активных соединений.

4. Разработка и анализ математических моделей распознавания и прогноза

Корректность расчетных решений, полученных в результате исследования, в первую очередь, определяется на основе достоверности математических моделей распознавания и прогноза активных и неактивных соединений.

При их формировании варьировались различные характеристики, такие как объем и состав обучающих выборок, эвристические пороги отбора признаков в решающие наборы.

В качестве рабочих нами использованы три модели, которые характеризуются наиболее высоким уровнем достоверности, табл. 1.

Таблица 1 - Некоторые характеристики математических моделей прогноза

Модель (число соединений обучающих: общее, А, В)		Число соединений с основополагающим фрагментом, файл		Доза, г/га	Число признаков в модели (РНП)	Достоверность ¹ результатов прогноза по алгоритмам I и II ² (всего массива /активных /неактивных), %	
		>C=N-	>N-C(O)-			I	II
M1 (144)	A	28(nd1)	31(co1)	<100 г/га	20	90/88/91	92/90/93
	B	40(op1)	45 op1	>5 кг/га			
M2 (93)	A	-	41(sula), 22 (sla)	<100 г/га	14	87/88/86	89/91/87
		-	30 (sulb)	>5 кг/га			
M3 (68)	A	28(nd1)	-	<100 г/га	15	92/92/92	92/87/90
	B	40(nd2)	-	>5 кг/га			

Примечания: ¹ - достоверность определяется результатами соответствия между прогнозируемыми и экспериментальными данными, в %; ² - I- алгоритм «геометрия», II – алгоритм "голосование".

Математическая модель M1, сформированная на основе объединенного, структурно разнородного ряда соединений, включает 20 признаков решающего набора (РНП), табл. 2.

Таблица 2 - Математическая модель M1 (РНП) распознавания гербицидной активности

Номер субструктур	Субструктурные дескрипторы, входящие в РНП	Оценка информативности
1	(-O-) \wedge^* (-N=C) \wedge (>C=C<)	0,671
2	(симм-триазирил) \vee^{**} (2,4,6-зам. пиримидил) \vee (-F)	0,654
3	(-N=C)-(-N=C)-(-O-) \vee (симм-триазирил) \vee (-F)	0,570
4	(-N=C)#*** (1,2,4,5-Ar)# (1,2,3,4-зам.пиримидил)	0,530
5	(-CH ₃) # (1,2,4,5-Ar) # (1,2- Ar)	0,504
6	(симм- триазирил) # (-F) # (-Na)	0,497
7	(>C=O) # (1,2,3- Ar) # (-F)	0,449
8	(-O-)-(>C=C<) \vee (1,2,4-Ar) \vee (-F)	0,350
9	(-S-) \vee (1,2,4-Ar) \vee (1,3 -Ar)	-0,477
10	(1,2,4- Ar) # (1,3 -Ar) # (-NO ₂)	-0,444
11	(-NH-) # (1,2,4- Ar) # (>N-)	-0,432
12	(-CH ₂ -) # (H-het)**** # (>N-)	-0,401
13	(1,2,4- Ar) # (H-het) # (>N-)	-0,401
14	(-C#C-) # (H-het) # (>N-)	-0,355
15	(1,3 -Ar) # (2,5- зам. тиadiaзолил) # (Ph)	-0,338
16	(-NH-)-(>C=C<) \vee (2,5- зам. тиadiaзолил) \vee (Ph)	-0,330
17	(-CH ₃) - (>C=C<) - (>SO ₂)	-0,330
18	(-NH-)-(>C=C<)	-0,330
19	(-(CH ₂) ₂ -) # (H-het) # (>N-)	0,324
20	(2,5-зам.тиadiaзолил) \vee (Ph) \vee (2-зам. бензотиadiaзолил)	-0,315

Примечания: \wedge^* - знак логической математической операции «конъюнкция» («и»); \vee^{**} - знак логической математической операции «дизъюнкция» («или»); #***- знак логической математической операции «строгая дизъюнкция» («или», но не «и»); H-het **** - атом водорода при гетероатоме.

Апробация всех моделей проведена примерно на 300 соединениях. Установлено,

что модели достоверны и характеризуются высокими уровнями распознавания альтернативных групп гербицидной активности: 86-92 %, табл. 1. Дополнительно достоверность общей модели M1 подтверждена на экзаменационной выборке, состоящей из 15 соединений, для которых известны данные об активности. Достоверность результатов экзамена - около 70 %.

Таким образом, сформированные математические модели показывают хорошие результаты распознавания гербицидной активности исследованных соединений и могут быть использованы для прогноза и дизайна.

5. Определение направлений дизайна и целенаправленного синтеза потенциально активных соединений

На основании данных, полученных при формировании моделей, определены направления синтеза, сконструированы и оценены на уровне прогноза новые потенциально- активные соединения.

Основными процедурами, реализуемыми при конструировании, являются:

- выбор базовых соединений для модификации, основанный на анализе структурного сходства исследуемых соединений с расчётными эталонами активности;
- определение в них элементов строения, наиболее благоприятных для замены с точки зрения активности;
- определение взаимозаменяемых фрагментов.

Анализ структурного сходства. Для выбора базовых соединений, используемых для дизайна, найдены количественные критерии их структурного сходства с рассчитанными гипотетическими эталонами активности. Критерии основаны на вычислении расстояний всех исследуемых соединений до этих эталонов в пространстве признаков решающего набора в евклидовой метрике. Наиболее перспективными являются структуры, максимально приближенные к эталону класса активных и одновременно удаленные от эталона неактивных. Все исследуемые соединения ранжированы по отношению к этому эталону. Эти данные использованы для определения направлений модификации.

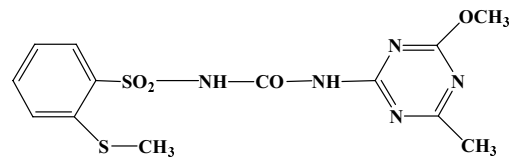
Наиболее перспективные для модификации структуры могут быть объединены в несколько типов: а) производные сульфонилмочевины, у которых в состав заместителей при пиримидиновом или триазиновом циклах входят окси-группа, одна или две метокси-

и/или метильные группы и шестичленный ароматический карбоцикл с заместителями группы COOCH_3 и др., например, структура (I) - ранг активности 1.

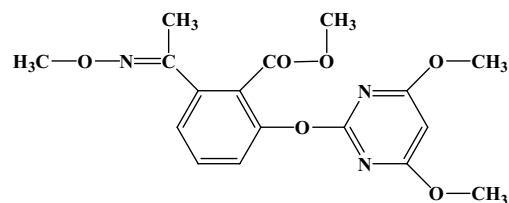
б) гетероциклические производные бензойной кислоты, которые содержат атом кислорода, связывающий две циклические системы, например, соединение (II) – ранг 1.

в) структуры, содержащие бициклогептановые циклические системы и азотсодержащие гетероциклы, например, структура (III) – ранг 2.

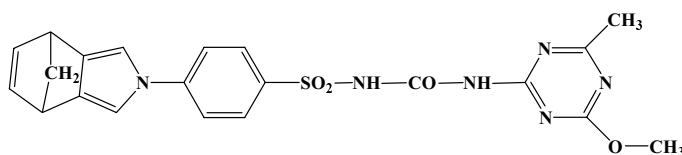
Из структур средних и низших рангов большая часть содержит один или несколько атомов Cl в составе заместителей ароматических циклов или присоединенных непосредственно к циклу, например, соединения (IV) и (V).



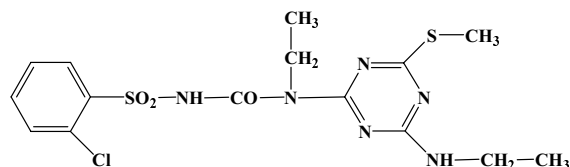
(I)



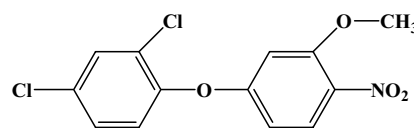
(II)



(III)



(IV)



(V)

Анализ направлений модификации исследуемых соединений. Направления модификации исследуемых соединений, т. е. выбор заменяемых фрагментов осуществлён на основе оценок, рассчитанных методами теории игр, с учетом внутримолекулярного взаимодействия. Обоснование выбора заключается в том, что к замене, в первую очередь, предлагается фрагмент, который даже при самом благоприятном окружении, вносит минимальный вклад в активность.

Общей тенденцией модификации исследованных соединений являются замены: атома водорода, находящегося при гетероатоме (например, при аминогруппе, связанной с группой SO_2 , как в соединении типа А, рис. 3); атома Cl (например, как в А, рис. 3); гетероцикла и атома водорода гидроксигруппы (как в В, рис.3); модификация циклических систем: *1, 2- Ar*, *1, 2, 3- Ar*, *1, 4- Ar* и замена заместителей в пиримидиновом цикле (Cl , SH и OH), рис.3.

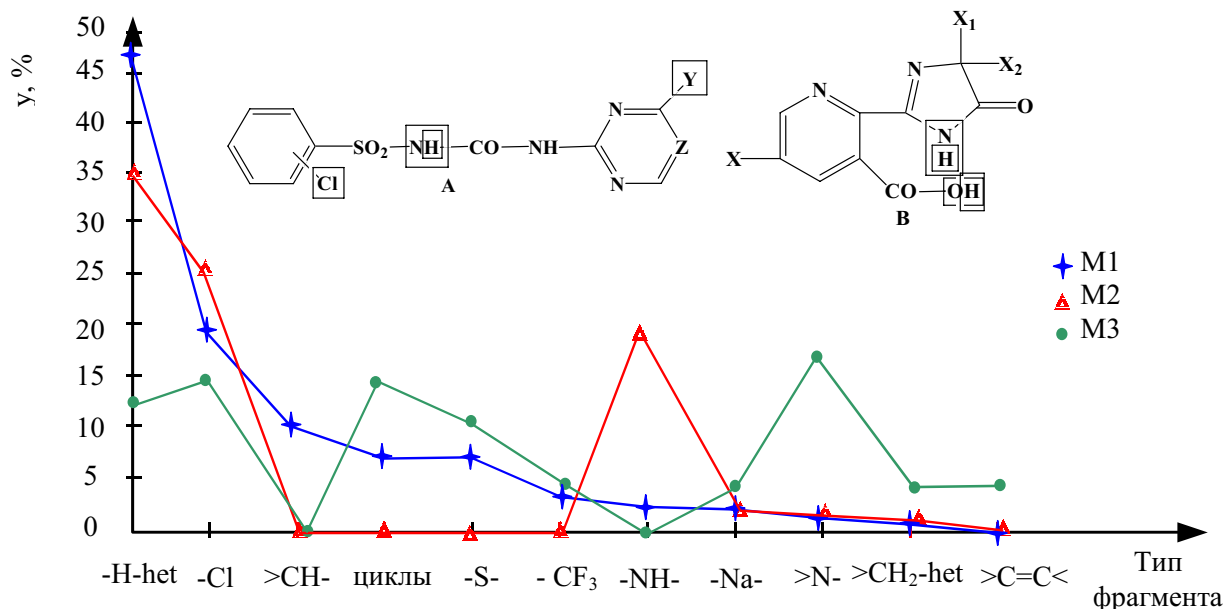


Рис. 3. Ациклические фрагменты, в первую очередь предлагаемые для замены

Примечание: по оси Y указана доля исследуемых соединений, в которых предлагаются к замене приведенные по оси X фрагменты.

Важным моментом является возможность учета на доэкспериментальной стадии ряда других биологических свойств, например, острой токсичности ЛД₅₀. Поэтому также определены направления модификации, связанные с характеристиками токсичности. При модификации, ориентированной на низкую токсичность, наиболее предпочтительны для замены следующие фрагменты: *Cl* в *o*-положении и *o*-замещённый фенил, трифторметильный заместитель, атом кислорода *OCH*₃-группы в *o*- и *m*-положениях при ароматическом карбоцикле, дизамещённый цикл; сочетания *C=C* группы пиримидинового цикла и *Cl*.

Таким образом, можно отметить, что общие тенденции направлений модификации для получения активных и нетоксичных соединений совпадают.

6. Молекулярный дизайн потенциально-перспективных соединений

Необходимость воздействия гербицида на многие жизненные системы растений при формализованном конструировании в большей мере отражается в необходимости расширения в новой структуре потенциальных фитофармакофоров (активных субструктур). Эти фармакофоров могут быть выявлены как в пределах одного исследуемого класса, так и нескольких классов.

В соответствии с этим конструирование новых перспективных соединений осуществлено на основе одного и нескольких классов соединений как по одной функции (гербицидная активность), так и по комплексу свойств (гербицидная активность и токсич-

ность). При дизайне по нескольким биологическим функциям согласуются решения по выбору базовых структур, заменяемым и вводимым фрагментам.

В каждом из этих направлений использованы соединения, имеющие максимальную меру сходства с расчетными эталонами активности, к которым применены следующие процедуры дизайна: минимальная модификация с заменой одного фрагмента одним или несколькими фрагментами, схема 1; одновременная замена нескольких фрагментов, схемы 2, 3.

В метиловом эфире 2-[(4,6- Диметоксипиримидин-2-ил) окси] -6- (метоксиминоэтил) бензойной кислоты (структура II, схема 1), благоприятным направлением синтеза как по гербицидной активности, так и по токсичности является замена ароматического карбоцикла (фрагмент №1 в области благоприятной замены на рис. 4).

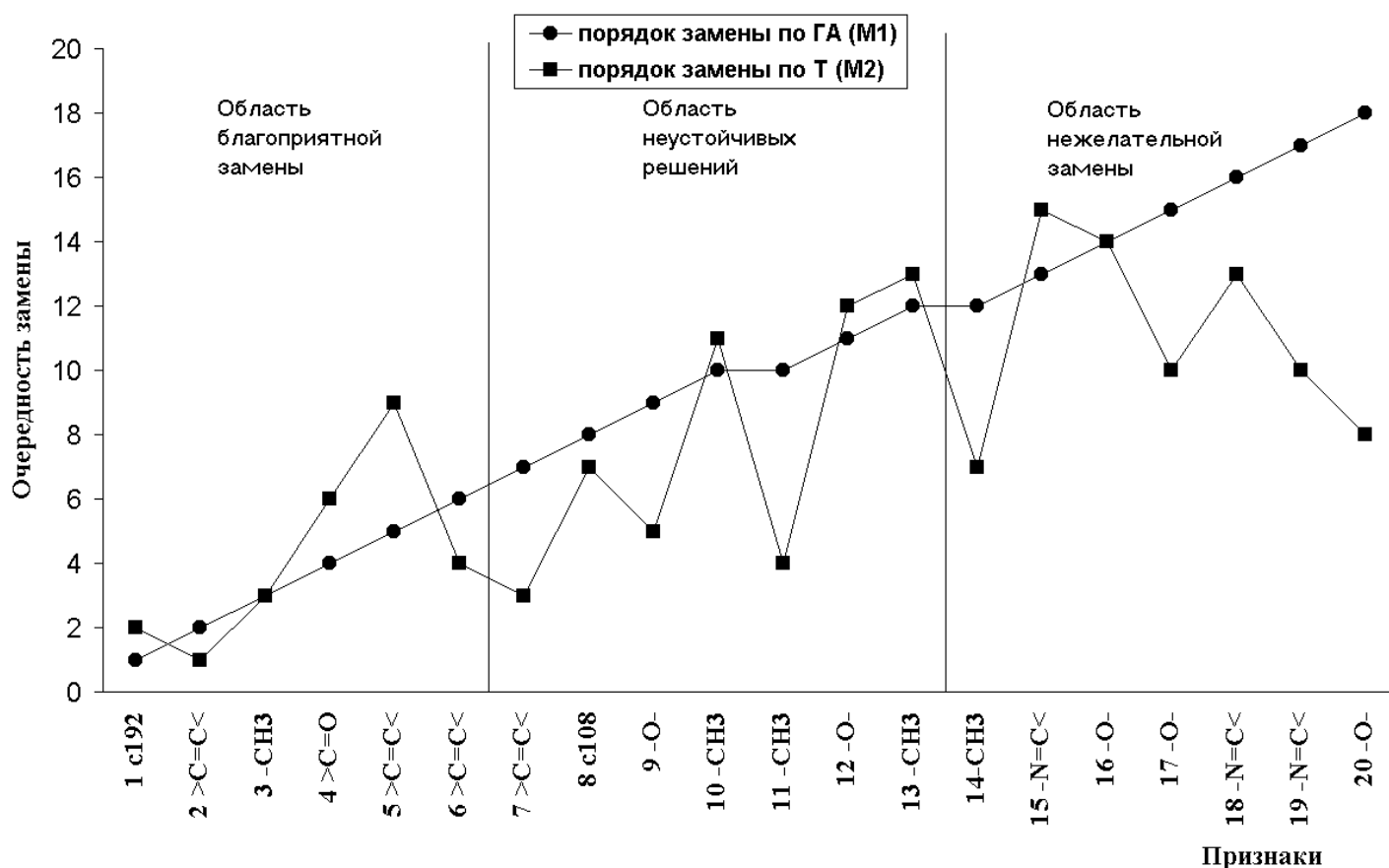


Рис. 4. Определение направлений модификации в соединении II по гербицидной активности (ГА) и токсичности (Т)

Возможны также замены других фрагментов, топологически близко расположенных к циклу, а именно: **CO**, **CH₃**-группы, рис 4. Нежелательными же для замены как по активности, так и по токсичности, являются фрагменты, расположенные в области нежелательной замены (рис. 4), например, элементы гетероцикла, атомы кислорода.

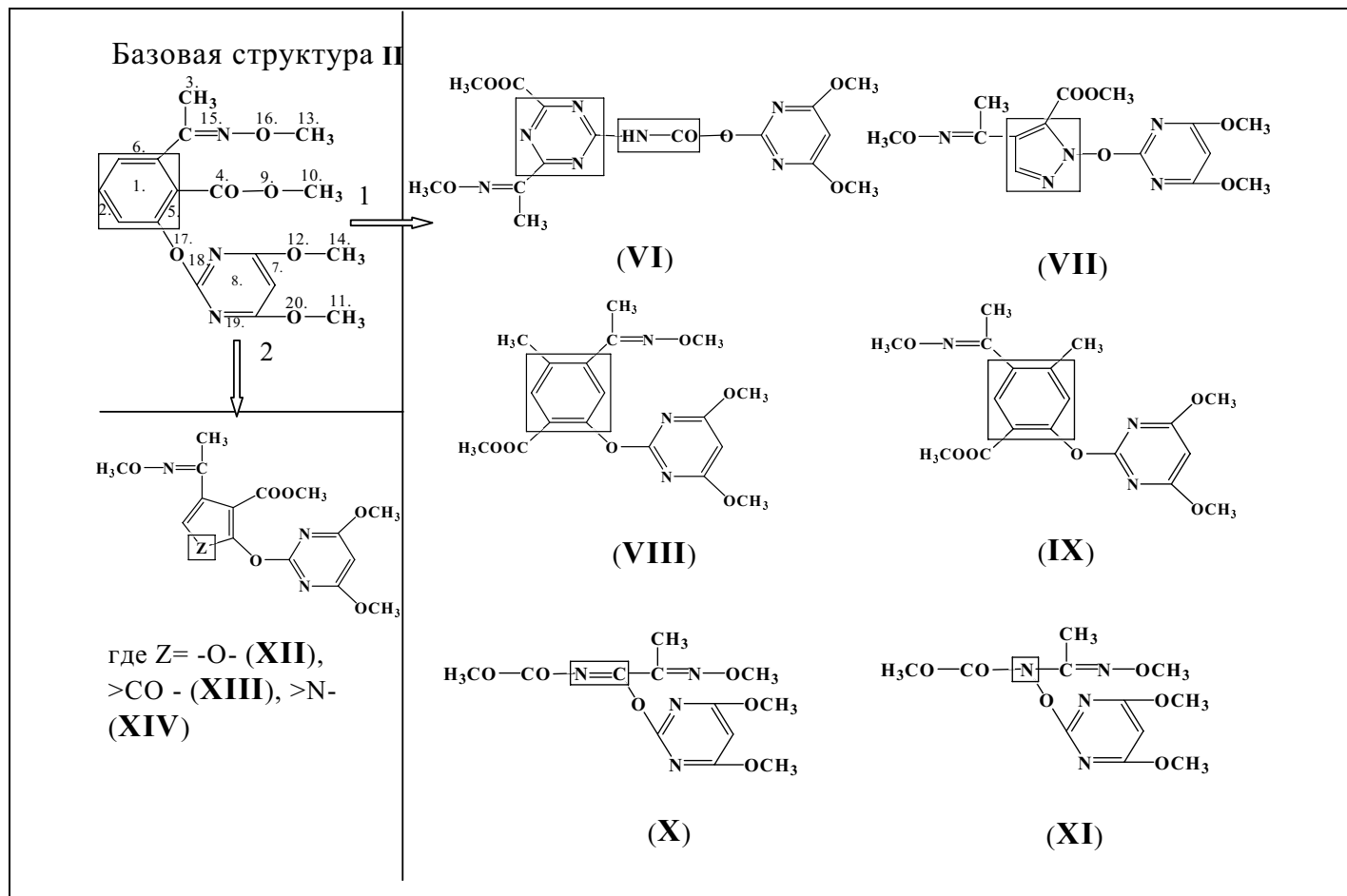


Схема 1. Структуры, сгенерированные заменой одного фрагмента - ароматического карбоцикла, оцененного в целом (1-ое место) и по составным его элементам (C~C группы - 2-ое место).

Примечание: цифрой с точкой обозначены порядок (очередность) замены; прямоугольником выделены заменяемые и вводимые фрагменты, информативность их приведена в таблице 4.

Таблица 4 - Фрагменты, использованные при конструировании, и их вклад в активность

Фрагменты и их информативность					
Тип 1*		Тип 2*		Тип 3*	
1. -CH ₃	0,276	2. (-CH ₃)-(-O-)	0,475	3. (-CH ₃)-(-N=C<)-(-O-)	0,203
4. >N-	0,134	5. (>N-)-(-N=C<)	0,180	6. (-O-)-(>N-)-(>CO)	0,100
7. -NH-	-0,208	8. (-NH-)-(>CO)	0,028	9. (-NH-)-(>C=C<)-(-F)	0,142
10. >CO	0,264	11. (>CO)-(>C=C<)	0,201	12. (>CO)-(-NH-)-2,4,6-триазилил	0,290
13. >SO ₂	-0,046	14. (>SO ₂) - 1,2,3-Ar	0,138	15. (>CO)-(>C=C<)-(>SO ₂)	0,378
16. -N=C<	0,399	17. (-N=C<)-(-O-)	0,534	18. (-N=C<)-(>C=C<)-(>CO)	0,177
19. -O-	0,781	20. (-O-) - 2,4,6-пиримидил	0,454	21. (-N=C<)-(-O-)-(-N=C<)	0,142
22. -S-	-0,160	23. (-CH ₃)-(-S-)	-0,100	24. (-S-)-(>C=C<)-(>C=C<)	-0,145
25. -F	0,290	26. 1,2,3-Ar-(-F)	0,100	27. (-F)-(>C<)-(-F)	0,142
28. >C=C<	0,141	29. (>C=C<)-(-F)	0,209	30. (>CO)-(>C=C<)-(>C=C<)	0,269
31. 1,2,3-Ar	0,033	32. (-O-) - 1,2,3-Ar	0,038	33. (-F) - 1,2,3-Ar-(-F)	0,100
34. 1,4-Ar	-0,016	35. (>SO ₂) - 1,4-Ar	0,022	36. (-NH-)-(>SO ₂)-1,4-Ar	0,022
37. 1,2,4,5-Ar	0,203	38. 1,2,4,5-Ar-(-F)	0,203	39. (-N=C<)-1,2,4,5-Ar-(-O-)	0,100
40. триазилил	0,308	41. (-O-)-симм-триазилил	0,308	42. симм-триазилил-(-NH-)-(>CO)	0,290
43. 2,3,5-пиридил	0,203	44. (-O-) - 2,3,5-пиридил	0,175	45. (-N=C<)-2,3,5-пиридил-(-O-)	0,100
46. 1,4,5-пиразолил	0,175	47. (-N=C<)-1,4,5-пиразолил; (-O-)-1,4,5-пиразолил	0,142	48. (-N=C<)-1,4,5-пиразолил-(-O-)	0,100

Примечание: * - 1- исходные фрагменты, 2- фрагменты двойного окружения, 3- фрагменты тройного окружения.

На схемах 2, 3 приведены структуры, полученные заменой нескольких фрагментов, имеющих различную очередность, как по одной (схема 2), так и по нескольким функциям (схема 3).

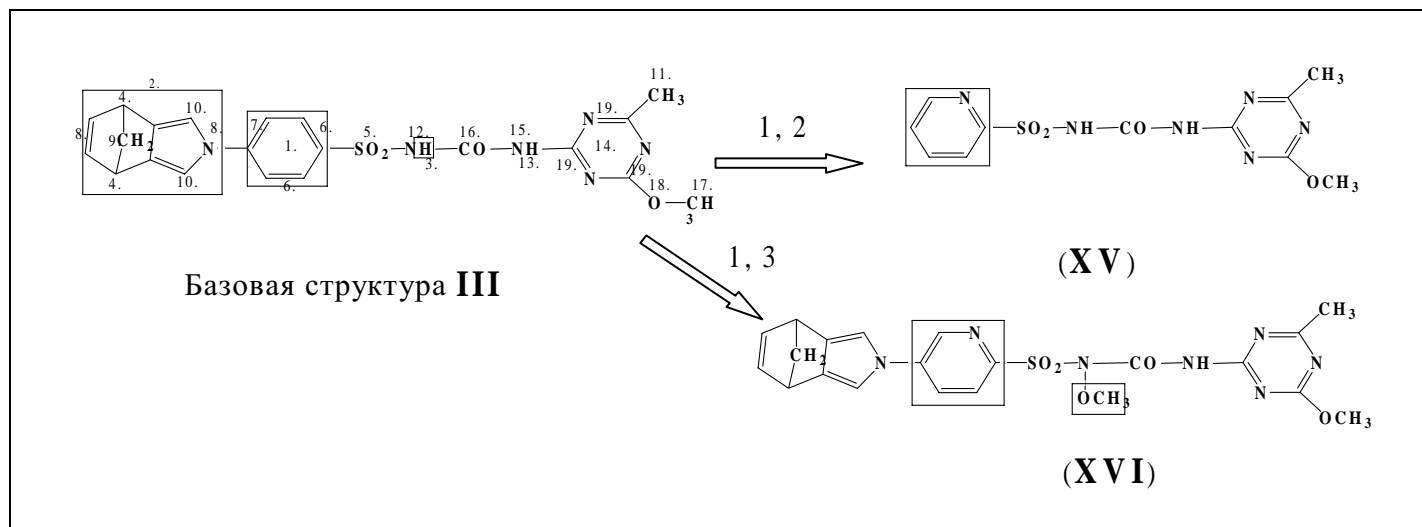
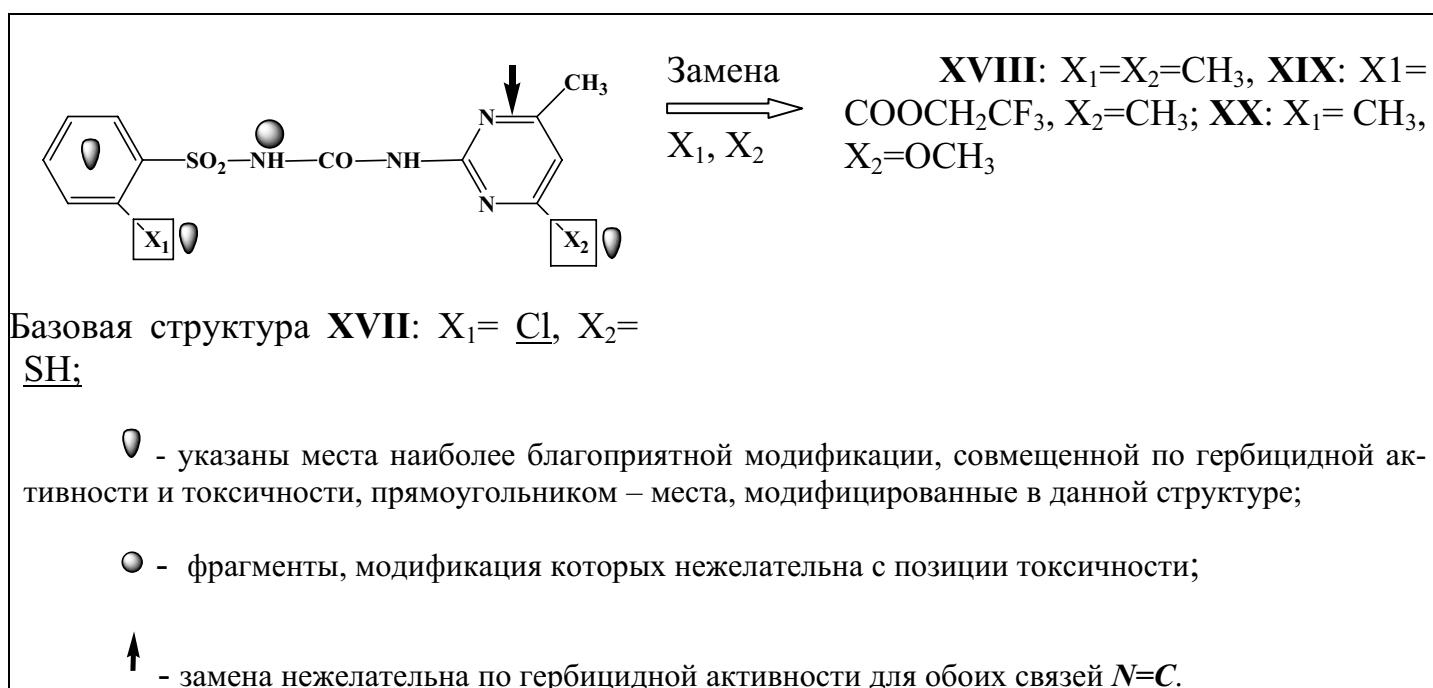


Схема 2. Структуры, сгенерированные одновременной заменой двух фрагментов: по направлению 1,2 произведена замена 1-го места (пара-фенила) и одновременно 2-ого места (азатрициклодекатриена);

по направлению 1,3 - 1-го места (пара-фенила) и одновременно 3-го места (водорода аминогруппы).

Примечание: цифрой с точкой, как и на схеме 1, обозначены порядок (очередность) замены; прямоугольником выделены заменяемые и вводимые фрагменты. Соединение XVI синтезировано (синтез осуществлен в институте «НИТИГ» АН РБ В.Т. Гильмхановой).

Модификации, приведённые на этой схеме, вряд ли можно назвать оптимальными, т.к. некоторые субструктуры, составляющие эти фрагменты, имеют достаточно высокий вклад в активность (аминогруппа, содержащая атом водорода – 12 место; элементы азатрициклодекатриена – 4, 8-10 места).



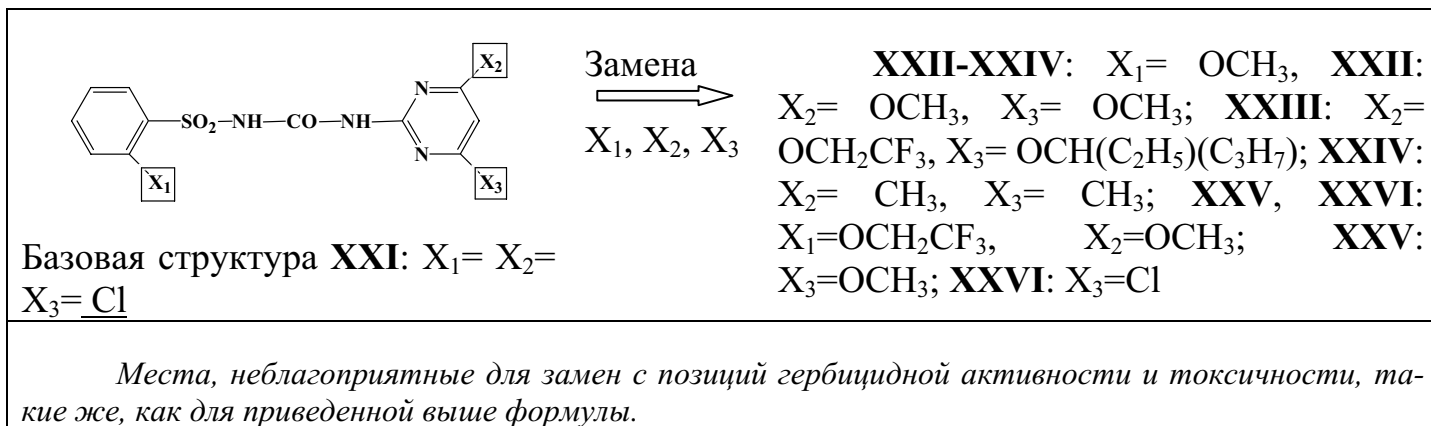


Схема 3. Структуры, сгенерированные с учетом гербицидной активности и острой токсичности ЛД₅₀.

Использование при дизайне субструктур, выявленных в разных классах химических соединений различной бионаправленности и с различным механизмом действия, может существенно увеличить их эффективность и расширить спектр действия. Соединения (**XXVIII, XXX**) сгенерированы на основе исследуемого класса иминосодержащих соединений и класса производных фосфоновых кислот, соединения (**XXXI, XXXII**) на основе сульфонилмочевины и аминокислот, схема 4.

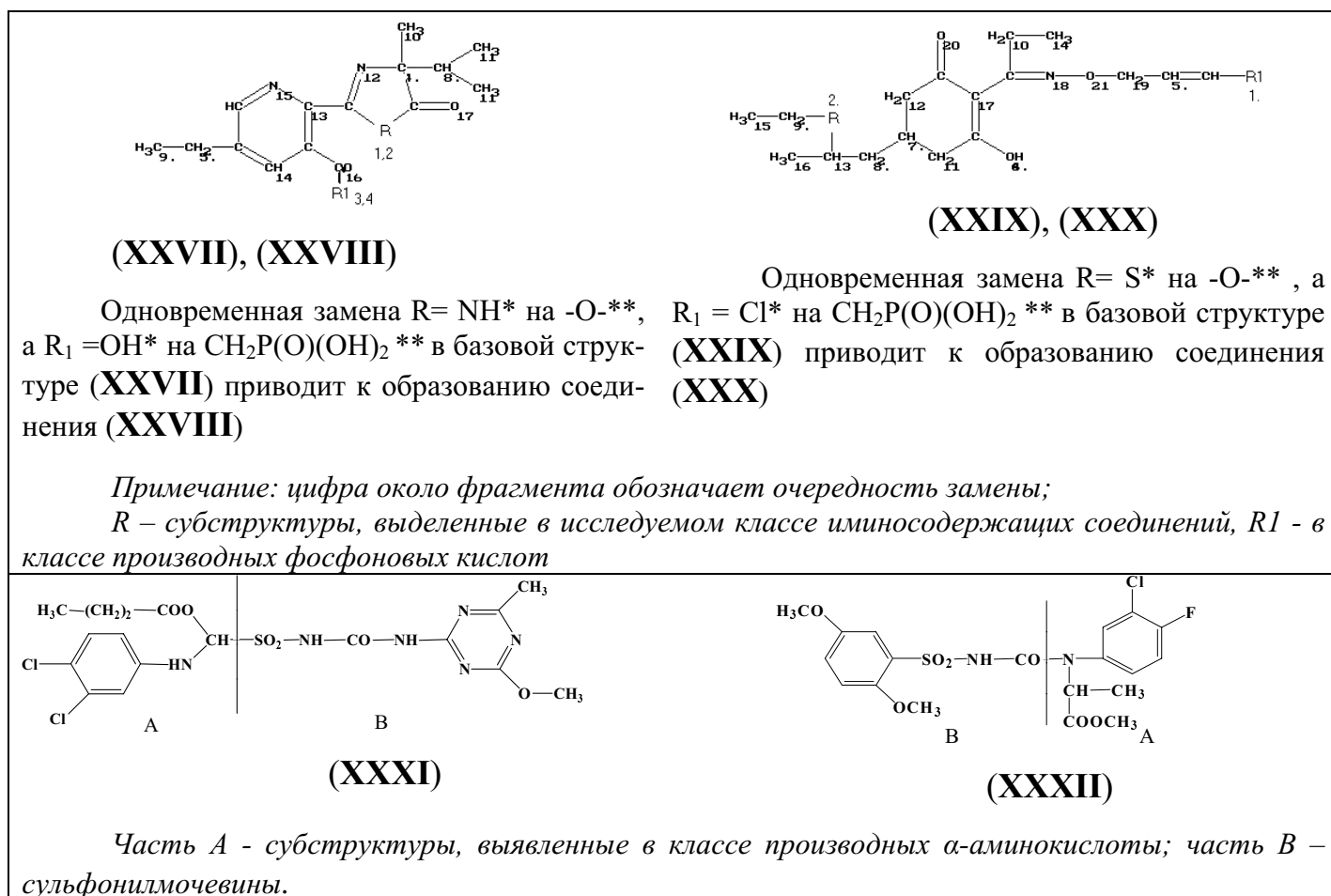


Схема 4. Структуры, сгенерированные на основе субструктур, выделенных в нескольких классах соединений

Целесообразность ориентировки при дизайне на очередность замены и количественные оценки в исследовании подтверждена соответствующими модификациями с образованием как активных, так и неактивных структур, схема 5.

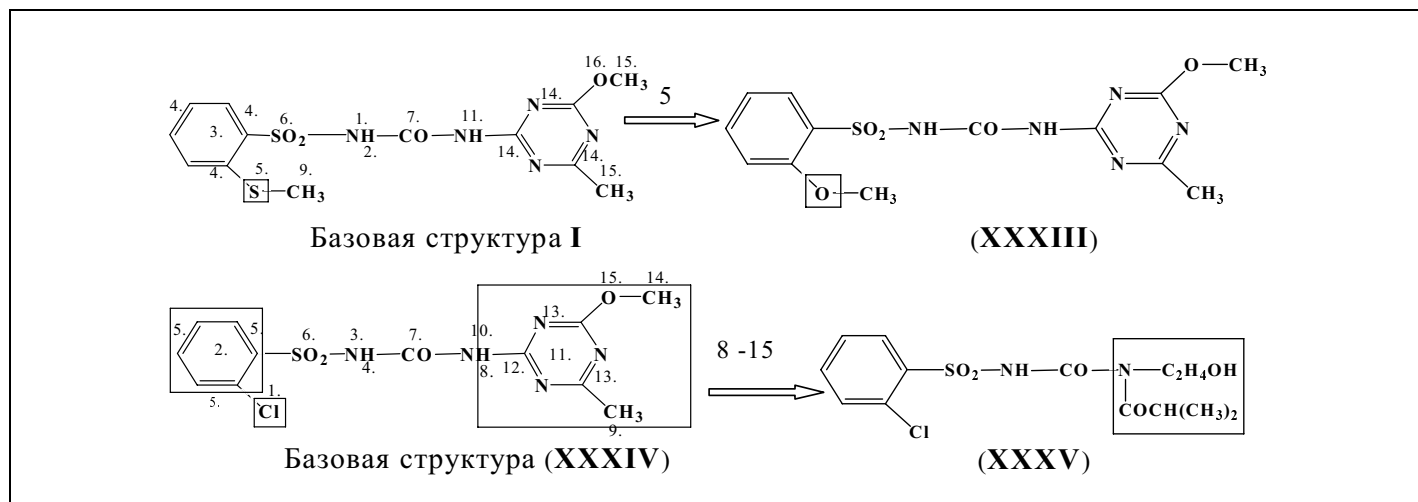



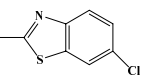


Схема 5. Оценка возможности образования активных и неактивных структур в соответствии с расчетными элементами базовых структур

Минимальная модификация структуры (I) путем замены фрагмента (очередность – 5-ая из 16), вероятнее всего должна привести к образованию активной структуры (XXXIII). Замена же субструктуры соединения (XXXIV), которая по расчетным данным не подлежит модификации (очередность – 8-15, т.е. являются лучшими фрагментами), должна привести к неактивной структуре (XXXV), схема 5.

Аналогичным путем, как на схеме 5, сгенерированы структуры (XXXVII-XLIV), некоторые из них с учетом экспертного мнения, связанного либо с выбором базовых структур, либо с выбором взаимозаменяемых фрагментов.

X-SO₂-NH-CO-Y-Z (XXXVI - XLIV)

(XXXVI): X= - 3-C₆H₄CF₃; (XXXVII, XXXVIII, XLI-XLIV): X= - 2,5 C₆H₃(CH₃)₂;
 (XXXIX): X= Cl; (XL): X= -2-C₆H₄Cl; (XXXVI-XXXVIII, XL, XLIII, XLIV): Y= NH;
 (XXXIX): Y= N-CH(CH₃)(COOC₂H₅); (XLI): Y= N-CO-CH(CH₃)₂; (XLII): Y=  ;
 (XXXVI, XXXVII, XL): Z= - 4,6-П:  ; (XXXVI, XXXVII): 4-CH₃; (XL): 4-NH₂;
 (XXXVI): 6-OCH₃, (XXXVII): 6-OH; (XL): 6-CH; (XLIII, XLIV): Z= - 4,6-T:  ;
 (XLIII): 4-OCH₃, (XLIV): 4-CH₃; (XLIII, XLIV): 6-OCH₃; (XXXVIII): Z=  ;
 (XXXIX): Z= -3,4-C₆H₃(Cl)₂; (XLI): Z= C₂H₄OH; (XLII): Z=0.

Следует подчеркнуть, что для проверки корректности направлений целенаправленного синтеза сгенерированы не только активные, но и неактивные соединения; прогноз их активности также совпадает.

7. Прогностические и экспериментальные оценки сгенерированных соединений

Для сгенерированных соединений наряду с активностью прогнозирован также ранг активности. Наиболее высокие ранги имеют соединения VIII-X, XII, XIII. Соединения XVI, XVIII, XX, XXXII, XXXIII, XXXV-XLIV синтезированы, их гербицидная активность проверена в эксперименте, табл. 5.

Таблица 5 - Гербицидная активность некоторых соединений, синтезированных в соответствии с результатами дизайна и прогноза

Номер структуры	Соединение	Данные по активности		Соответствие данных прогноза и эксперимента
		Прогноз	Эксперимент	
1.	XVI	A*	нет данных	-
2.	XVIII**	B*	3***	«+»****
3.	XX	A	100 г/га	«+»
4.	XXXII	B	4,0	«-»****
5.	XXXIII	A	100 г/га	«+»
6.	XXXV	B	3,0	«+»
7.	XXXVI	A	4,0	«+»
8.	XXXVII	A	4,0	«+»
9.	XXXVIII	B	5,0	«-»
10.	XXXIX	B	5,0	«-»
11.	XL	B	4,0	«-»
12.	XLI	B	2,0	«+»
13.	XLII	B	3,0	«+»
14.	XLIII	A	5,0	«+»
15.	XLIV	A	25-33 г/га	«+»

*Примечания: *- A - соединение активно, B – соединение неактивно; **- (XVIII) прогнозировано дополнительно как регулятор роста, эта активность подтверждена в эксперименте; *** - данные лабораторного скрининга (в баллах); ****- « + » прогнозируемые и экспериментальные данные совпадают, « - » не совпадают.*

Соответствие результатов прогноза и эксперимента составляет 70%. Соединение XLIV успешно прошло серию расширенных испытаний.

8. Прогноз токсичности сгенерированных соединений

По прогнозным оценкам токсичности все соединения отнесены к классу умеренно и малотоксичных (LD₅₀ более 150 мг/кг), табл. 6.

Таблица 6 - Оценка острой токсичности соединений, синтезированных в соответствии с результатами дизайна и прогноза

№	Соединение	Расчетные данные
		Токсичность, мг/кг
1	X, XI, XXXIII, XXXVI, XL, XLIV	501-1000
2	XXXII	1500-1800
3	XX, XXX	1800-2300
4	XXVIII	2300-3000
5	VII, XXXVII	3000-3500
6	XXXIX	4501-5000
7	VI, VIII, IX, XII-XVI, XVIII, XIX, XXII-XXVI, XXXI, XXXVIII, XLIII	>5000

Для трех соединений имеются экспериментальные данные по токсичности **XVIII** (LD₅₀ для крыс >5000 мг/кг), **XX** (LD₅₀ 1446-2500 мг/кг), **XLIV** (LD₅₀ 1100 мг/кг), табл. 6.

С точки зрения оптимального сочетания прогнозируемых свойств (высокая гербицидная активность - расчетный ранг 1 и низкая токсичность – LD₅₀ >5000 мг/кг) наиболее перспективными являются сконструированные соединения 2-[(4,6- Диметоксипиримидин-2-ил) окси] -4- (метоксииминоэтил) –5- метил бензойной кислоты метиловый эфир; 2-[(4,6- Диметоксипиримидин-2-ил) окси] - 4- метил - 5- (метоксииминоэтил) бензойной кислоты метиловый эфир (соединения **VIII**, **IX**, соответственно) и гетероциклические аналоги (соединения **XII**, **XIII**).

ВЫВОДЫ

1. Для производных амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений методами компьютерной химии и распознавания образов выявлены зависимости, связывающие их строение, гербицидную активность и токсичность, которые реализованы в том, что:

- определен количественный характер влияния подструктур на гербицидную актив-

ность и токсичность;

- выявлен комплекс структурных параметров (решающий набор признаков), характеризующих гербицидную активность исследуемых соединений;

- установлено, что некоторые фрагменты ($\text{CH}_2\text{het-O-C=C}$, $\text{SO}_2\text{-N-C=C}$; $\text{NH}_2\text{-N-SO}_2$, C=O-N-NH_2 ; $\text{O-N=C-CH}_2\text{het}$ и др.) оказывают однонаправленное действие на гербицидную активность и токсические свойства.

2. Разработаны математические модели прогноза гербицидной активности, показавшие хорошую согласованность прогнозируемых и экспериментальных данных (от 70 до 92 % на разных сериях соединений), которые использованы для прогноза гербицидной активности.

3. Определены направления дизайна и целенаправленного синтеза перспективных малотоксичных гербицидов на основе амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений. При этом установлено, что общей тенденцией для получения активных соединений, которая в общем согласуется с тенденцией модификации по токсичности, является модификация структур, содержащих азотистые гетероциклы, в которых предлагается замена атома водорода при гетероатоме (например, при аминогруппе, связанной с SO_2 , гидроксигруппе и пр.), атома Cl; замена заместителей в пиримидиновом цикле (Cl, SH и OH).

4. Осуществлено конструирование потенциально-активных структур; получены прогнозные оценки активности и токсичности. По расчетным данным установлено, что из сконструированных соединений по оценкам совокупности гербицидной активности и токсичности наиболее перспективными являются 2-[(4,6- Диметоксипиримидин-2-ил)окси] -4- (метоксииминоэтил) -5 -метил бензойной кислоты метиловый эфир; 2-[(4,6- Диметоксипиримидин-2-ил)окси] - 4-метил - 5- (метоксииминоэтил) бензойной кислоты метиловый эфир (соединения VIII, IX, соответственно) и гетероциклические аналоги (соединения XII, XIII).

5. Для 14 соединений получены экспериментальные данные по гербицидной активности. Соответствие прогнозируемых и экспериментальных данных составляет 70%. Соединение XLIV успешно прошло серию расширенных испытаний, токсичность его соответствует прогнозируемой.

6. Сформированы компьютерные база данных и база знаний, содержащие сведения о

влиянии фрагментов на гербицидную активность и токсичность, характеристики направлений модификации и модели прогноза амидо- и иминосодержащих гетероциклических соединений, необходимые для дизайна и прогнозной оценки новых соединений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Каримова Ф.С., Тюрина Л.А., Гильмханова В.Т. Оценка влияния структурных признаков N-,S-,O- содержащих гетероциклических соединений на проявление гербицидных свойств//Сборник научных статей республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Молодые ученые –новому тысячелетию». - Уфа, 2000. - С.173-175.

2. Каримова Ф.С., Гильмханова В.Т., Тюрина Л.А., Валитов Р.Б., Соломинова Т.С., Шаймухаметова Р.Х. Прогноз и выбор направлений синтеза гербицидно-активных гетероциклических производных//Сборник научных трудов X Всероссийской научной конференции «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений». - Саратов, 2000. - С. 83-84.

3. Каримова Ф.С., Тюрина Л.А. Поиск новых пестицидных препаратов на основе углеводородного сырья//Тез. докладов II- го Международного симпозиума «Наука и технология углеводородных дисперсных систем –2000». - Уфа, 2000. - С. 125.

4. Кирлан В.В., Тюрина Л.А., Кирлан А.В., Каримова Ф.С. Разработка компьютерной системы прогноза интервальных значений токсичности химических соединений//Тезисы докладов XIII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». - Тула, 2000. - С. 232.

5. Тюрина Л.А., Каримова Ф.С., Соломинова Т.С., Валитов Р.Б., Шаймухаметова Р.Х., Гильмханова В.Т. Фармакофоры как результат Saq для виртуального скрининга новых биологически-активных структур//Труды международной научно-технической конференции «Современные информационные технологии». - Пенза, 2000. - С. 95.

6. Лукманова А.Л., Колбин А.М., Тюрина Л.А., Соломинова Т.С., Шаймухаметова Р.Х., Лапирова А.С., Каримова Ф.С. Компьютерный прогноз и молекулярный дизайн потенциальных гербицидов из класса оксикарбоновых кислот//Тез. докладов II Всерос. науч.-техн. конф. «Компьютерные технологии в науке, проектировании, производстве». - Нижний Новгород, 2000. -часть XI.- С. 16.

7. Каримова Ф.С., Тюрина Л.А., Колбин А.М., Соломинова Т.С., Гильмханова В.Т., Шагалева З.Ф. Структурные предпосылки гербицидной активности гетероциклических производных сульфонилмочевин, молекулярный дизайн гербицидно- активных соединений//Тез. докладов 1-ой международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». - Москва, 2001. - С. 132.

8. Каримова Ф.С., Кирлан А.В., Кирлан С.А., Тюрина Л.А. Компьютерное моделирование связи «структура-биологическое действие» некоторых классов гетероциклических соединений//Материалы международной научно-практической конференции «Моделирование. Теория, методы средства». - Новочеркасск, 2001. - С. 35.

9. Лукманова А.Л., Кирлан А.В., Кирлан С.А., Каримова Ф.С., Тюрина Л.А. Направления модификации соединений класса оксиалканкарбоновых кислот//Материалы 52-й научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. - Уфа, 2001. - С.29.

10. Кирлан А.В., Каримова Ф.С., Кирлан С.А., Тюрина Л.А. Прогноз комплекса

биологических свойств N-,S-,O- содержащих гетероциклических соединений//Материалы 52-й научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. - Уфа, 2001. - С. 33.

11. Кирлан А.В., Кирлан С.А., Тюрина О.В., Кирлан В.В., Каримова Ф.С., Халиуллин Ф.А., Тюрина Л.А., Зулъкарнаев Т.Р., Кантор Е.А., Валитов Р.Б., Нуриева Г.Ю. Структурные характеристики токсичности производных азолов, выявленные методом SAR//Башкирский химический журнал. - 2000. - Т 7.- №5.- С.32-33.

12. Тюрина Л.А., Каримова Ф.С., Кирлан А.В., Кирлан С.А., Лукманова А.Л., Шагалева З.Р., Гильмханова В.Т., Валитов Р.Б., Давыдов А.М. Влияние строения некоторых гетероциклических соединений на их гербицидную активность и токсичность//Агрохимия. - 2002. - №3.- С.35-41.

13. Тюрина Л.А., Лукманова А.Л., Кирлан С.А., Кирлан А.В., Каримова Ф.С., Хлебникова Т.Д., Кантор Е.А. Молекулярный дизайн потенциальных гербицидов на основе производных окси-алканкарбоновых кислот//Агрохимия. - 2002. -№4.- С.65-69.

14. Кирлан А.В., Лукманова А.Л., Кирлан С.А., Каримова Ф.С., Кирлан В.В., Тюрина Л.А., Пилюгин В.С. Структурные предпосылки биологических свойств гетероциклических соединений//Доклады II Международной научно-практической конференции «Компьютерные технологии в науке, производстве, социальных и экономических процессах». - Новочеркасск, 2001. - С. 51.

15. Каримова Ф.С., Кирлан А.В., Гильмханова В.Т., Кирлан С.А., Тюрин А.А., Колбин А.М., Тюрина Л.А. Производные мочевины как объекты исследований связи «структура-биологическая активность-токсичность». Структурный анализ и комплексный прогноз потенциальных гербицидно-активных соединений//Башкирский химический журнал. - 2002. - Т 9.- №1.- С. 33-38.

16. Кирлан А.В., Альмухаметова Ф. С. (Каримова), Кирлан С.А., Гильмханова В.Т., Тюрин А.А., Кантор Е.А., Тюрина Л.А. Производные мочевины как объекты исследований связи «структура - биологическая активность - токсичность» Часть 1. Определение направлений целенаправленного синтеза потенциально перспективных пестицидов//Известия вузов. Химия и химическая технология. - 2002. - Т.45, вып. 5. – С. 132-139.

17. Альмухаметова Ф. С. (Каримова), Кирлан А.В., Кирлан С.А., Гильмханова В.Т., Кантор Е.А., Тюрина Л.А. Производные мочевины как объекты исследований связи «структура - биологическая активность - токсичность» Часть 2. Молекулярный дизайн малотоксичных пестицидно-активных соединений//Известия вузов. Химия и химическая технология. - 2002. - Т.45, вып. 6. – С. 42-46.