

CHEMISTRY AND MATERIALS SCIENCE

Синтез і фармакологічна активність амідів 2,4-диметил-1,3-оксазол-5- карбоної кислоти

Кудрик Владислав Юрійович¹, Янченко Віктор Олексійович²

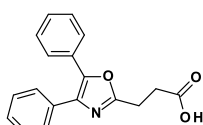
¹ магістрант природничо-математичного факультету;
Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка; Україна

² кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри хімії,
технологій та фармації;
Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка; Україна

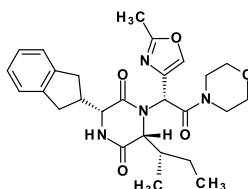
Оксазол є фундаментальною гетероциклічною системою органічної хімії та базовою структурною одиницею широкого класу конденсованих ароматичних гетеросистем. Його кільце містить атоми кисню та нітрогену, розділені атомом карбону, що зумовлює електронні властивості, реакційну здатність і ароматичний характер сполуки [1]. Незважаючи на ароматичність, оксазоли поступаються тіазолам за її ступенем.

Похідні оксазолу характеризуються широким спектром фармакологічної активності [2]. Зокрема, оксапрозин є представником НПЗП, ретозибан проявляє токолітичну дію, а макроциклічний теломестатин інгібує теломеразу пухлинних клітин *in vitro* [2].

Серед стимулювальних засобів вирізняється амінорекс (5-феніл-2-амінооксазолін), спочатку розроблений як аноректик, застосування якого було припинено через ризик легеневої гіпертензії та серцевої недостатності.



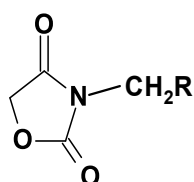
Оксапрозин



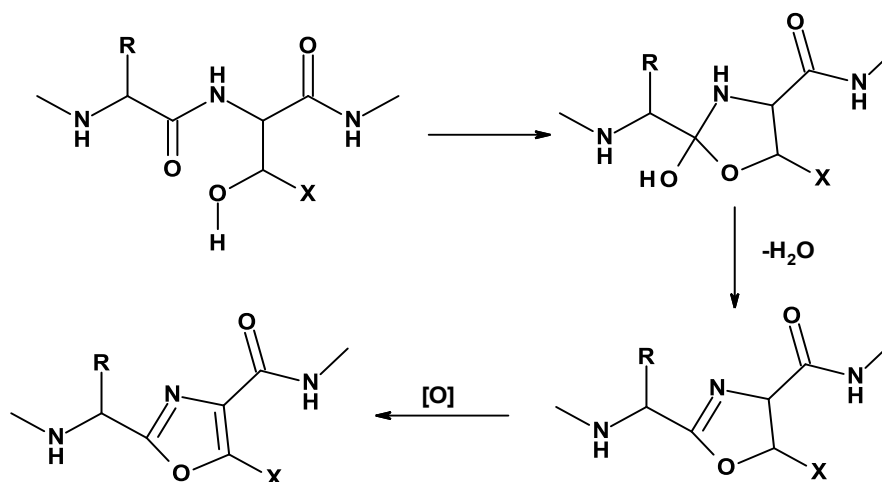
CHEMISTRY AND MATERIALS SCIENCE

Його структурний аналог 4-метиламінорекс, що певний час траплявся на нелегальному ринку, не набув поширення через вузьке терапевтичне вікно та високу судомну активність [2]. Пемолін – 4-кетопохідне амінорексу – і споріднені сполуки проявляють стимулювальну дію за відносно низької токсичності.

Оксазольні похідні також включають сполуки з антиконвульсантними та снодійними властивостями, що містять фрагмент 1,3-оксазолідин-2,4-діону [2].



В асиметричному синтезі широко застосовують оксазолідинони Еванса – допоміжні реагенти, отримані з природних амінокислот, зокрема L-валіну [3].



де $X = H, CH_3$

У природних біомолекулах оксазольні фрагменти формуються внаслідок ферментативних перетворень у нерибосомних пептидних системах: циклізації бокових груп серину або треоніну з подальшим ферментативним окисненням [4].

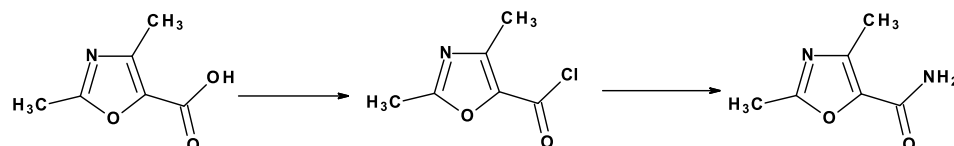
Амідна група, будучи універсальним «будівельним блоком» пептидних зв'язків у живих організмах, є однією з ключових функціональних груп органічного синтезу. Амідні зв'язки

CHEMISTRY AND MATERIALS SCIENCE

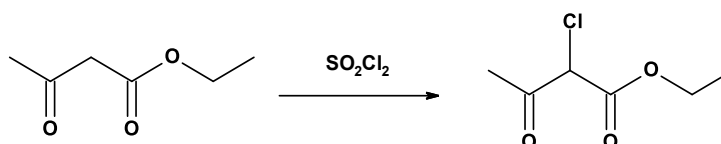
поширені не лише в біологічних системах, а й у великій кількості синтетичних молекул, зокрема лікарських засобах.

Аміди здатні вступати в різноманітні хімічні перетворення, що забезпечує доступ до широкого спектра функціональних груп, зокрема тіоамідів, нітрилів і амінів, за відносно м'яких умов. У цьому контексті аміди виступають важливою синтетичною ланкою між карбоновими кислотами та їх похідними, отримання яких безпосередньо з кислот є ускладненим або неможливим.

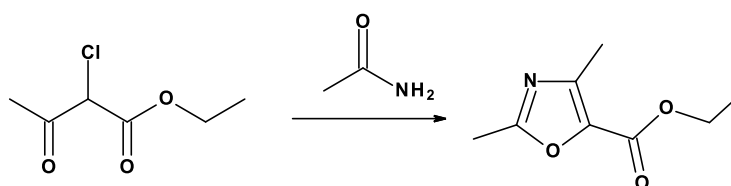
Зазвичай амідні зв'язки формують шляхом взаємодії карбонових кислот з амінами; однак пряма конденсація за кімнатної температури не відбувається, а дегідратація потребує високих температур ($\approx 200\text{ }^{\circ}\text{C}$), що є неприйнятним для багатьох субстратів. Тому на практиці застосовують попередню активацію карбонової кислоти, яка полягає у перетворенні гідроксильної групи на гарну відхідну групу перед взаємодією з аміном.



Нами було вирішено здійснити синтез 2,4-диметил-оксазол-5-карбонової кислоти. Базовою структурою було вибрано етилацетоацетат, який спочатку було хлоровано по метиленовій складовій за допомогою сульфурилхлориду.

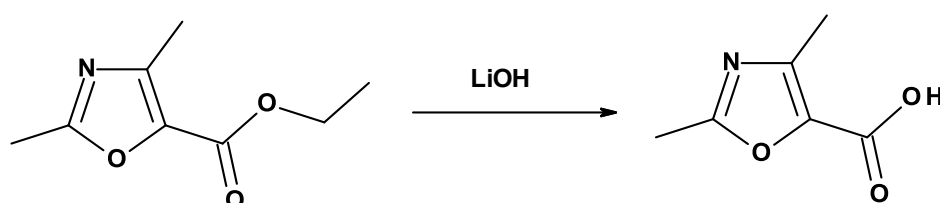


Отриманий етилхлорацетоацетат потім ввели в реакцію з ацетамідом для отримання етилового етеру 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

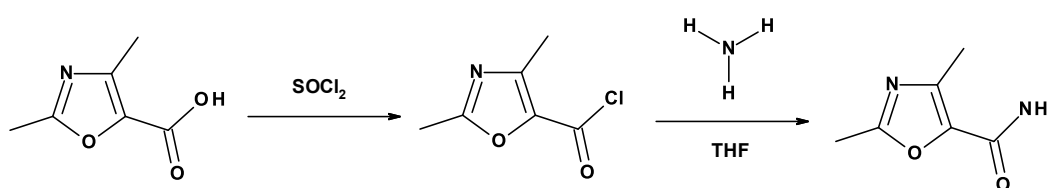


CHEMISTRY AND MATERIALS SCIENCE

На наступному етапі етиловий естер 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти був підданий гідролізу, що призвело до утворення 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.



Остання була переведена в хлороангідрид, який після обробки амоніаком перетворився на амід 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти.

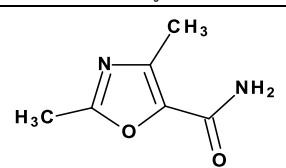
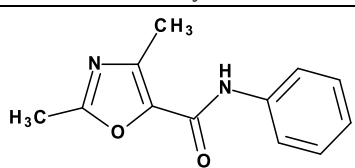
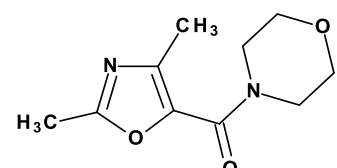
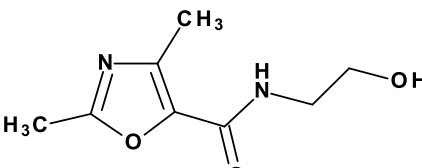


На ЯМР-спектрі було зафіксовано появу чітких сигналів у області 7–8 м.д., з відносними інтенсивностями близько до 1, що є доказом наявності амідної групи у отриманій речовині.

На наступному етапі дослідження нами було обрано ряд амінів для створення віртуальної бібліотеки амідів 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти (таб. 1.).

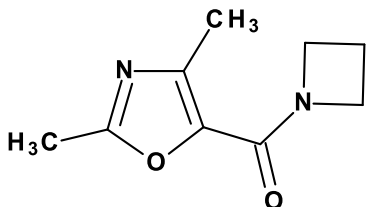
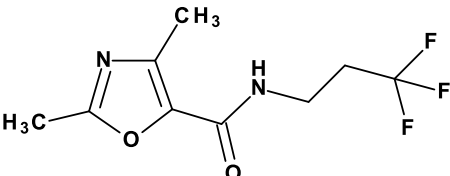
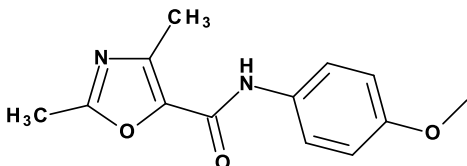
Таблиця 1

Будова досліджуваних амідів 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти

№	Сполука	№	Сполука
1a		1e	
1b		1f	

CHEMISTRY AND MATERIALS SCIENCE

Продовження табл. 1

1c		1g	
1d			

Використовуючи програму Chem3D з пакету програм ChemOffice було здійснено розрахунки енергетичних характеристик (енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (HOMO) та нижньої вакантної молекулярної орбіталі (LUMO)).

Одним із ключових показників, що відображає схильність молекули до хімічних перетворень, є величина енергетичної щільності – різниця між енергіями ВЗМО та НВМО. Згідно з даними [5], сполуки з енергетичною щільною понад 1 еВ зазвичай проявляють підвищену реакційну здатність. Отже, усі проаналізовані сполуки можна віднести до високореакційноздатних, що підкреслює їхню перспективність як потенційних фармакологічно активних агентів.

Таблиця 2

**Енергетичні характеристики амідів
2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти**

Сполука	HOMO, eV	LUMO, eV	ΔE , eV
a	-9,877	-0,119	9,758
b	-9,564	1,538	11,102
c	-9,562	1,864	11,426
d	-9,502	-0,953	8,549
e	-9,565	-1,282	8,283
f	-7,289	1,001	8,290
g	-7,442	0,912	8,354

Для оцінки потенційної здатності сполук взаємодіяти з білковими мішенями використовували онлайн-інструмент SuperPred. Ця система аналізує структуру поданої молекули та співставляє її з великою колекцією відомих лікарських засобів разом із їхніми встановленими мішенями й біологічними

CHEMISTRY AND MATERIALS SCIENCE

шляхами. Такий підхід дає змогу прогнозувати можливі напрями фармакологічної активності та полегшує виявлення перспективних кандидатів на створення нових препаратів [6].

Використання сервісу Super-Pred дало змогу визначити для кожної зі сполук понад сотню потенційних білків-мішеней із різною ймовірністю зв'язування у ролі лігандів. Для сполук 1 а-є, які не мають замісника в третьому положенні гетеросистеми, найвищу прогнозовану спорідненість встановлено щодо білків G-protein coupled bile acid receptor 1, Ras-related protein Rab-9A, Pregnane X receptor, Casein kinase II alpha/beta, Prostanoid EP1 receptor, Protein-tyrosine phosphatase 2C.

Отримані дані вказують на перспективність пошуку серед похідних амідів

2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти сполук з анальгезуючою, протипухлинною, антидіабетичною та антиартеріосклеротичною активністю.

Таблиця 3

**Ймовірність зв'язування амідів
2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбонової кислоти з білками-лігандами**

	a	b	c	d	e	f	g
G-protein coupled bile acid receptor 1	92,61	93,84	81,73	81,7	72,08	68,26	83,31
Ras-related protein Rab-9A	88,35	95,43	91,84	98,7	98,53	98,1	97,55
Pregnane X receptor	86,52	70,22	75,91	95,79	96,12	92,09	94,53
Casein kinase II alpha/beta	84,45	86,79	90,89	90,73	94,92	85,35	87,48
Prostanoid EP1 receptor	83,71	77,67	81,39	66,96		75,28	83,86
Protein-tyrosine phosphatase 2C	80,89	82,16	82,32	85,35	75,43	70,6	63,14

Для пошуку кореляційних залежностей між ймовірністю зв'язування з білком та квантово-хімічними параметрами молекул проводили регресійний та кореляційний аналіз за допомогою програми Microsoft Excel.

Аналіз залежностей (табл. 4) показав, що біологічні властивості сполук корелюють з такими квантово-хімічними характеристиками як енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі, енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі та величина енергетичної щільності. Серед усіх проаналізованих залежностей встановлено високу кореляцію лише величини

CHEMISTRY AND MATERIALS SCIENCE

енергетичної щілини для ймовірності зв'язування з білком Pregnane X receptor.

Таблиця 4

Результати регресійного та кореляційного аналізу в координатах вірогідність зв'язування з білками – квантово-хімічні дескриптори

Активність	R2	Рівняння регресії
Pregnane X receptor	$R^2 = 0,9177$	$P = -7,209 \times \Delta E + 155,04$

Таким чином:

- проведені квантово-хімічні розрахунки дозволили визначити ключові молекулярні параметри сполуки, зокрема енергії HOMO/LUMO та величину енергетичної щілини;

- комп'ютерне моделювання показало, що частина синтезованих сполук здатна ефективно зв'язуватися з біологічно важливими білками-мішенями, що підкреслює їхній потенціал як лігандів;

- кореляційний та регресійний аналіз виявив статистично значущий зв'язок між енергетичною щілиною та ймовірністю лігандної активності щодо рецептора Pregnane X;

- одержані результати можуть слугувати підґрунтям для спрямованого синтезу нових сполук із прогнозованою фармакологічною активністю та подальшого проведення доклінічних досліджень.

References:

- [1] Хімія гетероциклічних сполук : лекційний курс та лабораторний практикум для студентів закладів вищої освіти зі спеціальностей 102 Хімія та 226 Фармація, промислова фармація : навч. посіб. / Янченко В. О., Суховєєв В. В., Демченко А. М., Потебня Г. П. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2020. 312 с.
- [2] Біологічно активні речовини. Навчальний посібник / В.О. Янченко, О.С. Смольський, Н.С. Ясна. Чернігів: НУЧК, 2023. 348 с.
- [3] Ю. В. Ішков. Асиметричний синтез : конспект лекцій для самостійної роботи здобувачів третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти спеціальності 102 Хімія. Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. 48 с.
- [4] Sinha Roy R. et al. Thiazole and oxazole peptides: biosynthesis and molecular machinery. *Nat. Prod. Rep* 1999, 16, 249-263.
- [5] Gallo, K., Goede, A., Preissner, R., & Gohlke, B.O. SuperPred 3.0: Drug classification and targetprediction-a machine learning approach. *Nucleic Acids Research* 2022, 50(1), 726-731.
- [6] Aihara, J Reduced HOMO-LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of Physical Chemistry A* 1999, 103, 7487-7495.