

## Прогнозирование биологической активности N-винил-3(5)-метилпиразола и полимеров на его основе

### Prediction of the biological activity of N-vinyl-3 (5)-methylpyrazole and polymers based on it

*Н.А. ЛАВРОВ, К.О. САМОЙЛОВА*

*N.A. LAVROV, K.O. SAMOYLOVA*

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), г. Санкт-Петербург, Россия  
St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, Russia  
lna@lti-gti.ru.

Представлены результаты исследований по прогнозированию биологической активности N-винил-3(5)-метилпиразола (ВМП) с использованием веб-ресурса PASS Online и программы CurveExpert. Показана возможность оценки биологической активности полимеров ВМП. Установлено, что мономер и полимеры на основе ВМП обладают собственной биологической активностью.

**Ключевые слова:** N-винил-3(5)-метилпиразол, полимеры N-винил-3(5)-метилпиразола, биологическая активность мономеров и полимеров

The results of studies on the prediction of the biological activity of N-vinyl-3(5)-methylpyrazole (VMP) using the PASS Online web resource and the CurveExpert program are presented. The possibility of evaluating the biological activity of VMP polymers is shown. It is established that the monomer and polymers based on VMP have their own biological activity.

**Keywords:** N-vinyl-3(5)-methylpyrazole, polymers of N-vinyl-3(5)-methylpyrazole, biological activity of monomers and polymers

DOI: 10.35164/0554-2901-2021-7-8-15-17

В процессе проведения исследований по разработке полимеров – носителей биологически активных веществ (БАВ) на основе N-винильных соединений [1, 2] были выполнены работы по получению и модификации полимеров на основе N-винил-3(5)-метилпиразола (ВМП). Разработан принципиально новый способ получения полимеров ВМП [3], изучены кинетические закономерности полимеризации, сополимеризации и модификации полимеров. Результаты исследований были обобщены в обзорах [4–6], а также вошли в одну из глав монографии [7]. Но биологическая активность ВМП и полимеров на его основе не изучалась.

Многие органические соединения потенциально обладают биологической активностью. Известно, что для предсказания биологической активности органических соединений можно использовать веб-ресурс PASS Online и программы, определяющие математическую зависимость между биологической активностью и структурой органического вещества, такие как CurveExpert [8]. Прогноз биологической активности органических соединений осуществляется по их структурным формулам на основе анализа связей структура – активность в обучающей выборке, содержащей информацию о структуре и биологической активности более 300 тысяч органических соединений. Средняя точность прогноза свыше 95%. В результате проведенного исследования составляется список прогнозируемых видов активности с оценками вероятности наличия каждого вида активности ( $P_a$ ) или отсутствия данного вида активности ( $P_i$ ).

Ранее нами с использованием данного веб-ресурса были проведены исследования по прогнозированию биологической активности мономеров N-винилсукцинимида (ВСИ), N-винилпириролидона (ВП) и их полимерных производных [9]. Результаты работ показали эффективность использования этого метода.

В данной статье впервые представлены результаты исследований по прогнозированию биологической активности ВМП с использованием данной программы, а также показана возможность оценки биологической активности их полимерных производных, имеющих молекулярную массу, допустимую программой.

ВМП представляет собой смесь двух изомеров – N-винил-3-метилпиразола (ВЗМП) и N-винил-5-метилпиразола (В5МП) [10].

Поэтому в таблицах 1 и 2 представлен прогноз биологической активности мономеров ВЗМП и В5МП, причем сделана выборка с наиболее высокой вероятностью проявления наличия каждого вида активности ( $P_a$ ). Видно, что спектр активности достаточно широк. В основном оба изомера могут ингибировать ферменты, обеспечивающие функционирование разных органов.

**Таблица 1. Прогнозируемый спектр биологической активности мономера N-винил-3-метилпиразола.**

Вид активности	Вероятность $P_a$	Вероятность $P_i$
ALK inhibitor	0,985	0,000
Tyrosine-protein kinase receptor FLT3 inhibitor	0,982	0,001
Protein-serine-threonine kinase inhibitor	0,955	0,003
Antineoplastic (ovarian cancer)	0,877	0,003
Polo-like kinase inhibitor	0,833	0,001
Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor	0,770	0,042
Chloride peroxidase inhibitor	0,738	0,007
5-O-(4-coumaroyl)-D-quinatate 3'-monooxygenase inhibitor	0,699	0,023
CYP2A8 substrate	0,693	0,008
Protein kinase inhibitor	0,684	0,008
Chlordecone reductase inhibitor	0,684	0,043
Antineoplastic	0,680	0,029
Amine dehydrogenase inhibitor	0,676	0,009
Cl-transporting ATPase inhibitor	0,661	0,018

Перечень видов активности обоих изомеров почти повторяется в обеих таблицах, но численные значения, характеризующие вероятность проявления того или иного вида активности, различаются. То есть местоположение электронодонорной метильной группы в пиразольном кольце оказывает влияние на биологическую активность мономера.

**Таблица 2. Прогнозируемый спектр биологической активности мономера N-винил-5-метилпиразола.**

Вид активности	Вероятность $P_a$	Вероятность $P_i$
ALK inhibitor	0,986	0,000
Tyrosine-protein kinase receptor FLT3 inhibitor	0,957	0,001
Protein-serine-threonine kinase inhibitor	0,883	0,003
Polo-like kinase inhibitor	0,796	0,001
Antineoplastic (ovarian cancer)	0,785	0,004
Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor	0,770	0,042
CYP2A8 substrate	0,754	0,005
Chloride peroxidase inhibitor	0,738	0,007
5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat 3'-monoxygenase inhibitor	0,699	0,023
Antineoplastic	0,690	0,028
Chlordecone reductase inhibitor	0,684	0,043
Amine dehydrogenase inhibitor	0,676	0,009
Acrocyndropepsin inhibitor	0,676	0,051
Cl--transporting ATPase inhibitor	0,661	0,018

Используя структурные формулы не только мономеров, но и их полимерных производных, содержащих разное количество мономерных звеньев в цепи, в работе [9] нами впервые была предпринята попытка оценить биологическую активность поли-N-винилсукцинимидов и поли-N-винилпирролидонов. Показано, что биологическая активность полимеров изменяется незначительно с ростом числа мономерных звеньев, входящих в состав полимерной цепи. Оценка биологической активности полимерных производных проводилась при таких значениях молекулярной массы, которые допускала программа.

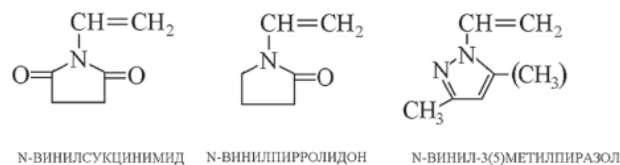
По аналогии с работой [9] проведена оценка биологической активности полимерных производных ВМП при длине цепи 9 звеньев (таблицы 3 и 4).

**Таблица 3. Прогнозируемый спектр биологической активности поли-N-винил-3-метилпиразола (длина цепи 9 звеньев).**

Вид активности	Вероятность $P_a$	Вероятность $P_i$
Antiischemic, cerebral	0,789	0,015
Chymosin inhibitor	0,537	0,097
Saccharopepsin inhibitor	0,537	0,097
Acrocyndropepsin inhibitor	0,537	0,097
5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat 3'-monoxygenase inhibitor	0,524	0,074
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0,517	0,082
Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor	0,510	0,060
Platelet aggregation stimulant	0,506	0,066
Platelet adhesion inhibitor	0,485	0,078
Anxiolytic	0,481	0,028
Carboxypeptidase Taq inhibitor	0,473	0,067
Pseudolysin inhibitor	0,470	0,110
Antialcoholic	0,437	0,012
CYP2A8 substrate	0,423	0,053
MAP3K5 inhibitor	0,419	0,020
CDK9/cyclin T1 inhibitor	0,416	0,038
Renal disease treatment	0,365	0,010

Установлено, что как мономеры, так и полимеры ВМП обладают собственной биологической активностью. Но, сравнивая значения, приведенные в таблицах 1 и 3, 2 и 4, характеризующие биологическую активность мономеров и соответствующих им полимеров, можно заметить, что мономеры и их полимерные производные могут иметь одинаковые виды активности, но вероятность их проявления в мономерах и полимерах значительно различается. То есть если у поли-N-винилсукцинимидов и поли-N-винилпирролидонов биологическая активность изменяется незначительно с ростом

числа мономерных звеньев, и их полимерные производные проявляют практически те же виды активности, что и соответствующие мономеры, то у N-винилметилпиразолов такая закономерность не наблюдается. Видимо, сказывается существенное различие в строении мономеров.

**Таблица 4. Прогнозируемый спектр биологической активности поли-N-винил-5-метилпиразола (длина цепи 9 звеньев).**

Вид активности	Вероятность $P_a$	Вероятность $P_i$
Antiischemic, cerebral	0,775	0,017
Antiasthmatic	0,542	0,022
Saccharopepsin inhibitor	0,537	0,097
Acrocyndropepsin inhibitor	0,537	0,097
Chymosin inhibitor	0,537	0,097
5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat 3'-monoxygenase inhibitor	0,524	0,074
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0,517	0,082
Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor	0,510	0,060
CYP2A8 substrate	0,505	0,033
Platelet adhesion inhibitor	0,485	0,078
Carboxypeptidase Taq inhibitor	0,473	0,067
Pseudolysin inhibitor	0,470	0,110
Platelet aggregation stimulant	0,455	0,099
Alkylacetyllycerophosphatase inhibitor	0,418	0,084
CDK9/cyclin T1 inhibitor	0,416	0,038
Antialcoholic	0,396	0,023

В молекулах мономеров между неподеленной электронной парой атома азота и  $\pi$ -электронами двойной связи винильной группы существует р- $\pi$  сопряжение, причем эффект сопряжения зависит от строения заместителя.

У N-винильных соединений с заместителями нециклического строения он относительно невелик, о чем свидетельствует низкое значение параметра  $Q$  Алфрея–Прайса. Величина  $Q$ , например, N-винил-N-метилацетамида, составляет 0,062 [2].

Соединения, имеющие заместители циклической структуры, отличаются более высоким эффектом сопряжения. Но, как правило, N-винильные мономеры имеют все же не очень высокое значение параметра  $Q$ : эта величина для N-винилсукцинимидов составляет 0,13, для N-винилпирролидонов – 0,14 [2]. Поэтому спектры биологической активности мономеров и соответствующих полимерных производных различаются незначительно, так как при раскрытии двойных связей винильных групп ВСИ и ВП происходит несущественное перераспределение электронной плотности.

Мономеры, содержащие заместители циклической структуры с ненасыщенными связями, имеют более высокий эффект сопряжения. Величина  $Q$  ВМП составляет 1,14 [11]. При раскрытии двойной связи винильной группы и образовании полимерной цепи происходит существенное перераспределение электронной плотности в молекулах, поэтому спектры биологической активности мономеров ВМП и получаемого полимера различаются.

### Литература

1. Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.В., Шальнова Л.И. Полимеры – носители биологически активных веществ / Под редакцией Е.Ф. Панарина и Н.А. Лаврова. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2014. – 304 с.
2. Лавров Н.А. Полимеры на основе N-винилсукцинимидов. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2011. – 240 с.
3. А.с. 1812180 СССР. Способ получения (со)полимеров N-винил-3(5)-метилпиразола / Н.А. Лавров, О.В. Стулова, Н.В. Редина // Бюлл. – 1993. – №16.

4. Лавров Н.А. Влияние среды на кинетику (со)полимеризации и свойства (со)полимеров N-винил-3(5)-метилпиразола // Журн. прикл. химии. – 2001. – Т. 74, №5. – С. 781–788.
  5. Лавров Н.А. Реакционная среда и кинетика (со)полимеризации N-винил-3(5)-метилпиразола // Пласт. массы. – 2006 – №9. – С. 31–37.
  6. Лавров Н.А. Особенности щелочного гидролиза N-винильных и акриловых полимеров // Пласт. массы. – 2001. – № 12. – С. 24–28.
  7. Лавров Н.А. Полимеры на основе 2-гидроксиэтилметакрилата. - СПб.: ЦОП «Профессия», 2017. – 176 с.
  8. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Поройков В.В. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – №3. – С. 483–499.
  9. Лавров Н.А., Самойлова К.О. Прогнозирование биологической активности N-винильных соединений и полимеров на их основе // Все материалы. Энциклопедический справочник. – 2021. – №1. – С. 2–6.
  10. Лавров Н.А., Новацкий А.Г., Нестеренко В.Д., Зайцева Е.В. Синтез и особенности (со)полимеризации N-винил-3(5)-метилпиразола // Химическая технология, свойства и применение пластмасс: Межвуз. сб. науч. тр. / ЛТИ им. Ленсовета. – Л.: 1984. – С. 21–27.
  11. Lavrov N.A. Reaction medium and kinetics of (co)polymerisation of N-vinyl-3(5)-methylpyrazole // International Polymer Science and Technology. – 2007. – Vol. 34, №9. – P. 17–27.
- 
-