

## ВСТАНОВЛЕННЯ КІЛЬКІСНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ “СТРУКТУРА-ДІЯ” У РЯДУ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІДО)БУТАНОВИХ КИСЛОТ

З метою планування та виконання біологічних досліджень здійснено віртуальний скринінг деяких похідних  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот з використанням програми PASS. Встановлено деякі кількісні закономірності “структурно-дія” у ряду вказаних сполук на основі проведення кореляції теоретично розрахованих значень  $\log P$  з результатами вивчення біологічної активності. Показано, що  $\log P$  добре корелює зі значеннями діуретичної та протизапальної дій і  $L.D_{50}$  та не корелює зі значеннями анальгетичної, снодійної і протисудомної активностей.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** **віртуальний скринінг, ліпофільність, біологічна активність, кореляція, бензолсульфонаміди,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, оксамінові кислоти.**

**ВСТУП.** Виявлення певного виду біологічної дії залежить від хімічної структури сполуки. Перелік усіх фармакологічних ефектів, біохімічних механізмів, а також специфічних видів токсичності (мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність), які речовина може проявити в біологічних системах, становить спектр активності даної сполуки.

Для попередньої логіко-структурної оцінки можливої біологічної дії синтезованих сполук ми використовували програму PASS [8, 9, 11, 14, 15, 17, 18], яка дає можливість оцінювати фармакологічні ефекти, механізми дії та специфічну токсичність сполуки. Програма PASS, на відміну від інших методів аналізу зв’язку “структурно-активність”, забезпечує прогнозування спектра активності сполуки, включаючи основну дію і можливі побічні ефекти.

З певним припущенням можна стверджувати, що структура сполуки визначає її властивості. Тому в програмі PASS основою для опису сполук выбрано структурну формулу. Це відповідає завданню прогнозування спектрів активності нових, не тільки експериментально не досліджених, але й ще тільки запланованих до синтезу (віртуальних), хімічних сполук.

Головною метою програми PASS є прогнозування спектрів активності нових, ще не вивчених, сполук. Прогнозування виконують шляхом “порівняння” структури нової хімічної сполуки зі структурою відомих лікарських препаратів та біологічно активних сполук.

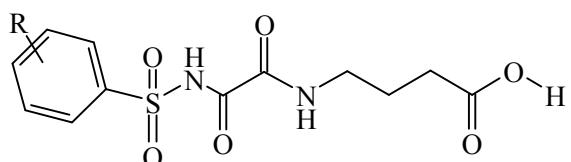
© В.А. Георгіянць, Н.І. Банна, О.С. Криськів,  
 І.П. Банний, 2010.

Наслідком роботи алгоритму прогнозування у системі PASS є оцінки, які відповідають оцінкам вірогідності прояву прогнозованою сполукою того чи іншого виду біологічної активності.

На основі даних віртуального скринінгу можна:

- визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної сполуки;
- знайти нові ефекти і механізми дії для раніше вивчених речовин;
- відібрати наймовірніші базові структури потенційних лікарських засобів з необхідною біологічною дією серед доступних для скринінгу хімічних сполук.

Нами синтезовані  $\gamma$ -(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанові кислоти 1-22 [3-6] загальні формулі:



R = H (1), 4-NHCO<sub>2</sub>Me (2), 2-NO<sub>2</sub> (3),  
 3,5-Cl<sub>2</sub>-4-NH<sub>2</sub> (4), 4-NO<sub>2</sub> (5), 3-NO<sub>2</sub> (6),  
 4-Me (7), 3,5-Br<sub>2</sub>-4-NH<sub>2</sub> (8), 4-Cl (9), 4-CO<sub>2</sub>Et (10),  
 4-Br (11), 2-Br (12),  
 4-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (13), 4-OMe (14),  
 4-NHCONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-цикло (15), 4-CO<sub>2</sub>H (16),  
 2-CO<sub>2</sub>H (17), 3-Me (18), 2-OMe (19), 4-CO<sub>2</sub>Me (20),  
 3-CO<sub>2</sub>H (21), 4-NH<sub>2</sub> (22)  
 та проведений їх віртуальний скринінг.

Віртуальна бібліотека сполук 1-22 оброблена програмою PASS для визначення напрямку планування, проведення синтезу та подальших біологічних досліджень. Розрахунки здійснювали за допусками  $Pa > 0,7$  і  $Pi < 0,005$ , що дало можливість провести ретельніший відбір і зменшити ризик потрапляння на відомий лікарський

препарат. Комп'ютерний скринінг синтезованих сполук 1-22 показав, що зазначені речовини повинні володіти різними видами біологічної активності, серед яких переважають протизапальна, протисудомна, анальгетична, діуретична, антидіабетична, гіпотермічна, нейролептична, гематотоксична та снодійна (рис. 1).

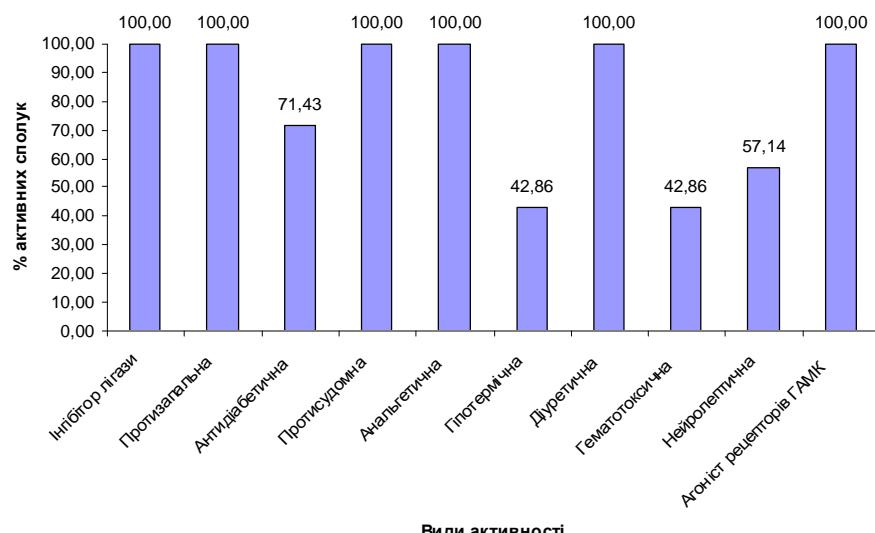


Рис. 1. Результати прогнозування видів фармакологічної активності сполук 1-22 з використанням програми PASS.

З огляду на дані комп'ютерного прогнозу, доцільною була першочергова перевірка синтезованих сполук саме на зазначені види активності (табл. 1) [3-6].

Наступним етапом нашої роботи стали виявлення можливих кореляцій та встановлення кількісних залежностей між розрахованими значеннями logP та експериментально встановленими даними діуретичної, протизапальної, анальгетичної, снодійної, протисудомної дій та гострої токсичності  $\gamma$ -({R}-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот 1-22.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Віртуальний скринінг сполук 1-22 здійснювали з використанням програми PASS 1.703.

Методики синтезу та результати вивчення біологічної активності сполук 1-22 описано в [3-6].

Значення logP розраховано з використанням програми Chem3DUltra 9.0 програмного пакета ChemOffice2005 [10].

Кількісні залежності видів біологічної активності від logP (кореляційно-регресійний аналіз) проведено із застосуванням програми STATISTIKA 8 [1, 2, 12]. Чим більше перебував коефіцієнт кореляції до  $\pm 1$ , тим тісніший зв'язок між ознаками. За прийнятими у математичній статистиці вимогами, такий зв'язок оцінювали як:  $<0,3$  – зв'язок відсутній,  $0,4-0,7$  – зв'язок середній,  $>0,7$  – зв'язок тісний [16, 19, 20].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Усього в статистичну вибірку було включено 22 сполуки. Під час статистичної обробки результатів фармакологічних досліджень при аналізі вибірки довжиною у 22 випадки статистично достовірними вважають значення коефіцієнта кореляції Пірсона, більші 0,40 ( $p \leq 0,05$ ) [7].

Аналіз даних статистичної обробки результатів свідчить про те, що показник logP корелював зі значеннями діуретичної (%) ( $r=-0,4046$ ) активності та  $LD_{50}$  ( $r=-0,40682$ ). Зазначимо, що в першому випадку мало місце негативне значення кореляції, а в другому – позитивне [1] (рис. 2, 3). Не спостерігалось кореляції між показником logP та протизапальною, анальгетичною, протисудомною дією і снодійною активністю (рис. 4, 5).

Такі поєднання коефіцієнтів кореляції Пірсона і показників значимості показують, що наведені на рисунках 2-5 графіки та рівняння залежності є достовірними.

Встановлено, що діуретична дія залежить від кислотності досліджуваних сполук, що визначається наявністю в їх структурі відповідних функціональних груп; вплив кислотних властивостей на діурез пов'язують з їх впливом на транспорт електролітів в організмі [13]. Це, можливо, й пояснює як високу діуретичну активність, так і наявність кількісної залежності

Таблиця 1 – Узагальнені дані щодо деяких видів біологічної активності\*, ЛД<sub>50</sub> [3-6] та розраховані значення logP для сполук 1-22

Спол.	logP	Діуретична дія		Протизапальна дія	Аналгетична дія	Снодійна дія	ЛД <sub>50</sub>	Протисудомна дія			
		2 год	4 год					1	2	3	4
1	-0,3073	126,7	132,4	4,3	12,8	126,1	1885	25,6	67,6	63,2	28,9
2	-0,8138	103,1	103,2	54,4	51,2	92,2	2495	46,2	75,7	76,3	68,4
3	-0,57	160,9	163,3	40,4	37,8	80,5	1890	10,3	16,2	18,4	7,9
4	6,3·10 <sup>-3</sup>	124,6	131,7	35,0	27,6	72,9	2930	41,0	62,2	68,4	28,9
5	-0,57	285,6	374,5	20,6	31,7	105,3	1810	15,4	70,3	68,4	21,1
6	-0,57	174,6	176,6	31,9	26,5	99,2	1896	20,5	16,2	15,8	10,5
7	0,1798	128,1	133,4	–	3,4	113,0	2495	25,6	16,2	63,2	28,9
8	0,5477	127,6	133,6	8,6	12,8	89,1	3015	30,8	67,6	68,4	39,5
9	0,2509	112,5	11,6	14,5	12,8	115,5	2630	12,8	16,2	15,8	13,2
10	-0,1491	124,1	128,1	13,5	–	105,7	2570	15,4	51,4	71,1	23,7
11	0,5216	115,6	115,2	13,1	16,8	128,2	3415	15,4	21,6	26,3	15,8
12	0,5216	118,0	123,2	11,6	5,3	119,6	3365	30,8	64,9	68,5	39,5
13	-1,2624	89,1	86,4	20,3	14,3	91,2	3000	38,5	43,3	44,7	18,4
14	-0,4337	164,4	169,4	9,2	14,8	118,6	2540	5,1	8,0	21,1	21,1
15	5,58·10 <sup>-2</sup>	121,1	128,4	21,7	28,8	80,8	3380	5,1	13,5	18,4	7,9
16	-0,7503	288,3	381,6	16,0	8,2	209,8	3150	20,5	24,3	18,4	5,3
17	-0,7503	265,6	320,1	18,6	14,3	134,0	2410	–	–	–	–
18	0,1798	180,0	210,4	–	8,8	88,1	2930	–	–	–	–
19	-0,4337	168,0	175,9	12,2	17,6	89,4	2635	–	–	–	–
20	-0,4872	135,2	152,6	10,7	–	114,3	3025	–	–	–	–
21	-0,7503	274,4	296,4	18,6	12,5	162,1	2775	–	–	–	–
22	-1,1101	186,4	194,4	21,4	16,6	89,0	2475	–	–	–	–

Примітка. \* – значення наведено у % до контролю.

“структурата-дія” у випадку γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот 1-22.

Відсутність статистичної залежності між згаданими параметрами у випадку інших видів активності, ймовірно, можна пояснити іншими механізмами дії, які у теоретичних розрахунках logP не враховані.

Встановлення математичних залежностей “структурата-дія” у перспективі дозволить передбачити можливість та міру виявлення певних фармакологічних властивостей похідних γ-(R-бензолсульфонілоксамідо)бутанових кислот і сприятиме оптимізації пошуку біологічно активних речовин даного ряду.

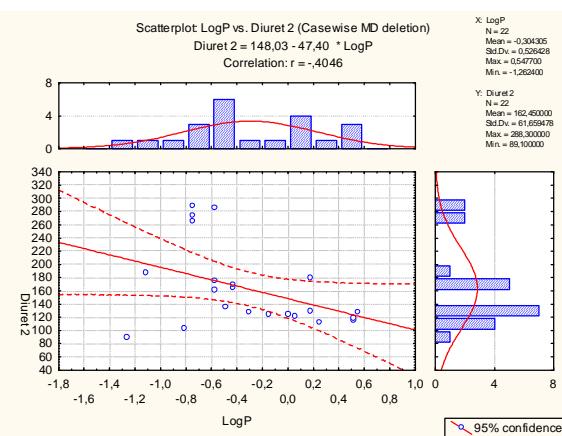


Рис. 2. Кореляція діуретичної активності та logP.

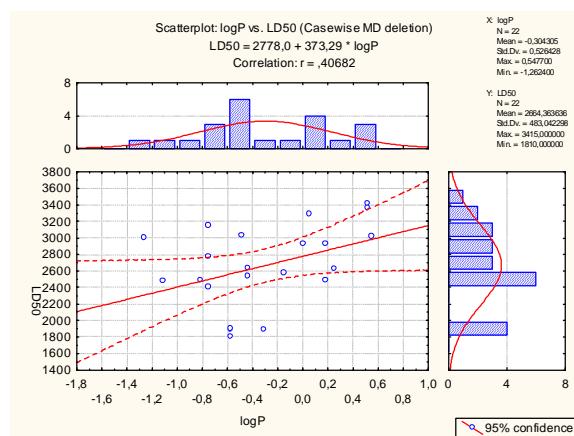


Рис. 3. Кореляція ЛД<sub>50</sub> та logP.

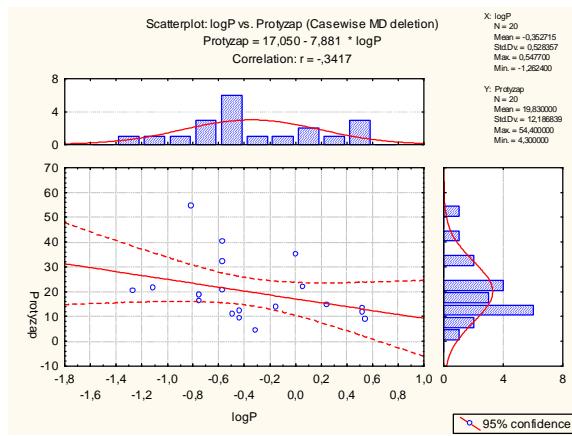


Рис. 4. Кореляція протизапальної активності та logP.

**ВИСНОВКИ.** 1. Проведено віртуальний скринінг похідних  $\gamma$ -(R-бензолосульфонілоксамідо)бутанових кислот з використанням програми PASS. Встановлено, що сполуки даного ряду можуть проявляти протизапальну, протисудомну, анальгетичну, діуретичну, антидіабетичну, гіпотермічну, нейролептичну, гематотоксичну та снодійну активності.

2. З метою встановлення математичних залежностей “структур-дія” проведено регре-

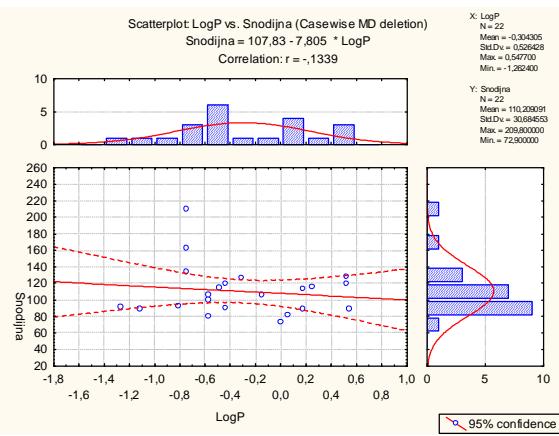


Рис. 5. Кореляція снодійної активності та logP.

сійно-кореляційний аналіз розрахованих показників logP з результатами вивчення біологічної активності.

3. Встановлено, що показник logP корелює зі значеннями діуретичної активності (негативне значення кореляції) та ЛД<sub>50</sub> (позитивне значення) і не корелює з рівнями протизапальної, снодійної, анальгетичної та протисудомної активностей.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
- Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. – М.: Форум, 2008. – 464 с.
- Георгіянц В.А., Банна Н.І., Савченко В.М., Баний І.П. Протизапальна та анальгетична активність  $\gamma$ -(R-бензолосульфонілоксамідо)бутанових кислот // Укр. вісник психоневрології. – 2008. – **16**, вип. 3 (56), додаток. – С. 69-71.
- Георгіянц В.А., Банна Н.І., Савченко В.М., Баний І.П. Протисудомна активність  $\gamma$ -(R-бензолосульфонілоксамідо)бутанових і  $\gamma$ -(R-бензолосульфонілоксамідо)бутанових кислот // Ліки-людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: Матеріали XXVI науково-практичної конференції з міжнародною участю (12 березня 2009 р.). – Харків: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 178-181.
- Георгіянц В.А., Банна Н.І., Савченко В.М., Баний І.П. Синтез, гостра токсичність та біологічні властивості  $\gamma$ -(R-бензолосульфонілоксамідо)бутанових кислот та  $\gamma$ -(R-бензолосульфонілоксамідо)бутанових кислот // Фармац. журн. – 2010. – № 2. – С. 34-40.
- Георгіянц В.А., Банна Н.І., Савченко В.М., Баний І.П. Синтез, гостра токсичність та діуретична активність  $\gamma$ -(R-бензолосульфонілоксамідо)бутанових кислот // Вісник фармації. – 2007. – № 4 (52). – С. 3-8.
- Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
- Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Компьютерный поиск потенциальных антигипертензивных соединений комбинированного действия // Хим.-фармац. журн. – 2001. – № 35 (7). – С. 28-34.
- Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А. и др. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика // Вестник ВОГиС. – 2009. – **13**, № 1. – С. 137-143.
- Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. – М.: СОЛОН-Пресс, 2005. – 536 с.
- Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектров биологической активности органических соединений // Рос. хим. журн. – 2006. – **50**. – С. 66-75.
- Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: Учебник. – 3-е изд. – М.: ООО “Бином-Пресс”, 2007. – 512 с.
- Черных В.П. Синтез, реакционная способность и изучение связи “структур-биологическая активность” производных дикарбоновых кислот: Автореф. дисс. ... д-ра хим. наук. – Х., 1990. – 40 с.
- Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. et al. Discriminating between drugs and non-drugs by

- Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) // J. Med. Chera. – 2001. – 4 (15). – P. 2432-2437.
15. Filimonov D., Poroikov V., Borodina Yu., Gloriozova T. Chemical Similarity Assessment through Multilevel Neighborhoods of Atoms: Definition and Comparison with the Other Descriptors // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1999. – 39 (4). – P. 666-670.
  16. Grangust L., Kovar J.G. Editing in survey data: how much it enough? / The Survey Management and Process Quality. – New York: Wiley, 1997. – P. 415-435.
  17. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances // Bioinformatics. – 2000. – 16 (8). – P. 747-748.
  18. Poroikov V., Akimov D., Shabelnikova E., Filimonov D. Top 200 medicines: can new actions be discovered through computer-aided prediction? // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2001. – 12 (4). – P. 327-344.
  19. Rivere P. Quality et Statistique / Courrier des statistique. – Paris: INSEE, 1999. – № 90. – P. 47-58.
  20. Statistics Canada 2003. Survey methods and practices. Statistics Canada Catalogue no. 12-587-XPE, Ottawa, Ontario. – 396 p.

**В.А. Георгіянць, Н.І. Банная, О.С. Криськів, І.П. Банный**  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

## УСТАНОВЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЙ “СТРУКТУРА-ДЕЙСТВИЕ” В РЯДУ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДО)БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

### Резюме

С целью планирования и исполнения биологических исследований осуществлен виртуальный скрининг некоторых производных  $\gamma$ -(R-бензолсульфонилоксамидо)бутановых кислот с использованием программы PASS. Установлено некоторые количественные закономерности “структурно-действие” в ряду указанных соединений на основании проведения корреляции теоретически рассчитанных значений  $\log P$  с результатами изучения биологической активности. Показано, что  $\log P$  хорошо коррелирует со значениями диуретического и противовоспалительного действий и  $LD_{50}$  и не коррелирует со значениями анальгетической, снотворной и противосудорожной активностей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** виртуальный скрининг, липофильность, биологическая активность, корреляция, бензолсульфонамиды,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, оксаминовые кислоты.

**V.A. Heorhiyants, N.I. Banna, O.S. Kryskiv, I.P. Bannyi**  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

## ESTABLISHMENT OF QUANTITATIVE RELATIONS “STRUCTURE-ACTIVITY” IN RANGE OF $\gamma$ -(R-BENZENESULFONILOXAMIDO)BUTANOIC ACIDS

### Summary

With the purpose of planning and conducting of biological researches virtual screening of some derivates has been carried out  $\gamma$ -(R-benzenesulfoniloxyamido)-butanoic acids using the PASS-program. The quantitative “structure-activity” correlation in range of  $\gamma$ -(R-benzenesulfoniloxyamido)butanoic acids on the basis of their calculated  $\log P$  values with the results of study of biological activity has been made. It has been established that  $\log P$  well correlates with the values of diuretic and anti-inflammatory activity and  $LD_{50}$  and does not correlate with the values of analgesic, somnolent and anticonvulsant activities.

**KEY WORDS:** virtual screening, lipophilicity, biological activity, correlation, benzenesulfonamides,  $\gamma$ -aminobutyric acid, oxamines acids.

Отримано 03.09.10

Адреса для листування: І.П. Банный, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.