Рекомендована д.м.н., професором І.А.Зупанцем

УДК 615.015:547.298.1

ЗАЛЕЖНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ N,N'-ДИБЕНЗИЛАМІДІВ ЗАМІЩЕНИХ АМІНОМАЛОНОВИХ КИСЛОТ ВІД ЇХ СТРУКТУРИ

В.А.Георгіянц

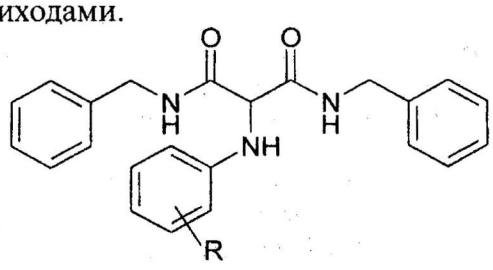
Національний фармацевтичний університет

Проведено ресинтез, вивчено протисудомну активність та обчислені параметри молекул N,N'-дибензиламідів заміщених аміномалонових кислот: молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина и здатність до поляризації. Визначено показник основності синтезованих сполук (pKBH+). Протисудомну активність розраховано в балах по відношенню до контролю та препарату порівняння "Фенобарбітал". Показниками активності були сумарна активність та її логарифм. Отримані результати були піддані кореляційному аналізу. Встановлено, що величина сумарної активності добре корелює з кількома параметрами молекули. Найкращою є кореляція з індексом рефракції. Логарифмування показників незначно погіршує як коефіцієнт кореляції, так і значимість кореляції. Не знайдено кількісних залежностей між протисудомною активністю та основними властивостями синтезованих сполук.

У продовження проведених раніше досліджень зі встановлення кореляцій між параметрами молекул похідних малонової кислоти з їх протисудомною активністю [3-5] нам було цікаво знайти подібні закономірності для N,N'-дибензиламідів заміщених аміномалонових кислот. Ці сполуки, синтезовані нами раніше, чинили значний вплив на центральну нервову систему — поряд зі сполуками з помірними протисудомними властивостями серед них були виявлені сполуки з нейротропною та місцевоанестезуючою активністю [7, 8].

Такі фармакологічні властивості ставлять синтезовані похідні аміномалонової кислоти в один ряд з іншими похідними амінокислот, які є природними для організму людини та ефективно діють на різноманітні патологічні процеси стосовно центральної нервової системи, не завдаючи при цьому істотної шкоди [10-14]. Таку дію можна пояснити тим, що похідні амінокислот здатні взаємодіяти з мембранами та рецепторами центральної нервової системи як природні медіатори. Це робить дослідження в області створення нових перспективних ЦНС-агентів серед похідних аміномалонових кислот виправданими і дуже перспективними.

Синтез N,N'-дибензиламідів ариламіномалонових кислот (1-10) було відтворено у відповідності з розробленою нами раніше методикою [6], яка дозволяє отримувати кінцеві продукти з високими виходами.



1-10

Для встановлення залежності структура-активність для цих сполук були обраховані параметри молекул та вивчені кислотно-основні властивості [9]. Результати розрахунків наведені в табл. 1.

Експериментальна частина

Синтез N,N'-дибензиламідів ариламіномалонових кислот здійснювався внаслідок взаємодії N,N'-дибензиламіду бромималонової кислоти з ароматичними амінами в етанолі [6].

Фізико-хімічні параметри синтезованих речовин були розраховані за наведеними раніше методиками [3] (табл. 1). Величини pKBH+ визначали кислотно-основним титруванням у неводному середовищі [9].

Фармакологічна активність синтезованих речовин розраховувалась у балах по відношенню до контролю (0 балів) та препарату порівняння (10 балів) за такими параметрами протисудомної активності, як тяжкість судомної реакції (Т), процент захисту тварин від судом (З) та сумарна активність (А) — за даними фармакологічного скринінгу [8].

Залежність протисудомної активності від параметрів молекул була розрахована за допомогою програми STATISTIKA [1, 2].

Таблиця 1

Фізико-хімічні параметри N,N'-дибензиламідів ариламіномалонових кислот (1-10)

Сполука	R	Молекулярна маса	Log P	Молярна рефракція, $см^3$	Молярний об'єм, $см^3$	Парахор, $см^3$	Індекс рефракції	Поверхневий натяг, дин/см	Густина, $г/см^3$	Здатність до поляризації, $x10^{-24} см^3$	pK_{BH} [9]
1	H	373,453	3,36±0,59	110,57±0,3	308,5±3,0	833,0±4,0	1,635±0,02	53,1±3,0	1,210±0,06	43,83±0,5	1,39±0,04
2	2-CH_3	387,480	3,82±0,59	115,40±0,3	324,8±3,0	870,6±4,0	1,628±0,02	51,6±3,0	1,192±0,06	45,74±0,5	1,56±0,03
3	3-CH_3	387,480	3,82±0,59	115,40±0,3	324,8±3,0	870,6±4,0	1,628±0,02	51,6±3,0	1,192±0,06	45,74±0,5	1,43±0,05
4	4-CH_3	387,480	3,82±0,59	115,40±0,3	324,8±3,0	870,6±4,0	1,628±0,02	51,6±3,0	1,192±0,06	45,74±0,5	1,57±0,04
5	4-OH	389,452	2,99±0,60	112,45±0,3	306,9±3,0	848,0±4,0	1,653±0,02	58,2±3,0	1,268±0,06	44,58±0,5	1,8±0,03
6	4-COOH	417,462	4,15±0,63	117,50±0,3	321,0±3,0	895,1±4,0	1,652±0,02	60,4±3,0	1,300±0,06	46,58±0,5	
7	4-COOEt	445,515	4,30±0,61	126,98±0,3	362,9±3,0	977,6±4,0	1,616±0,02	52,6±3,0	1,227±0,06	50,33±0,5	
8	2-COOMe	431,489	4,45±0,63	122,34±0,3	346,4±3,0	937,8±4,0	1,624±0,02	53,6±3,0	1,245±0,06	48,50±0,5	
9	2-Cl	407,898	4,35±0,60	115,47±0,3	320,5±3,0	868,8±4,0	1,639±0,02	54,0±3,0	1,272±0,06	45,77±0,5	
10	2,4-$(CH_3)_2$	401,506	4,28±0,59	120,22±0,3	341,1±3,0	908,3±4,0	1,622±0,02	50,2±3,0	1,177±0,06	47,66±0,5	1,69±0,05

Результати та їх обговорення

Синтезовані сполуки мають певні основні властивості, як видно з табл. 2. Константи іонізації сполук, які мають в о-положенні об'ємні замісники (8, 9), визначити не вдалося, мабуть, за рахунок зниження доступності атому азоту для іонізації. Що стосується похідного амінобензойної кислоти, то воно знаходиться в розчині, ймовірно, у вигляді цвіттер-іону, тому ця сполука також не піддалась визначенню за таких умов [9].

Результати фармакологічного скринінгу показали, що N,N'-дибензиламіди ариламіномалонових кислот (1-10) слабко захищають тварин від судом, викликаних хімічними агентами (табл. 2). З усіх синтезованих сполук досить активним є лише бромпохідне (8), яке за захисним ефектом наближається до фенобарбіталу. Це можна пояснити тим, що введення до молекули синтезованих сполук аміногрупи знижує їх ліпофільність, внаслідок чого погіршується їх проникання до центральної нервової системи через гематоенцефалічний бар'єр.

Кореляційний аналіз показав, що сумарна протисудомна активність добре корелює з такими параметрами, як ліпофільність (logP), молярний об'єм, індекс рефракції, густина та поверхневий натяг (табл. 3). Коефіцієнт кореляції в цих випадках наближається до одиниці, а статистична значимість коливається в межах 0,004-0,04. Найкращою є кореляція з індексом рефракції, для якої наведено графічну залежність та її рівняння (рис.). Цей показник і в інших групах похідних малонової кислоти був найбільш значимим у моделях КССА [3-5]. Слід зазначити, що логарифмування параметрів молекул незначно знижує значимість кореляції.

У табл. 4 та 5 наведена залежність окремих складових протисудомної активності від параметрів молекул. Як видно, більшість з них також являє собою достовірну кореляцію. На жаль, ви-

Таблиця 2

Протисудомна активність N,N'-дибензиламідів ариламіномалонових кислот у балах

Сполука	Тяжкість судом (Т)	Процент захисту тварин (З)	Сумарна активність
1	-5	0	-5
2	5	3,3	8,3
3	5	3,3	8,3
4	5	3,3	8,3
5	-15	0	-15
6	-5	0	-5
7	5	3,3	8,3
8	10	6,6	16,6
9	5	3,3	8,3
10	5	3,3	8,3

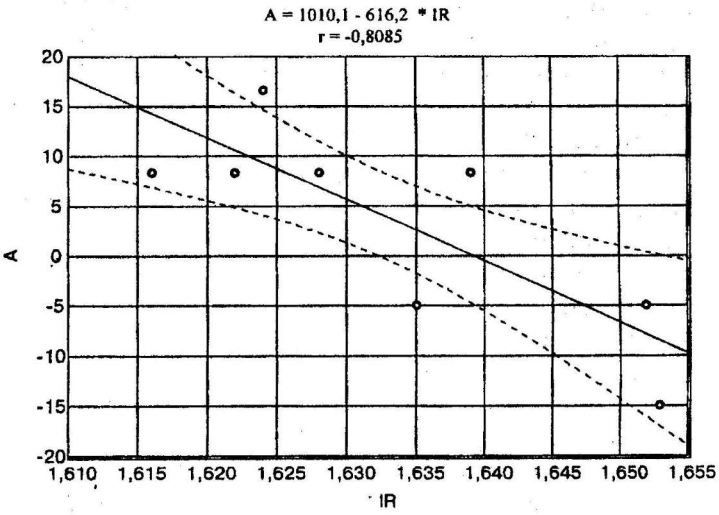


Рис. Залежність сумарної активності (A) від індексу рефракції (IP).

Таблиця 3

Кореляція активності (А) з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t-критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (ММ)	0,343905	0,73249	0,504479
log ММ	0,344588	0,73414	0,503576
log P	0,916484	4,58159	0,010171
Молярна рефракція (МР)	0,703095	1,97750	0,119142
log МР	0,707651	2,00308	0,115709
Молярний об'єм (МО)	0,833318	3,01493	0,039359
log МО	0,842224	3,12439	0,035376
Парахор (П)	0,698923	1,95449	0,122325
log П	0,703574	1,98017	0,118779
Індекс рефракції (ІР)	-0,949323	-6,04080	0,003787
log ІР	-0,949367	-6,04366	0,003781
Поверхневий натяг (ПН)	-0,939369	-5,47884	0,005403
log ПН	-0,940502	-5,53580	0,005205
Густина (Г)	-0,943462	-5,69243	0,004704
log Г	-0,944236	-5,73532	0,004578
Здатність до поляризації (ЗП)	0,700751	1,96452	0,120926
log ЗП	0,705325	1,98996	0,117456
$pK_{ВН}$	-0,369341	-0,79489	0,471180

Таблиця 4

Кореляція тяжкості судомної реакції (Т) з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t-критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (ММ)	0,297036	0,62215	0,567550
log ММ	0,297122	0,62235	0,567432
log P	0,912601	4,46423	0,011124
Молярна рефракція (МР)	0,674066	1,82508	0,142037
log МР	0,678090	1,84519	0,138760
Молярний об'єм (МО)	0,816281	2,82619	0,047529
log МО	0,825106	2,92085	0,043207
Парахор (П)	0,669686	1,80352	0,145641
log П	0,673779	1,82366	0,142272
Індекс рефракції (ІР)	-0,962300	-7,07594	0,002105
log ІР	-0,962226	-7,06862	0,002113
Поверхневий натяг (ПН)	-0,955811	-6,50255	0,002886
log ПН	-0,956087	-6,52437	0,002850
Густина (Г)	-0,959535	-6,81514	0,002423
log Г	-0,959873	-6,84561	0,002383
Здатність до поляризації (ЗП)	0,671701	1,81340	0,143978
log ЗП	0,675741	1,83341	0,140669
$pK_{ВН}$	-0,417781	-0,91967	0,409788

Таблиця 5

Кореляція проценту захисту тварин від загибелі (З) з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t-критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (ММ)	0,552712	1,32645	0,255356
log ММ	0,556282	1,33884	0,251648
log P	0,878767	3,68262	0,021155
Молярна рефракція (МР)	0,802062	2,68590	0,054891
log МР	0,808947	2,75208	0,051265
Молярний об'єм (МО)	0,865338	3,45314	0,025980
log МО	0,874086	3,59875	0,022783
Парахор (П)	0,799166	2,65896	0,056451
log П	0,806270	2,72597	0,052662
Індекс рефракції (ІР)	-0,826797	-2,93972	0,042401
log ІР	-0,827419	-2,94672	0,042106
Поверхневий натяг (ПН)	-0,800447	-2,67081	0,055759
log ПН	-0,805716	-2,72062	0,052953
Густина (Г)	-0,806102	-2,72434	0,052750
log Г	-0,808964	-2,75224	0,051256
Здатність до поляризації (ЗП)	0,799958	2,66628	0,056023
log ЗП	0,806879	2,73187	0,052342
$pK_{вн}$	-0,108636	-0,21856	0,837688

значений показник ступеня дисоціації не корелює ані з окремими частинами, ані з сумарним показником протисудомної активності.

ВИСНОВКИ

1. Проведено ресинтез та обчислені параметри молекул N,N'-дибензиламідів ариламіномалонових кислот. Протисудомну активність, вивчену раніше, було розраховано у балах по відношенню до контролю та препарату порівняння "Фенобарбітал".

2. Встановлено, що показник сумарної активності добре корелює з кількома параметрами молекули. Найкращою є кореляція з індексом рефракції. Логарифмування названих показників незначно погіршує як коефіцієнт кореляції, так і її значимість.

3. Не знайдені кількісні залежності між протисудомною активністю та основними властивостями синтезованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA. — М.: Компьютер-Пресс, 1998. — 267 с.*
2. *Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — С.-Пб.: Питер, 2001. — 656 с.*
3. *Георгіянц В.А. // Клінічна фармація. — 2002. — Т. 6, №1. — С. 61-65.*
4. *Георгіянц В.А. // Клінічна фармація. — 2002. — Т. 6, №2. — С. 57-61.*
5. *Георгіянц В.А. // Медична хімія. — 2002. — Т. 4, №4. — С. 31-35.*
6. *Георгіянц В.А., Безуглий П.О., Сич І.А., Рахімова М.В. // Вісник фармації. — 1997. — №2 (16). — С. 40-43.*
7. *Георгіянц В.А., Малоштан Л.М., Косточка В.О. та ін. // Вісник фармації. — 2000. — №4 (24). — С. 7-10.*
8. *Георгіянц В.А., Сич І.А., Безуглий П.О. та ін. // Ліки. — 1998. — №1. — С. 62-63.*
9. *Георгіянц В.А., Сич І.А., Сич Ю.В. // Вісник фармації. — 1999. — №1 (19). — С. 15-16.*
10. *Bonina F.P., Arenare L., Palagiano F. et al. // J. Pharm. Sci. — 1999. — Vol. 88, № 5. — P. 561-567.*
11. *Bryans J.S., Wustrow D.J. // Med. Res. Rev. — 1999. — Vol. 19, №3. — P. 149-177.*
12. *Malawska B., Antkiewicz-Michaluk L. // Pharmazie. — 1999. — Vol. 54, №4. — P. 239-243.*
13. *Pugsley T.A., Whetzel S.Z., Dooley D.J. // Psychopharmacology Berl. — 1998. — Vol. 137, №1. — P. 74-80.*
14. *Sussan S., Dagan A., Bialer M. // Epilepsy Res. — 1999. — Vol. 33, №1. — P. 11-21.*

УДК 615.015:547.298.1

ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ N,N'-ДИБЕНЗИЛАМИДОВ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОМАЛОНОВЫХ КИСЛОТ ОТ ИХ СТРУКТУРЫ

В.А.Георгиянц

Проведен ресинтез, изучена противосудорожная активность и рассчитаны параметры молекул N,N'-дибензиламидов замещенных аминомалоновых кислот: молекулярная масса, коэффициент распределения, молекулярная рефракция, молярный объем, парахор, индекс рефракции, поверхностное натяжение, плотность и способность к поляризации. Определен показатель основности синтезированных соединений (pK_{BH^+}). Противосудорожная активность рассчитана в баллах по отношению к контролю и препарату сравнения "Фенобарбитал". Показателями активности были суммарная активность и его логарифм. Полученные результаты были подвергнуты корреляционному анализу. Установлено, что суммарная активность хорошо коррелирует с несколькими параметрами молекул. Лучшей является корреляция с индексом рефракции. Логарифмирование показателей незначительно ухудшает как коэффициент корреляции, так и ее значимость. Количественная зависимость противосудорожной активности от основных свойств синтезированных соединений не обнаружена.

UDC 615.015:547.298.1

DEPENDENCE OF SUBSTITUTED AMINOMALONDIBENZYLAMIDES PHARMACOLOGICAL PROPERTIES FROM THEIR STRUCTURE

V.A.Georgiyants

The resynthesis of substituted aminomalondibenzylamides was carried out, their anticonvulsant activity was studied and parameters of their molecules were calculated such as molecular weight, partition coefficient, molar refractivity, molar volume, parachor, refraction index, surface tension, density and polarizability. The index of basicity for the synthesized compounds was determined (pK_{BH^+}). Anticonvulsant activity was calculated in points according to control and testing preparation — Phenobarbital. The total activity value and its logarithm were parameters of activity. The results obtained were subjected to the correlation analysis. It has been established that the total activity value correlates well with some molecule parameters. The correlation with the index refraction is the best. The logarithmation of parameters little decrease as correlation coefficient as the correlation significance. The quantitative relationship between basic properties and activity was not found.

Довідник "ВФ"

Міжнародна науково-практична конференція "Современное состояние и направления развития разработок готовых лекарственных средств", 21-22 квітня 2003 р.

Згідно зі згодою Українського центру наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи за №119 від 25.03.03 р. за підписом директора Центру професора А.Р.Уваренка 21-22 квітня 2003 р. була проведена об'єднана науково-практична конференція на базі ДП "Державний науковий центр лікарських засобів" та Національного фармацевтичного університету під назвою: ***"Современное состояние и направления развития разработок готовых лекарственных средств"***, присвячена актуальним питанням розробки, виробництва і застосування нових готових лікарських засобів.

На конференції були присутні провідні вчені України з ДП "Державний науковий центр лікарських засобів", Національного фармацевтичного університету, Одеського державного політехнічного університету, Держдепартаменту з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів та виробів медичного призначення (м. Київ), керівники ПО "Фармація", завідувачі кафедр та декани фармацевтичних факультетів медуніверситетів, спеціалісти практичної фармації з ЗАТ "ФФ "Дарниця" (м. Київ), ТОВ "ФК "Здоров'я" (м. Харків), ВАТ "ХФЗ "Червона зірка", ЗАТ "Лікхім-Харків", Борщагівського ХФЗ (м. Київ), ВАТ "Фармак" та ін. — всього близько 300 чоловік.

Конференцію відкрив голова Огркомітету директор ДП ДНЦЛЗ доктор фарм. наук, професор, академік Міжнародної інженерної академії та Інженерної академії України, заслужений діяч науки і техніки України *В.П.Георгієвський*, який відмітив важливість конференції. Він наголосив також на значних успіхах у розробці нових технологій таблеток, мазей, супозиторіїв, гелів, капсул, досягнутих ученими ДП ДНЦЛЗ та НФаУ, побажав успішної роботи учасникам конференції.

На пленарному засіданні з доповідями виступили провідні фахівці фармації і медицини. Доповідь *Ляпунова М.О.* була присвячена теоретичним основам і практичним результатам створення м'яких лікарських форм.

З доповіддю про стан та перспективи виробництва парентеральних препаратів виступила ст. н. с. ДП ДНЦЛЗ *Алмакаєва Л.Г.*

Актуальні питання створення і виробництва очних крапель в Україні були порушені в доповіді ст. н. с. ДП ДНЦЛЗ *Андрюкової Л.Н.*

Про належну виробничу практику лікарських засобів доповів представник Держдепартаменту (м. Київ) проф. *Подпружников Ю.В.*

Продовження див на стор. 23.