

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ ДИЗАЙН, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА

О. С. Солодкова¹⁾, С. Н. Шахаб¹⁾

¹⁾ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь, siyamakshahab@mail.ru

В настоящей работе выполнен квантово-химический расчет производных пиразола, в частности, 3-(2-бромфенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1Н-пиразола и 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1Н-пиразола методом HF в базисе 6-31G* с оптимизацией геометрии по всем параметрам стандартным градиентным методом. Получено оптимизированное равновесное строение этих соединений. Теоретически оценены их биологическая активность и фармакокинетические свойства.

Ключевые слова: квантово-химические расчеты; Gaussian 09W; компьютерная химия; биологическая активность.

MOLECULAR QUANTUM CHEMICAL DESIGN, BIOLOGICAL ACTIVITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF PYRAZOLE DERIVATIVES

О. С. Saladkova¹⁾, С. Н. Shahab¹⁾

¹⁾ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Dolgobrodskaya str., 23/1, 220070, Minsk, Belarus, siyamakshahab@mail.ru

In the present work quantum-chemical calculation of some pyrazole molecules, in particular, 3-(2-bromophenyl)-5-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazole and 3-(4-nitrophenyl)-5-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazole by HF method in 6-31G* basis with geometry optimization in all parameters by standard gradient method has been performed for the first time. The optimized geometrical of these compounds have been obtained. Their biological activity and pharmacokinetic properties were theoretically evaluated.

Keywords: quantum-chemical calculations; Gaussian 09W; computational chemistry; biological activity.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2025-1-370-373>

Одним из наиболее эффективных методов изучения окружающих нас явлений является научный эксперимент. Его смысл заключается в воспроизведении изучаемого природного явления в контролируемых условиях. Однако иногда проведение эксперимента невозможно из-за высоких экономических затрат или нежелательных последствий. В таких ситуациях исследуемый объект заменяется компьютерной моделью, что позволяет осуществлять анализ и проводить вычислительные эксперименты, которые могут быть трудными или непредсказуемыми в реальной жизни. С развитием персональных компьютеров, информационных технологий и суперкомпьютеров, моделирование стало мощным инструментом для анализа физических, технических, биологических, экономических и других систем. Современная химия широко применяет математические и компьютерные методы для проведения исследований физико-химических процессов, что позволяет оценить направление протекания химических реакций, рассчитать распределение зарядов в молекулах, определить равновесную геометрию сложных молекул и молекулярных комплексов, вычислить энергию межмолекулярных взаимодействий, оказывающих влияние на биологическую активность молекул. В свою очередь, данные о свойствах веществ, полученные путем компьютерного моделирования используются в фармакологии при разработке новых лекарственных субстанций.

Одним из перспективных и развивающихся направлений в данной области является поиск средств, близких по структуре к «естественным» пиримидинам [1]. Как известно, пиримидиновые основания входят в состав нуклеиновых кислот, а их производные сочетают в себе разные виды фармакологической активности: обезболивающей, противовирусной, противовоспалительной, противоопухолевой и др. Экспериментальным путем установлено, что соединения этой группы также ускоряют процессы reparативной регенерации, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [2].

В работе проведено полное квантово-химическое моделирование 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H- пиразола и 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1H-пиразола методом HF/6-31G* с целью оценки их биологической активности и фармакокинетических свойств.

Для расчетов использован персональный компьютер с установленной операционной системой Windows 11и процессором AMD Ryzen 7 (3.20 GHz).

Оптимизированное строение и заряды на атомах, 3-(2-бромфенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H-пиразола и 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H-пиразола показаны на рис.1-2.

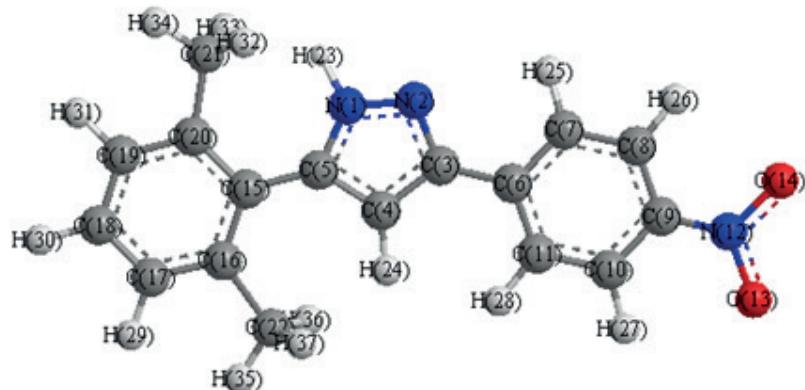


Рис. 1. Оптимизированная структура 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1H-пиразола

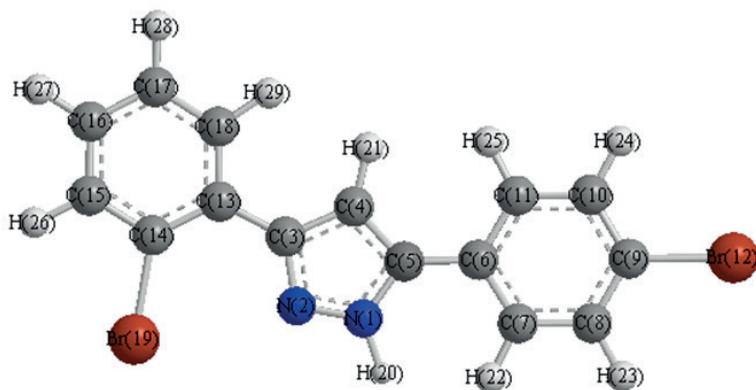


Рис. 2. Оптимизированная структура 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1H-пиразола

Для изучения биологической активности свойств молекул с помощью программного пакета Gaussian 09W рассчитаны энергии высшей занятой и низшей вакантной орбиталей, ширина запрещенной зоны ($E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO}$). Также рассчитаны электрические свойства молекулы, включая потенциал ионизации (IP), средство к электрону (EA), твердость (η), мягкость (S), электроотрицательность (μ), электрофильный индекс (ω). Электрические

свойства вычислены на основе оптимизированной структуры в газовой среде [3]. Для расчета использованы следующие формулы:

$$IP = -E_{HOMO}(\vartheta B) \quad (1)$$

$$EA = -E_{LUMO}(\vartheta B) \quad (2)$$

$$\eta = \frac{(IP - EA)}{2}(\vartheta B) \quad (3)$$

$$\mu = \frac{(IP + EA)}{2}(\vartheta B) \quad (4)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}(\vartheta B) \quad (5)$$

$$S = \frac{1}{\eta}(\vartheta B) \quad (6)$$

$$E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (7)$$

Результаты расчетов, а также полная энергия молекулы (HF) приведены в таблице 1.

Таблица I
**Электрические свойства 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1Н-пиразола
и 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразола**

Соединение	E _{HOMO} , eV	E _{LUMO} , eV	IP, eV	EA, eV	η , eV	S, eV ⁻¹	μ , eV	ω , eV	E _g , eV	HF kcal/mol
3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1Н-пиразол	-0,326	0,059	0,326	-0,059	0,193	2,598	-0,134	0,002	0,385	-0,61
3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразол	-0,311	0,095	0,311	-0,095	0,203	2,463	-0,108	0,001	0,406	-0,14

Исходя из проведенных расчетов, можно сделать вывод о том, что исследуемые молекулы являются биологически активными, обладают достаточно высокой антиоксидантной активностью и могут быть рассмотрены в качестве перспективных веществ-кандидатов в лекарства.

Оценка фармакокинетики, лекарственной схожести и пригодности для медицинской химии данных молекул исследованы с использованием правила пяти Липински и интернет-ресурса SwissAdme [4].

Для оценки фармакокинетических свойств исследуемых соединений проанализированы следующие параметры: молекулярная масса (<500 г/моль), растворимость ($\text{LogS} < -5$), липофильность ($\text{LogP} < 5$), количество вращающихся связей ($\text{RotB} < 10$), количество доноров водородной связи ($H_d < 5$), количество акцепторов водородной связи ($H_a < 10$) и топологическая полярная площадь поверхности (TPSA 40-130), кишечная абсорбция (Intestinal absorption >70 %). Результаты анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2

Фармакокинетические свойства 3-(4-нитрофенил)-5-(2,6-димтилфенил)-1Н-пиразола и 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразола

	3-(4-нитрофенил) -5-(2,6-димтилфенил) -1Н-пиразол	3-(2-бромфенил) -5-(4-бромфенил) -1Н-пиразол
Молекулярная масса	293,32 г/моль	378,06 г/моль
Количество вращающихся связей	3	2
Количество акцепторов водородной связи	3	1
Количество доноров водородной связи	1	1
TPSA	74,5 Å	84,86 Å
Log Po/w	3,31	5,40
Log S	-4,62	-5,81
Взаимодействие с цитохромами	есть	есть
Кишечная абсорбция	91,74	90,212

Полученные результаты свидетельствуют о нецелесообразности использования данных соединений в качестве кандидатов при разработке лекарственных средств, т.к. оба вещества проявляют токсическую активность (взаимодействуют с цитохромами), кроме того, 3-(2-бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1Н-пиразол имеет липофильность >5, что противоречит правилу пяти Липински. Однако, изучаемые структуры показали достаточно высокую биологическую активность, и работа по дальнейшей оптимизации их структур будет являться предметом следующих исследований.

Библиографические ссылки

1. Синтез и биологическая активность производных пиридинина / А. Р. Гимадиева [и др]. // Башкирский химический журнал. 2007. – №14. С. 5–2.
2. Фармакологическая активность производных пиридинина / А. О. Осипов [и др]. // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. 2011. № 8. С. 167–172.
3. Квантово-химическое моделирование термохимических свойств молекул высокоэнергетических тетразинов / Волохов В. М. [и др]. // Вестник ЮУрГУ. Серия: Вычислительная математика и информатика. 2021. Т. 10, № 2. С. 82–96.
4. Synthesis and antimicrobial activity of pyrazole nucleus containing 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives / H. B'Bhatt [et al.] // Arabian Journal of Chemistry. 2017. vol. 1, iss. 1. P. 15–19.