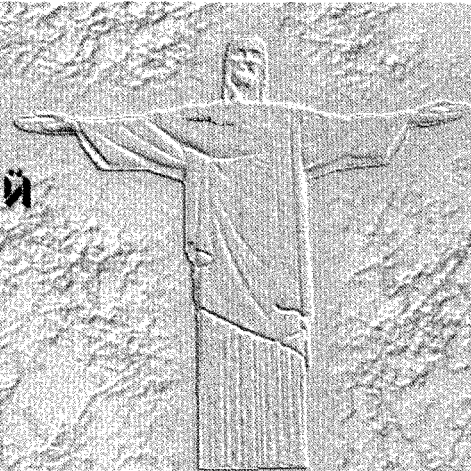


ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Запорожский МЕДИЦИНСКИЙ журнал

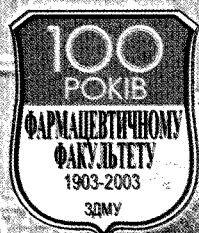
1.2004
Том 2



Міжнародна наукова конференція,
присвячена 100-річчю
створення фармацевтичного факультету ЗДМУ

**"ІСТОРІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ ТА ОСВІТИ"**

Запоріжжя, 10-11 березня 2004р.



Издательство ЗГМУ
Запорожье - 2004



2. Берхин Е.Б. // Хим.- фарм. журн.- 1977.- Т.ХІ, №5.- С.3-11.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.-М., 1974.-С.144.
4. Приймєнко Б.А., Романєнко Н.И., Гармаш С.Н. и др. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование // Укр. хим. журн.-1985.- №6.- С.660-663.
5. Приймєнко Б.О., Самура Б.А., Романєнко М.І. та ін. // Синтез та біологічна активність похідних 3-метил-7-(β-окси-γ-феноксипропіл)ксантину. - Фармац. журн. -1985. - №5.- С.40-42.
6. Романєнко М.І., Федулова І.В., Приймєнко Б.О., Орєстенко Л.П. Синтез та біологічна активність 3-метил-7-алкіл-, діалкіл-, циклоалкіламіноксантинів // Фармац. журн.- 1986. - №5.- С.41-44.
7. Gorczyca M., Pawlowski M., Mrozikiewicz A. and all. Chemical and pharmacological properties of some 7-β-hydroxy-γ-piperazino-propyl-8-benzylaminotheophyllines // Pol. J. Pharmacol. and Pharm.- 1986. - №1. - P.85-90.
8. Paseal J.C., Berangers S., Pinhas H. and all. New antihistaminic theophylline or thebromine derivatives // J. Med. Chem. - 1985.- №5.- P.647-652.

Поступила 12.11.2003г.

N.I. Romanenko, B.A. Pryimenko, V.I. Serikov,
B.A. Samura, A.S. Shkoda, A.N. Romanenko

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL
ACTIVITY DERIVATIVES**

OF 3-METHYL-7-PIPERAZINOXANTHINE

Summary. It was develop the way to obtain of 3-methyl-7-piperazinoxanthines and their derivatives. It was founded, in the way of primary pharmacological screanning, that synthesized compounds have diuretical, neuroleptical and analgetical activity.

Key words: piperazinoxanthines, diuretical activity, neurotropical activity, analgetical activity

Сведения об авторах:

- Романенко Н.И.**, д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии ЗГМУ;
Прийменко Б.А., д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии ЗГМУ;
Самура Б.А., д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой фармакотерапии Национального фармацевтического университета;
Сериков В.И., к.ф.н., ассистент кафедры технологии лекарств ЗГМУ;
Шкода А.С., провизор-интерн;
Романенко А.Н., студентка 6-го курса ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Романенко Николай Иванович
 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ,
 кафедра биологической химии.
 Тел. (0612) 34-24-42. E-mail: romanenko@zsmu.zp.ua

УДК 547.814:57.014

С.В. Русанова¹, В.В. Иванов², С.Н. Коваленко¹

**QSAR-АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ
2-(4'-КАРБОМОИЛФЕНИЛИМИНО)КУМАРИН-3-КАРБОКСАМИДОВ**

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

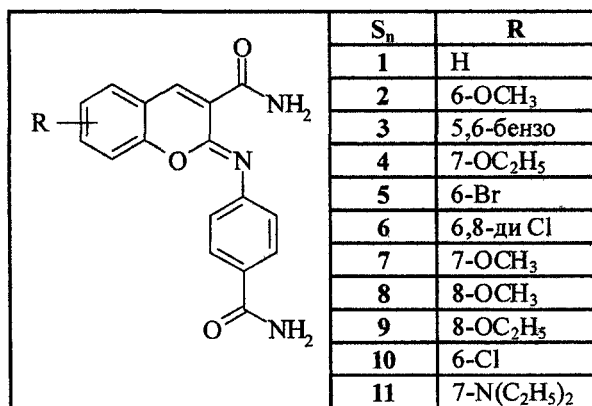
Ключевые слова: QSAR-анализ, производные кумарин-3-карбоксамида, биологическая активность

Синтез новых биологически активных веществ и поиск среди них кандидатов в лекарства является актуальной задачей современной фармации. Удачными объектами для таких исследований являются 2-иминозамещенные кумарин-3-карбоксамиды, которые, благодаря строению и разнообразию заместителей в их структуре, способны активно взаимодействовать с белковыми структурами. На сегодняшний день известны и широко используются в медицинской практике лекарственные препараты, которые содержат производные кумарина: карбокромен (антиангинальное средство), неодикумарин и синкумарин (антикоагулянты), псоберан, бероксан, амифуриин (фотосенсибилизирующие средства), ко-

валан (ангиопротектор), виснадин (коронарный вазодиллятор) и др. [6].

2-иминозамещенные кумарин-3-карбоксамиды, являясь топологическими аналогами кумарина, также могут оказаться перспективными биологически активными веществами. По этой причине нами был проведены работы по синтезу и изучению реакционной способности этих соединений. В результате исследований был разработан метод синтеза N-замещенных 2-иминокумарин-3-карбоксамидов и получен ряд одиннадцати производных 2-(4'-карбомоилфенилимино)кумарин-3-карбоксамида [1,2,3].

В результате исследования биологической активности указанных соединений были получены заслу-



живающие внимания данные [4]. Для соединений указанного ряда была обнаружена заметная анальгетическая активность при относительно низкой их токсичности ($LD_{50} > 15000$ мг/кг) [4].

Целью настоящей работы является анализ связи анальгетической активности с молекулярной структурой полученных производных 2-(4'-карбомоилфенилимино)кумарин-3-карбоксамид. Методология анализа QSAR (Quantity Structure-Activity Relationship) ориентирована на нахождение минимального набора молекулярно-структурных параметров (дескрипторов), необходимых для описания заданного вида активности. Последующая статистическая обработка дескрипторного набора, совместно с экспериментальными данными о биологической активности, позволяет сформировать искомую (дискриминационную или регрессионную) прогностическую функцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Молекулярные параметры исследуемых систем. С целью установления минимального набора молекулярных параметров, способных описать анальгетическую активность изучаемых производных 2-(4'-карбомоилфенилимино)кумарин-3-карбоксамид, нами был проанализирован первичный дескрипторный набор, содержащий более полутора тысяч величин. Предварительный отбор сузил их количество до двадцати. Все расчеты базировались на молекулярной геометрии, оптимизированной с помощью полумпирического метода AM1. В рамках этого же метода вычислялся ряд электронных дескрипторов: заряды на атомах (наибольший положительный, q_{max} и наибольший отрицательный, q_{min}), дипольный момент $- \mu$ (D), энергии верхней занятой (ϵ_{HOMO}) и нижней вакантной (ϵ_{LUMO}) молекулярных орбиталей (в эВ.), а также теплота образования молекулы ΔH (в ккал/моль). Кроме того, нами были оценены параметры, характеризующие геометрическую структуру молекул: объем V (Å³) и площадь поверхности S (Å²). Эти величины вычислялись по аддитивным схемам с использованием данных о Ван-дер-ваальсовых радиусах атомов. Ряд параметров вычислялся с помощью программного комплекса DRAGON [8]. Среди них важ-

нейшими являются молекулярная рефракция MR (Å³), поляризуемость α (Å³) и липофильность $MLOGP$ (логарифм константы распределения вещества между фазами октанол-вода). Последняя величина рассчитывалась по методу Моригучи [7], который также представляет собой разновидность аддитивной схемы. В процессе анализа получены были величины, являющиеся эмпирическими оценками различных атомных характеристик: S_v – сумма атомных Ван-дер-ваальсовых объемов, M_p – средняя атомная поляризуемость. Определен был также набор топологических дескрипторов, среди которых известные индексы Рандича ($\chi^{(1)}$), а также популярные теоретико-информационные индексы IC (information contents), рассчитанные с учетом ближайших (IC_1) и дальних (IC_2, IC_3) соседей. Последние величины, определяющие степень связности (разветвленности) молекулярной системы, оказались необходимыми для дальнейшей работы, поскольку группа исследуемых соединений характеризуется широким набором заместителей в различных положениях. Геометрические параметры молекул характеризовались двумя величинами: 3-мерный индекс Балабанова ($J3D$) и индекс асферичности молекулы (ASP) [5].

Подчеркнем, что перечисленный набор дескрипторов характеризует всю молекулу в целом, а не отдельные заместители, как это принято, например, в подходе Хэнча. На основании этого можно получить универсальную прогностическую функцию, т.к. она жестко не привязана к какому-либо типу замещения в базовой химической структуре. Таким образом, становится очевидным ее использование для оценки биологической активности широкого класса производных кумарина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты расчетов молекулярных параметров, приведенные в таблице 1, показывают, что многие из них коррелируют друг с другом.

В связи с тем, что экспериментальные данные по анальгетической активности ($-lgED_{50}$) известны для относительно небольшого числа соединений, необходим тщательный отбор дескрипторов. С этой целью мы использовали факторный анализ. Исследование корреляционной матрицы и главных факторов позволило выделить две группы параметров, связанных с изучаемой активностью. Основную группу составляют топологические величины, а именно: набор теоретико-информационных индексов (IC_1, IC_2, IC_3). Среди электронных дескрипторов заметный вклад дают энергии верхней занятой (ϵ_{HOMO}) и нижней вакантной (ϵ_{LUMO}) молекулярных орбиталей. Соответствующие факторные нагрузки, приведенные в таблице 2, характеризуют относительный вклад этих параметров в изучаемое свойство.

При этом различные способы вращения факторов дают качественно эквивалентные характеристики вли-



Таблица 1

Молекулярные параметры исследуемых замещенных (размерности величин указаны в тексте)

структура	Sv	Mr	$\chi^{(1)}$	IC ₁	IC ₂	IC ₃	MR	MLOGP
S ₁	24,51	0,7	11,042	2,987	3,690	4,538	82,624	1,38
S ₂	26,62	0,68	11,974	3,133	4,034	4,684	89,357	1,13
S ₃	29,1	0,71	13,025	2,905	3,734	4,640	99,075	2,55
S ₄	28,21	0,68	12,474	3,11	4,182	4,740	94,105	1,36
S ₅	25,59	0,74	11,436	3,239	3,948	4,67	90,247	2,005
S ₆	25,98	0,75	11,846	3,37	4,068	4,725	92,234	2,12
S ₇	26,62	0,68	11,974	3,133	4,034	4,634	89,357	1,13
S ₈	26,62	0,68	11,990	3,133	4,034	4,684	89,357	1,13
S ₉	28,21	0,68	12,490	3,11	4,182	4,787	94,105	1,36
S ₁₀	25,24	0,72	11,436	3,239	3,948	4,67	87,429	1,89
S ₁₁	31,89	0,66	13,422	3,015	4,143	4,663	106,55	1,81

структура	J3D	S	V	ASP	μ	$\epsilon_{\text{НОМО}}$	$\epsilon_{\text{ЛУМО}}$
S ₁	1,959	522,51	858,99	0,437	6,454	-8,960	-1,280
S ₂	1,985	554,06	931,50	0,435	7,335	-8,799	-1,333
S ₃	1,704	590,32	974,07	0,515	7,055	-8,687	-1,430
S ₄	2,028	606,73	993,74	0,338	8,055	-8,758	-1,226
S ₅	1,956	569,70	929,41	0,533	5,360	-9,054	-1,459
S ₆	1,948	564,51	942,02	0,415	8,054	-9,038	-1,577
S ₇	2,053	566,07	941,47	0,335	6,625	-8,790	-1,257
S ₈	2,105	557,19	934,87	0,344	7,879	-8,795	-1,274
S ₉	2,213	575,26	981,81	0,303	7,913	-8,780	-1,254
S ₁₀	1,953	550,06	908,31	0,468	5,276	-8,986	-1,453
S ₁₁	2,304	651,97	1095,13	0,286	8,652	-8,598	-1,153

Таблица 2

Факторные нагрузки важнейших дескрипторов в зависимости от процедуры вращения факторов

Процедура вращения	-lgED ₅₀	IC ₁	IC ₂	IC ₃	$\epsilon_{\text{НОМО}}$	$\epsilon_{\text{ЛУМО}}$
Без вращения	0,722	-0,903	-0,745	-0,743	0,350	0,343
Варимакс	0,952	-0,596	-0,190	-0,124	0,223	0,122
Квартимакс	0,944	-0,599	-0,170	-0,095	0,231	0,134

Таблица 3

Рассчитанные и экспериментальные значения -lgED₅₀ для исследуемых молекул

структура	эксперимент	расчет
S ₁	0,187	0,179
S ₂	-0,161	-0,103
S ₃	0,237	0,189
S ₄	-0,097	-0,09
S ₅	-	-0,155
S ₆	-0,238	-0,356
S ₇	-0,130	-0,107
S ₈	-0,061	-0,104
S ₉	0,125	0,08
S ₁₀	-0,407	-0,183
S ₁₁	-0,114	-0,01

яния параметров. В связи с тем, что количество экспериментальных данных ограничено, в построении уравнения регрессии мы использовали лишь два наиболее значимых параметра – IC₁ и $\epsilon_{\text{НОМО}}$. Их использование дает уравнение регрессии соответствующего вида:

$$-\lg ED_{50} = 0,951 - 1,479 \cdot IC_1 - 0,407 \cdot \epsilon_{\text{НОМО}}$$

$$\sigma^2 = 0,017, q^2 = 0,63$$

Здесь величина q² характеризует прогностическую ценность полученной модели и соответствует широко известному в QSAR скользящему контролю качества функции LOO (leave-one-out cross-validation). Соответствие рассчитанных и экспериментальных данных -lgED₅₀ (табл. 3) говорит об удовлетворительности полученной регрессионной модели.

Таким образом, большое положительное значение величины -lgED₅₀ соответствует высокой анальгетической активности исследуемых соединений, тогда как отрицательное значение – отсутствию (или

малой) активности. Интересным является факт доминирующего вклада топологической характеристики в описание -lgED₅₀, что, по-видимому, свидетельству-

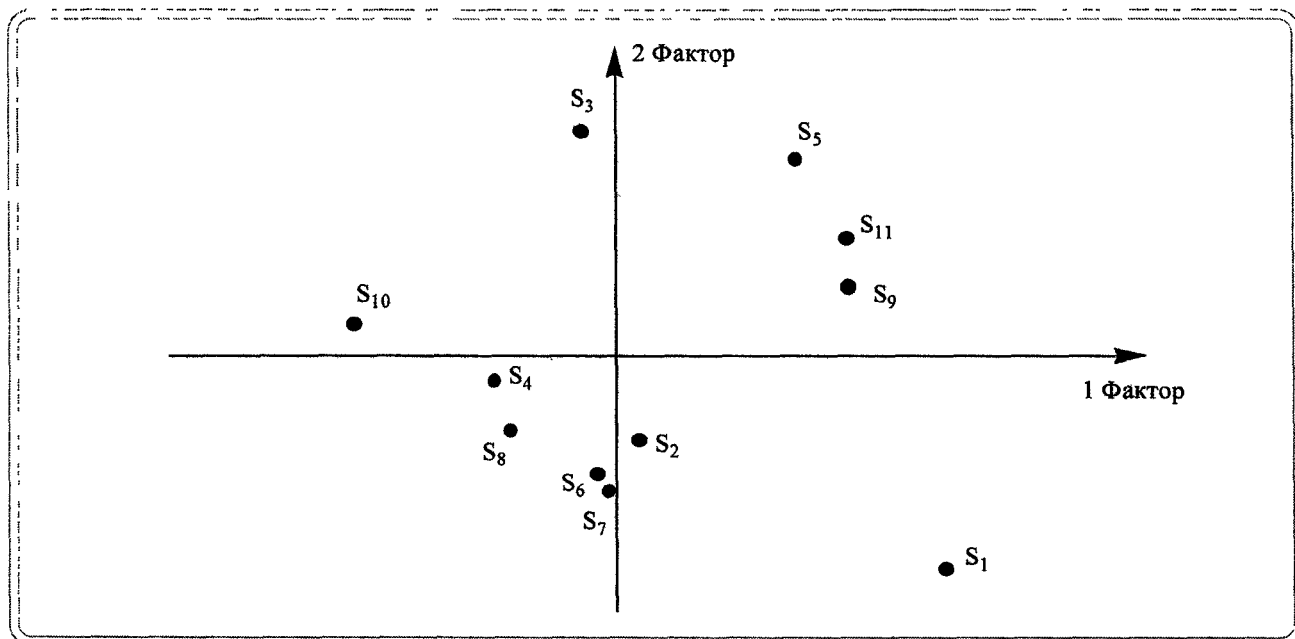


Рис. 1 Положения исследуемых соединений в системе координат двух главных факторов

ет о значительной роли кумарин-3-карбоксамидного фрагмента в исследуемом типе активности (т.к. структурные изменения проводились именно в этом фрагменте). Однако этот вопрос требует более детального исследования при дополнении экспериментальных данных.

Определенный интерес представляет также рассмотрение факторной структуры исследуемых объектов (рис. 1).

Очевидно, что эти системы могут быть распределены по различным кластерам. Так, соединения S_2 , S_4 , S_6 , S_7 , S_8 образуют один набор молекул. Данные об их относительно низкой биологической активности, приведенные в таблице 3, вполне согласуются с этим выводом. Интересно, что наиболее активные системы S_1 и S_3 заметно выделяются по своей факторной природе. Отдельную группу составляют также система S_{10} , соответствующая минимуму анальгетической активности.

Выводы

Таким образом, в настоящей работе проанализирована анальгетическая активность производных 2-(4'-карбомоилфенилимино)кумарин-3-карбоксамидов и получено регрессионное уравнение, связывающее $-\lg ED_{50}$ с топологическим параметром IC_1 и энергией верхней занятой МО, рассчитанной в рамках полумпирического метода AM1. Уравнение может быть использовано в целях предварительного прогноза анальгетической активности производных кумарин-3-карбоксамидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубков В.А., Коваленко С.Н., Черных В.П., Ивков С.М. // ХГС. - 1994. - № 6. - С. 760.
2. Коваленко С.Н., Зубков В.А., Черных В.П. и др. // ХГС. - 1996. - №2. - С. 186-192.

3. Коваленко С.Н., Черных В.П., Карасев А.А., Журавель И.А., Русанова С.В. // Физиолог.-акт. речовини. - 2002. - №1 (33). - С. 14-25.
4. Русанова С.В., Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Коваленко С.М. // Медична хімія. - 2003. - №4. - С. 12-18.
5. Balaban A.T. // J.Chem. Inf.Comp.Sci. - 1997. - Vol. 37, - P. 645-650.
6. Estevez-Braun A., Gonzales A.G. Coumarins // Nat. Prod. Rep. - 1997. - Vol. 14, №5. - P. 456-475.
7. Moriguchi I., Hirono S., Liu Q. // Chem. Pharm. Bull. - 1992. Vol. 40, - P. 127-130.
8. www.disat.unimib.it/chm.

Поступила 28.11.2003р.

S V Rusanova, V V. Ivanov, S N Kovalenko
QSAR ANALYSIS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-(4'-CARBOMOILPHENILIMINO-CUMARINE-3-CARBOXAMIDE DERIVATIVES

Summary. The biological activity of 2-(4'-carbomoilphenilimino)-coumarin-3-carboxamide derivatives has been investigated by using QSAR (Quantity Structure-Activity relationship) methodology. The simple regression equation for analgetic activity (ED50) our molecular system was obtained. It was demonstrated also importance of topological indices for describing the activity.

Key words: QSAR-analysis (Quantity Structure-Activity relationship), derivative coumarine-3-carboxamides, biological activity

Сведения об авторах:

- Русанова С.В., ассистент кафедры управления качеством в фармации НФУ;
 Иванов В.В., доцент кафедры общей и квантовой химии ХНУ им. В.Н. Каразина;
 Коваленко С.Н., д.хим.н., профессор, зав. каф. управления качеством в фармации НФУ.

Адрес для переписки:

Русанова С.В.
 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская 53,
 Национальный фармацевтический университет