

## Poszukiwanie nowych aktywnych związków z grupy *N*-arylo-*C*-nitroazoli o działaniu antypierwotniakowym

Marta Kurpet

Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii  
Politechnika Śląska w Gliwicach

2- i 5-Nitroimidazole są skutecznymi lekami antypierwotniakowymi, jednak wykazują pewną mutagenność[1]. Stąd wzrost zainteresowania związkami o podobnym spectrum działania, będącymi jednocześnie bezpieczniejszymi dla pacjenta. Zespół J. Suwińskiego otrzymał szereg nowych 1-arylo-4-nitroimidazoli o potwierdzonym działaniu antypierwotniakowym. Wydajną metodą syntezy tych związków jest reakcja dinitroimidazolu z aminą aromatyczną [2]. Poważnym ograniczeniem metody jest konieczność użycia 1,4-dinitroimidazolu jako reagenta wyjściowego. Zarówno sam związek jak i proces otrzymywania stwarzają niebezpieczeństwo wybuchu. Dlatego poszukuje się alternatywnych, bezpieczniejszych dróg syntezy tego typu związków. Równoległe prowadzone są badania nad innymi związkami z grupy *N*-arylo-*C*-nitroazoli, które mogą wykazywać żadaną aktywność biologiczną.

Wprowadzenie metody SAR pozwoliło na skrócenie kosztownego i żmudnego procesu poszukiwania nowych związków biologicznie aktywnych. Dalszym krokiem (QSAR) było wprowadzenie deskryptorów molekularnych - funkcji matematycznych przypisujących wartości liczbowe określonym parametrom fizykochemicznym cząsteczki [3]. Analiza wartości tych parametrów wykazała, że winny one leżeć w pewnych zakresach, określonych m.in. za pomocą Reguły Pięciu (masa cząsteczkowa <500, liczba donorów wiązań wodorowych (OH, NH) < 5, liczba akceptorów wiązań wodorowych (O, N) < 10, logarytm współczynnika podziału lipidy-woda  $\log P < 5$ ) [4]. Dodatkowo ważnym deskryptorem związków, których aktywność biologiczna związana jest z redukcją w komórce żywej, jest wartość energii orbitalu LUMO, która dla *N*-arylo-*C*-nitroazoli winna leżeć w przedziale -1.3-1,2 eV.

Pierwszy etap pracy polegał na analizie wartości parametrów wyznaczonych za pomocą dostępnych programów komputerowych i kalkulatorów *on-line* oraz wybór związków, dla których wyznaczone wartości deskryptorów sugerują ich aktywność biologiczną. Biorąc pod uwagę parametry fizykochemiczne oraz możliwości syntezy dokonano wyboru związków z grupy nitropirazoli oraz nitro-1,2,3-triazoli, w których pierścień benzenowy połączony z częścią azolową przez atom azotu *N*-1 jest odpowiednio podstawiony w pozycji *para* lub *meta* grupą trifluorometoksy bądź metoksy. Zaproponowano metody syntezy tych związków, gdyż zgodnie z naszą wiedzą, związki te nie zostały do tej pory opisane w literaturze.

- [1] K. Burlerh, I. Howes, J.E. Lynch, D.K. Pirie, *J. Med. Chem.*, 10, 891-897 (1967)
- [2] J. Suwiński, W. Szczepankiewicz, *Arch. Pharm (Weinheim)*, 325, 317-324 (1992)
- [3] [www.indiana.edu/~cheminfo/C371/371\\_Molecular\\_Descriptors.ppt](http://www.indiana.edu/~cheminfo/C371/371_Molecular_Descriptors.ppt) presentation
- [4] D.E. Clark, S.D. Pickett, *DDT*, 5, 49-58 (2000)