

КІЛЬКІСНІ СПІВВІДНОШЕННЯ СТРУКТУРА — ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ N,N'-ДИБЕНЗИЛАМІДІВ АЛКІЛМАЛОНОВИХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянци

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: малонова кислота; похідні; протисудомна активність; кількісні співвідношення структура-активність

Проведений ресинтез та обчислені параметри молекул N,N'-дибензиламідів алкілмалонових кислот: молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, паракор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина і здатність до поляризації. Протисудомну активність, вивчену раніше, було розраховано в балах по відношенню до контролю та препарату порівняння — фенобарбіталу. Показниками активності служили довжина латентного періоду, загальна тривалість судомної реакції та сумарна активність. Отримані результати були піддані кореляційному аналізу за програмою STATISTICA (StatSoft, Росія). Встановлено, що сумарна протисудомна активність сполук добре корелює з усіма параметрами, пов'язаними з молекулярною масою. Тривалість латентного періоду не корелює з достатнім рівнем значимості з цими параметрами, у той час як загальна тривалість судом майже у 80% випадків може бути підтверджена кореляційним рівнянням з високим рівнем значимості.

Як відомо, останнім часом при розробці нових лікарських засобів та їх цілеспрямованому пошуку все більшого значення набуває виявлення залежності фармакологічної активності біологічно активних речовин від параметрів молекули. Цей фактор можна легко пояснити молекулярними механізмами дії лікарських засобів та їх взаємодією з хімічними агентами організму — гормонами, ферментами та ін. [1]. Особливо велике значення мають параметри молекул хімічних речовин при їх потенційній дії на центральну нервову систему, оскільки в основі дії нейротропних засобів лежить не тільки здатність до проникнення крізь гемато-енцефалічний бар'єр, але й можливість взаємодії з медіаторами та рецепторами [7]. В основі останніх процесів — складні хімічні процеси, які обумовлюються, у першу чергу, фізичними та хі-

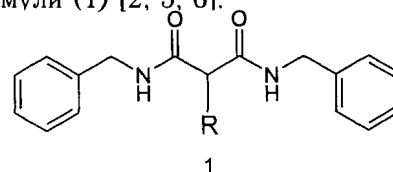
мічними властивостями біологічно активних сполук [13].

Встановлення можливих закономірностей залежності активності від параметрів дає змогу в багатьох випадках прогнозувати той чи інший вид фармакологічної дії, що дозволяє заощадити кошти на фармакологічний скринінг та здійснювати синтез біологічно активних речовин цілеспрямовано. Для обчислення кількісних залежностей активності від структури авторами використовуються обширні банки даних тих лікарських засобів, які застосовуються у медичній практиці, у тому числі для терапії епілепсії [14, 15].

У Національній фармацевтичній академії України вже протягом досить тривалого часу ведуться дослідження з цілеспрямованого синтезу протисудомних речовин в ряду похідних малонової кислоти, внаслідок чого була отримана ціла група перспектив-

них антиконвульсантів. Ми вважаємо доцільним за результатами вивчення фармакологічної активності спробувати встановити залежність між різноманітними параметрами структури молекул синтезованих речовин та величиною протисудомної активності різних груп похідних малонової кислоти.

Високий рівень протисудомної активності був продемонстрований N,N'-дибензиламидами алкілмалонових кислот загальної формули (1) [2, 5, 6].



де R = алкіл

Раніше [2, 5, 6] ми простежили логічний зв'язок між зміною алкільного замісника в метиленовій групі і здатністю захищати тварин від судом. Узагальнюючи результати фармакологічних досліджень, можна припустити, що протисудомна активність збільшу-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості дибензиламідів алкілмалонових кислот

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, см ³
1а	CH ₃	296,367	1,92±0,51	86,02±0,3	261,2±3,0	678,5±4,0	1,572±0,02	45,5±3,0	1,134±0,06	34,10±0,5 · 10 ⁻²⁴
1б	C ₂ H ₅	310,394	2,45±0,51	90,66±0,3	277,7±3,0	718,3±4,0	1,566±0,02	44,7±3,0	1,117±0,06	35,94±0,5 · 10 ⁻²⁴
1в	C ₃ H ₇	324,421	2,98±0,51	95,29±0,3	294,2±3,0	758,1±4,0	1,561±0,02	44,0±3,0	1,102±0,06	37,77±0,5 · 10 ⁻²⁴
1г	C ₃ H _{7-i}	324,421	2,79±0,51	95,25±0,3	294,6±3,0	755,5±4,0	1,559±0,02	43,2±3,0	1,101±0,06	37,76±0,5 · 10 ⁻²⁴
1д	C ₄ H ₉	338,448	3,51±0,51	99,92±0,3	310,7±3,0	797,9±4,0	1,556±0,02	43,4±3,0	1,089±0,06	39,61±0,5 · 10 ⁻²⁴
1е	C ₄ H _{9-i}	338,448	3,33±0,51	99,88±0,3	311,1±3,0	795,3±4,0	1,555±0,02	42,7±3,0	1,087±0,06	39,59±0,5 · 10 ⁻²⁴
1є	C ₅ H ₁₁	352,475	4,04±0,51	104,56±0,3	327,2±3,0	837,7±4,0	1,551±0,02	42,9±3,0	1,077±0,06	41,45±0,5 · 10 ⁻²⁴
1ж	C ₅ H _{11-i}	352,475	3,86±0,51	104,51±0,3	327,6±3,0	835,1±4,0	1,550±0,02	42,2±3,0	1,075±0,06	41,43±0,5 · 10 ⁻²⁴
1з	C ₆ H ₁₃	366,501	4,57±0,51	109,19±0,3	343,7±3,0	877,5±4,0	1,548±0,02	42,4±3,0	1,066±0,06	43,28±0,5 · 10 ⁻²⁴
1и	C ₇ H ₁₅	380,528	5,10±0,51	113,82±0,3	360,2±3,0	917,2±4,0	1,544±0,02	42,0±3,0	1,056±0,06	45,12±0,5 · 10 ⁻²⁴
1і	C ₈ H ₁₇	394,555	5,64±0,51	118,45±0,3	376,7±3,0	957,0±4,0	1,541±0,02	41,6±3,0	1,047±0,06	46,96±0,5 · 10 ⁻²⁴
1ї	C ₉ H ₁₉	408,582	6,17±0,51	123,09±0,3	393,2±3,0	996,8±4,0	1,538±0,02	41,2±3,0	1,038±0,06	48,79±0,5 · 10 ⁻²⁴
1к	C ₁₀ H ₂₁	422,609	6,70±0,51	127,72±0,3	409,7±3,0	1036,6±4,0	1,535±0,02	40,9±3,0	1,031±0,06	50,63±0,5 · 10 ⁻²⁴
1л	C ₁₁ H ₂₃	436,635	7,23±0,51	132,35±0,3	426,2±3,0	1076,4±4,0	1,533±0,02	40,6±3,0	1,024±0,06	52,47±0,5 · 10 ⁻²⁴
1м	C ₁₂ H ₂₅	450,662	7,76±0,51	136,99±0,3	442,8±3,0	1116,2±4,0	1,530±0,02	40,3±3,0	1,017±0,06	54,30±0,5 · 10 ⁻²⁴

ється разом з подовженням вуглецевого ланцюжка замісника. Було цікаво підтвердити наше припущення за допомогою математичних розрахунків. Оскільки діалкілзаміщені похідні виявились зде-

більшого неактивними [5], ми не включали їх у загальну виборку результатів.

Досить великий вплив на величину протисудомної активності за даними авторів [8, 10, 11]

чинять розрахована ліпофільність або гідрофобний параметр, дипольний момент, молекулярна маса, константи Гамета, швидкості відновлення молекули борогідридом, стеричний параметр Тафта

Таблиця 2

Фармакологічна активність дибензиламідів алкілмалонових кислот

Сполука	Тривалість латентного періоду (L)			Загальна тривалість судом (T)			Сумарна активність (A)	
	с [2, 3]	бали	log L	с [2, 3]	бали	log T	бали	log A
1а	450	1,37	0,135	38,6	0		1,37	0,135
1б	497	2,97	0,473	38,6	0		2,97	0,473
1в	413	0,1	-0,99	38,6	0		0,1	-0,99
1г	707	10,1	1,006	34,1	2,206	0,34	12,3	1,091
1д	503	3,17	0,502	32,8	2,843	0,45	6,02	0,779
1е	560	5,12	0,709	37,2	0,686	-0,16	5,81	0,764
1є	390	-0,7		34,7	1,912	0,28	1,23	0,09
1ж	473	2,15	0,332	24,7	6,814	0,83	8,96	0,952
1з	712	10,3	1,013	23,1	7,598	0,88	17,9	1,253
1и	803	13,4	1,128	27,4	5,49	0,74	18,9	1,277
1і	365	-1,5		37	0,784	-0,11	-0,75	
1ї	539	4,4	0,644	34,6	1,961	0,29	6,36	0,804
1к	931	17,8	1,25	12,8	12,65	1,1	30,4	1,483
1л	509	3,38	0,529	25,3	6,52	0,81	9,9	0,996
1м	537	4,33	0,637	24,8	6,765	0,83	11,1	1,045

Кореляції активності (А) з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (ММ)	0,544731	2,250154	0,043985
log ММ	0,557224	2,324628	0,038443
log Р	0,538519	2,213927	0,046948
Молярна рефракція (МР)	0,544565	2,249179	0,044062
log МР	0,558199	2,330534	0,038034
Молярний об'єм (МО)	0,540490	2,225364	0,045993
log МО	0,556408	2,319693	0,038789
Парахор (П)	0,586567	2,508863	0,027465
log П	0,589257	2,526466	0,026591
Індекс рефракції (ІР)	0,586567	2,508863	0,027465
log ІР	0,589257	2,526466	0,026591
Поверхневий натяг (ПН)	0,586567	2,508863	0,027465
log ПН	0,589257	2,526466	0,026591
Густина (Г)	0,586567	2,508863	0,027465
log Г	0,589257	2,526466	0,026591
Здатність до поляризації (ЗП)	0,586567	2,508863	0,027465
log ЗП	0,589257	2,526466	0,026591

замісників у певних атомів, атомні заряди, електронна густина та інші. Встановлено, що не вплива-

ють на протисудомну активність заряд на карбонільному атомі кисню та електронні фактори. Існу-

$$A = -536,3 + 116,64 \cdot \log IP$$

Correlation: $r = 0,58926$

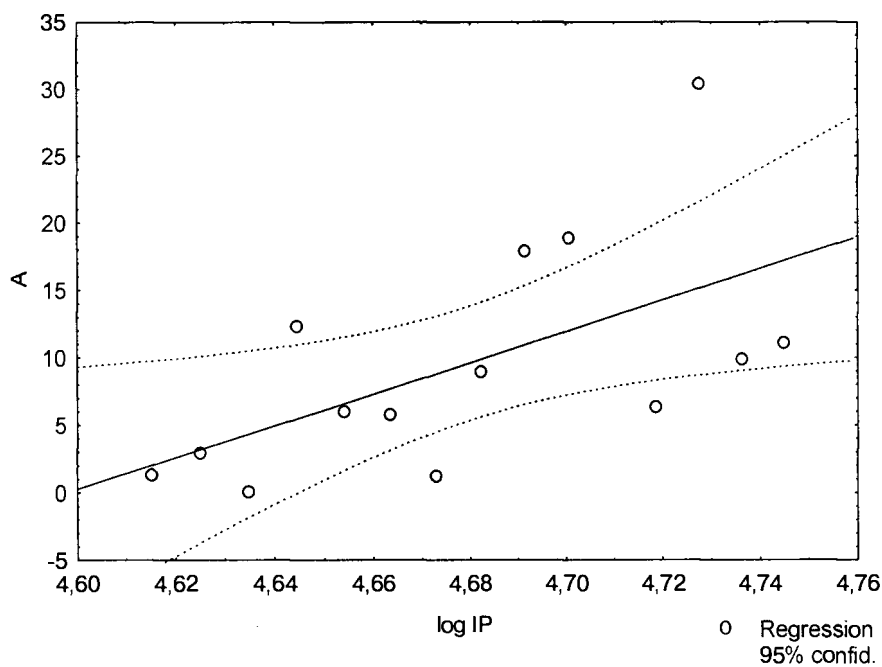


Рис. 1. Залежність протисудомної активності (А) від логарифма індексу рефракції

Таблиця 3

ють теоретичні моделі віртуального скринінгу та раціонального дизайну протисудомних сполук, які базуються на топологічному субструктурному аналізі даних, що враховують різні властивості молекул [9]. Автори [12] пропонують для дослідження активності речовин при епілепсії покласти в основу електрохімічний феномен, який виникає у головному мозку при розвитку судом.

Для виявлення залежності фармакологічної дії від структури ми обрали всі параметри молекули, які дозволяє розрахувати програма ACD-Labs Американського хімічного товариства, виходячи зі структурної формули (табл. 1)

Результати фармакологічної активності у балах наведені у табл. 2.

Матеріали та методи

Синтез похідних алкілмалонових кислот здійснювався за методиками, наведеними раніше [2, 5, 6].

Фізико-хімічні параметри синтезованих речовин були розраховані за допомогою програми ACD-Labs Американського хімічного товариства.

Фармакологічна активність синтезованих речовин розраховувалась у балах по відношенню до контролю (0 балів) та препарату порівняння (10 балів) за таким параметром протисудомної активності, тривалість латентного періоду, а загальна тривалість судомної реакції — за даними фармакологічного скринінгу [2, 5, 6].

Залежність протисудомної активності від параметрів молекул була розрахована за допомогою програми STATISTICA [3, 4].

Результати та їх обговорення

Вже з табл. 2 можна зробити висновок, що довжина вуглецевого ланцюга істотно впливає на фармакологічну активність, що, у першу чергу, пов'язано із збільшенням ліпофільності при додаванні метиленових груп.

Отримані результати табл. 1 та 2 були піддані кореляційному аналізу за програмою STATISTICA (StatSoft, Росія). Результати

Таблиця 4

**Кореляції загальної тривалості судом (Т)
з фізико-хімічними властивостями сполук**

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (ММ)	0,713097	3,523555	0,004196
log ММ	0,722173	3,616643	0,003536
log Р	0,707975	3,472626	0,004609
Молярна рефракція (МР)	0,712940	3,521978	0,004208
log МР	0,722827	3,623505	0,003492
Молярний об'єм (МО)	0,709764	3,490288	0,004461
log МО	0,721217	3,606659	0,003602
Парахор (П)	0,750655	3,935772	0,001978
log П	0,752225	3,954712	0,001911
Індекс рефракції (ІР)	0,750655	3,935772	0,001978
log ІР	0,752225	3,954712	0,001911
Поверхневий натяг (ПН)	0,750655	3,935772	0,001978
log ПН	0,752225	3,954712	0,001911
Густина (Г)	0,750655	3,935772	0,001978
log Г	0,752225	3,954712	0,001911
Здатність до поляризації (ЗП)	0,750655	3,935772	0,001978
log ЗП	0,752225	3,954712	0,001911

ним є те, що логарифмування показників практично не впливає на величину коефіцієнта кореляції.

Внаслідок того, що величини парахора, індексу рефракції, поверхневого натягу, густини та здатності до поляризації є теоретичними і розрахованими на основі одних і тих же об'єктивних показників, їх кореляція з фармакологічною активністю є однаковою. Це свідчить про те, що для розрахунку кореляції можна використовувати будь-який з цих показників. Графік та рівняння залежності активності (А) від логарифма індексу рефракції наведено на рис. 1.

Оскільки загальна протисудомна активність складається з двох параметрів (табл. 2), було цікаво простежити, що краще корелює з властивостями молекули — довжина латентного періоду чи загальна тривалість судом. На жаль, жоден з розрахованих параметрів не корелював з довжиною латентного періоду. Що стосується загальної тривалості судом, то для цього показника коефіцієнти кореляції були ще кращими, ніж для активності взагалі (від 0,709 до 0,752) при більш високій надійності результатів (р варіює в інтервалі 0,0019-0,0046) (табл. 4). Для порівняння кореляційне рівняння та графік склалися також для логарифма індексу рефракції (рис. 2).

ВИСНОВКИ

1. Проведено ресинтез та обчислені параметри молекул дибензиламідів алкілмалонових кислот. Протисудомну активність, яка була вивчена раніше, розраховано у балах по відношенню до контролю та препарату порівняння фенобарбіталу.

2. Встановлено, що протисудомна активність сполук добре корелює з усіма параметрами, пов'язаними з молекулярною масою. Тривалість латентного періоду не корелює з достатнім рівнем значимості з цими параметрами, у той час як загальна тривалість судом майже у 80% випадків може бути підтверджена кореляційним рівнянням з високим рівнем значимості.

наведені в табл. 3. Як видно з таблиці, усі параметри молекули добре корелюють з фармакологічною активністю (А) — коефіцієнт кореляції становить від 0,534 до 0,589 при $p \leq 0,05$. Також очевид-

$$T = -309,4 + 66,959 \cdot \log IP$$

$$\text{Correlation: } r = 0,75223$$

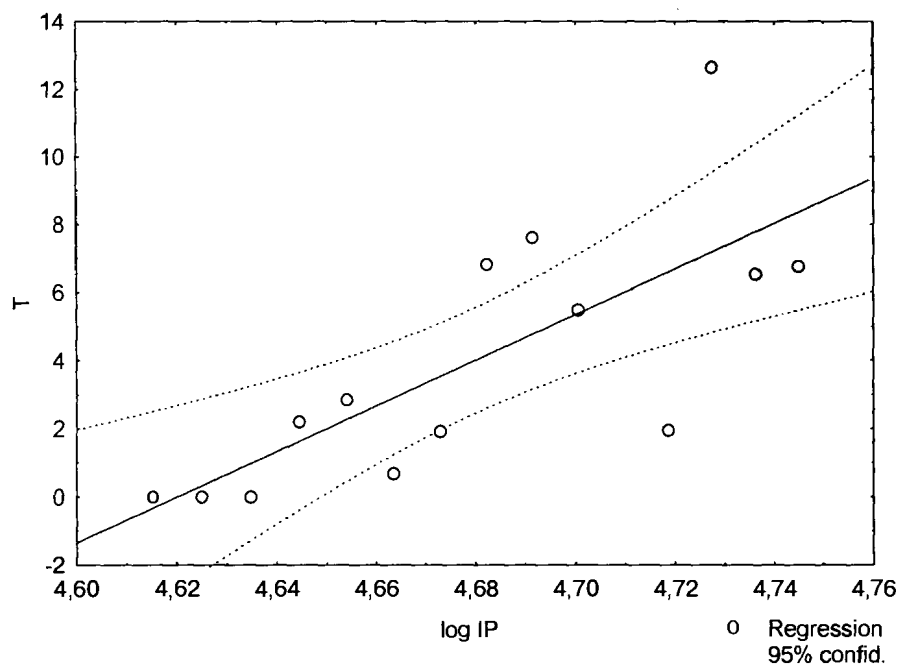


Рис. 2. Залежність загальної тривалості судом (Т) від логарифма індексу рефракції

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии. Пер. с англ. В 2-х томах. Т. 2. — М.: Медицина, 1989. — 432 с.
2. Безуглий П.О., Українець І.В., Георгіянець В.А. та ін. //Фармац. журн. — 1990. — №4. — С. 35-38.
3. Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA. — М.: Компьютер-пресса, 1998. — 267 с.
4. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — С.-Пб.: Питер, 2001. — 656 с.
5. Георгіянець В.А. В кн.: Наукові основи розробки лікарських препаратів. Матер. наук. сесії Відділення хімії ПАН України. — Х.: Основа, 1998. — С. 307-310.
6. Георгіянець В.А. //Фізіологічно активні речовини. — 1999. — №1 (27). — С. 29-32.
7. Balsamini C., Bedini A., Diamantini G. et al. //I. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41, №6. — P. 808-820.
8. Bikker J.A., Kubanek J., Weaver D.F. //Epilepsia. — 1994. — Vol. 35, №2. — P. 411-425.
9. Estrada E.E., Pena A.A. //Bioorg. and Med. Chem. — 2000. — Vol. 8, №12. — P. 2755-2770.
10. Gupta S.P. //Chem.Rev. — 1989. — Vol. 89, №8. — P. 1765-1800.
11. Hays S.J., Rice M.J., Ortwine D.F. et al. //J. Pharm. Sci. — 1994. — Vol. 83, №10. — P.1425-1432.
12. Martinez-Pla J.J., Sagrado S., Villanueva-Camanas R.M., Medina-Hernandez M.J. //J. Chromatography B: Biomed. Sci. and Appl. — 2001. — Vol. 757, №1. — P. 89-99.
13. Moshe S.L. //Neurology. — 2000. — Vol. 55, №1. — P. 32-40.
14. Tasso S.M., Bruno-Blanch L.E., Moon S.C., EstiuEstiu G.L. //I. Mol. Struct.: THEOCHEM. — 2000. — Vol. 504, №1-3. — P. 229-240.
15. White H.S. //Epilepsia. — 1999. — Vol. 40, №1. — P. 2-10.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 20.02.2002 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Коринфар®”** (табл. по 10 мг вкриті плівкою) виробництва фірми “AWD” (Німеччина)

У хворої 56 років з ІХС, стенокардією напруги III ФК призначення у вигляді монофармакотерапії коринфару® (перорально по 10 мг на добу) на третю добу призвело до появи тахікардії. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

В анамнезі хворої бронхіальна астма, інфекційно-залежна форма, емфізема легень, дихальна недостатність II ст.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату **“Трентал”** (розч. д/і по 5 мл (100 мг) в амп.) виробництва фірми “Hoechst India Limited” (Індія)

У хворого 69 років на цукровий діабет II типу, діабетичну ангіопатію призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував інсулін, нікотинову кислоту, аскорбінову кислоту, аевіт) тренталу (внутрішньовенно по 200 мл 1 раз на добу) призвело до підвищення температури тіла до 39°C, ознобу, появи головного болю. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.