

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

УДК 615.015:547.298.1

ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ТА ЇЇ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД МОЛЕКУЛЯРНОЇ БУДОВИ N,N',N'',N'''-ТЕТРАЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ 1,1,3,3-ПРОПАНТЕТРАКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

В.А.Георгіянц

Національний фармацевтичний університет

Проведено ресинтез, вивчено протисудомну активність та обчислені параметри молекул N,N',N'',N'''-тетразаміщених амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонОВОЇ кислоти: молекулярну масу, коефіцієнт розподілу, молекулярну рефракцію, молярний об'єм, паракор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густину і здатність до поляризації. Протисудомну активність розраховано в балах по відношенню до контролю та препарату порівняння "Фенобарбітал". Показниками активності були тривалість латентного періоду, загальна тривалість судомної реакції та показник сумарної активності. Отримані результати були піддані кореляційному аналізу. Встановлено, що всі параметри протисудомної активності дуже добре корелюють майже з усіма параметрами молекул, особливо з тими, які пов'язані з молекулярною масою. Найкращою є кореляція показника сумарної активності з логарифмом молекулярної маси. Для найбільш значущих співвідношень наведені графіки залежності параметрів активності від параметрів структури та відповідні кореляційні рівняння.

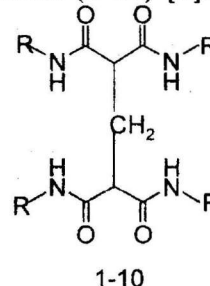
Створення віртуальних моделей скринінгу різноманітних видів фармакологічної активності останнім часом зробило майже переворот у фармацевтичній науці. Численна кількість публікацій присвячена обговоренню можливостей розрахунку певних видів активності за розрахованими молекулярними параметрами [7, 12, 13, 16]. Перш за все, фізико-хімічні властивості сполук дозволяють передбачити здатність молекули проходити крізь мембрани [15, 20], наприклад, для нейротропних засобів — через гемато-енцефалічний бар'єр [10]. Особливо перспективним є цей напрямок для протисудомної активності, скринінг у відношенні якої вимагає великої кількості тварин, більшість з яких гине під час експерименту. Тому не дивно, що майже всі результати фармакологічних досліджень потенційних антиконвульсантів, що проводяться у світі, мають на своїй меті, крім іншого, визначення логічних або кількісних кореляцій протисудомної активності з будь-якими параметрами

хімічної будови [11, 14, 18, 19]. Сприяє цьому напрямку і створення чималої кількості комп'ютерних програм, які дозволяють обчислити параметри структури та очікувану фармакологічну активність, навіть не синтезуючи речовини [8, 9, 17]. Такий підхід дозволяє заощадити чималі кошти на синтез неактивних сполук, отримуючи тільки ті, які можуть бути високоактивними, і вже серед них вести відбір "лідера", котрий в перспективі може стати лікарським засобом.

Для створення надійної системи розрахунку активності необхідно мати великий масив речовин з відомими фізико-хімічними та фармакологічними властивостями, на основі яких і буде розроблено базу даних для прогнозу активності.

На кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету синтезована велика кількість похідних маленової кислоти, серед яких виявлені речовини з високою протисудомною активністю, яка значно перевершує традиційні препарати для лікування судомного синдрому, наприклад, фенобарбіталу, який, до речі, також є похідним маленової кислоти.

Серед інших груп нами були синтезовані N,N',N'',N'''-тетразаміщені амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонОВОЇ кислоти (1-10) [5].

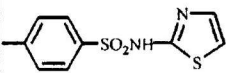
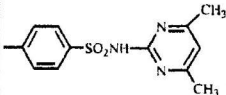


Протисудомну активність синтезованих сполук на коразоловій моделі судом було вивчено проф. Савченком В.М. (Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна) за відомою методикою [6].

Ця стаття присвячена встановленню можливих кореляцій визначеної протисудомної активності від параметрів будови синтезованих сполук.

Таблиця 1

Фізико-хімічні параметри N,N',N'',N'''-тетразаміщених амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти

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, $\times 10^{24}$ см ³
1	H	216,195	-3,55	48,65	148,0	441,8	1,571	79,3	1,460	19,28
2	4-C ₆ H ₄ -CH ₃	576,692	7,55	170,53	453,8	1253,1	1,675	58,1	1,270	67,6
3	4-C ₆ H ₄ -OCH ₃	640,688	5,76	177,95	484,7	1329,2	1,655	56,5	1,321	70,54
4	2,4-C ₆ H ₄ -CH ₃	632,799	9,39	189,83	518,9	1403,7	1,652	53,5	1,219	75,25
5	3,4-C ₆ H ₄ -CH ₃	632,799	9,39	189,83	518,9	1403,7	1,652	53,5	1,219	75,25
6	2,4,6-C ₆ H ₂ -Br ₃	1467,338	15,46	243,51	582,9	1708,5	1,775	73,7	2,517	96,53
7	4-C ₆ H ₄ -COOH	696,621	6,62	178,95	438,8	1351,0	1,750	89,8	1,587	70,94
8	4-Адамантил-тіазол-2-іл	1085,507	14,72	298,39	755,3	2240	1,720	77,3	1,437	118,29
9		1169,306	15,23	275,44	635,0	1970,2	1,816	92,6	1,614	109,19
10		1261,383	15,68	312,86	780,1	2315,3	1,734	77,5	1,431	124,03

Експериментальна частина

Синтез N,N',N'',N'''-тетразаміщених амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти (1-10) здійснювався конденсацією N,N'-добензиламиду малонової кислоти з параформом [5].

Фізико-хімічні параметри синтезованих речовин (табл. 1) були розраховані за наведеними раніше методиками [4].

Фармакологічна активність синтезованих речовин (табл. 2) розраховувалась у балах по відношенню до контролю (0 балів) та препарату по-

рівняння "Фенобарбітал" (10 балів) за такими параметрами протисудомної активності — тривалість латентного періоду (Л), загальна тривалість судомної реакції (Т) та сумарна активність (А) — за даними фармакологічного скринінгу.

Залежність протисудомної активності від параметрів молекул було розраховано за допомогою програми STATISTICA [2, 3] (табл. 3-5).

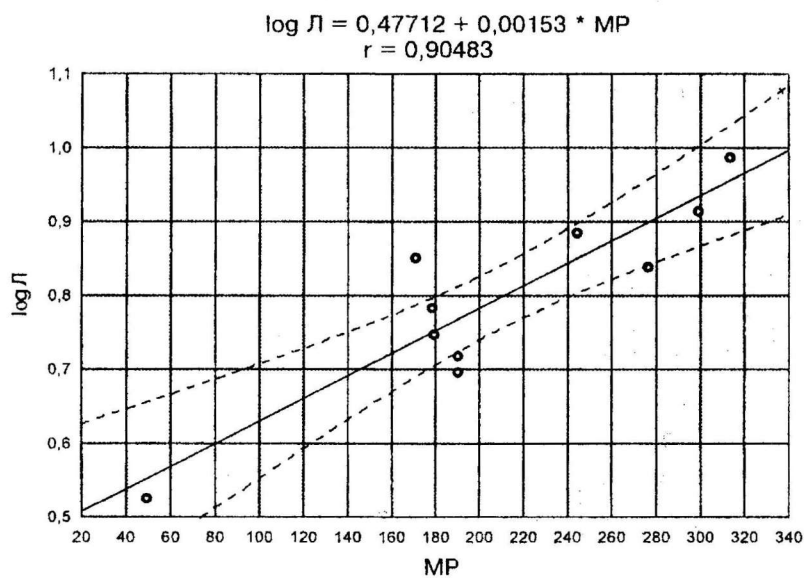
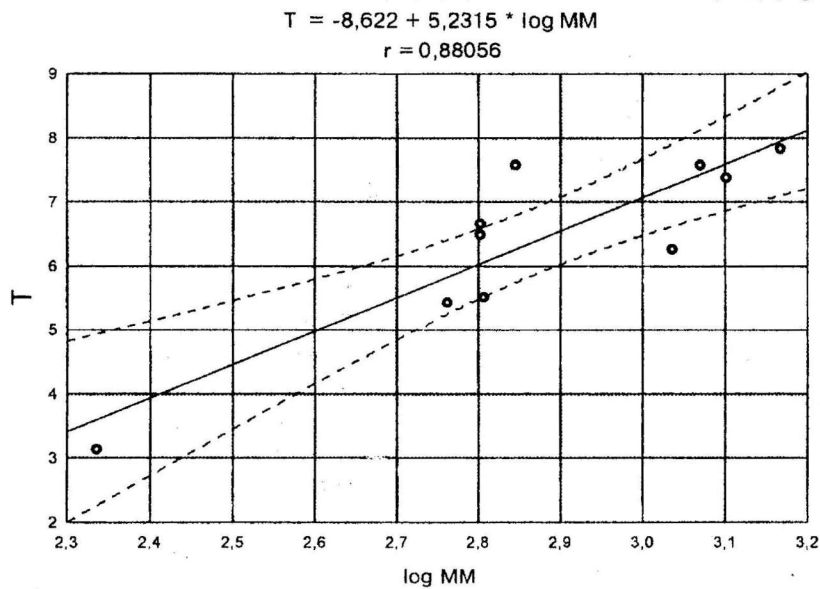
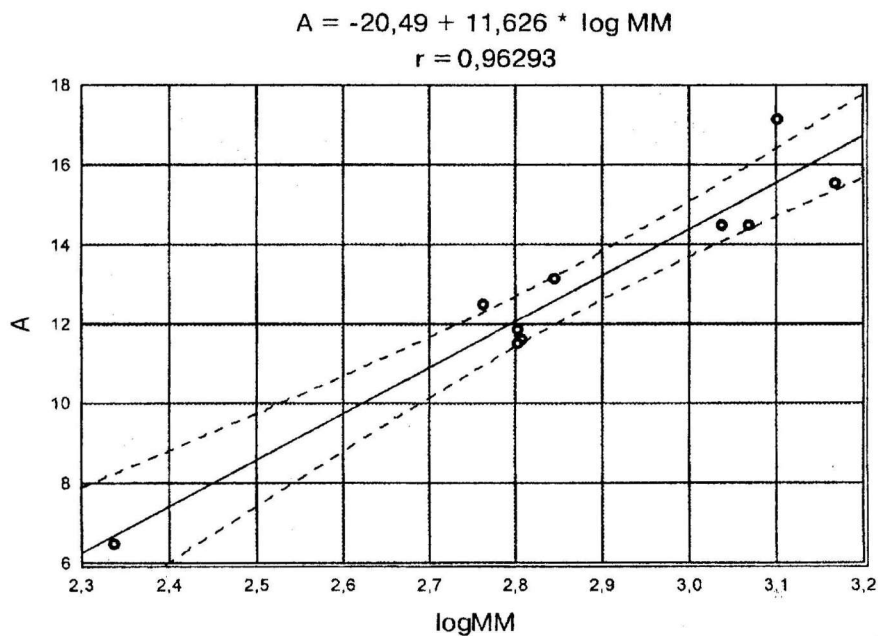
Результати та їх обговорення

Як видно з табл. 2, всі синтезовані речовини тією чи іншою мірою захищають тварин від судом, викли-

Таблиця 2

Протисудомна активність N,N',N'',N'''-тетразаміщених амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонової кислоти

Сполука	Латентний період (Л)			Тривалість судом (Т)			Сумарна активність (А)	
	с	бал	log Л	с	бал	log Т	бал	log А
1	420	3,37	0,5280	32,2	3,13	0,4965	6,51	0,8136
2	575	7,10	0,8517	27,5	5,44	0,7356	12,54	1,0986
3	532	6,07	0,7833	27,3	5,54	0,7434	11,61	1,0648
4	487	4,99	0,6979	25,3	6,52	0,8142	11,50	1,0609
5	497	5,23	0,7184	25	6,67	0,8239	11,89	1,0753
6	600	7,71	0,8871	22,6	7,84	0,8944	15,55	1,1918
7	512	5,59	0,7474	23,1	7,60	0,8807	13,18	1,1201
8	621	8,22	0,9147	25,8	6,27	0,7975	14,49	1,1611
9	568	6,94	0,8413	23,1	7,60	0,8807	14,53	1,1624
10	684	9,73	0,9883	23,5	7,40	0,8693	17,13	1,2339
Контроль	280	0		38,6	0		0	
Фенобарбітал	695	10,00	1,0000	18,2	10	1,0000	20	1,3010

Рис. 1. Залежність логарифму тривалості латентного періоду ($\log L$) від молярної рефракції (MP).Рис. 2. Залежність загальної тривалості судом (T) від логарифму молекулярної маси ($\log MM$).Рис. 3. Залежність сумарної активності (A) від логарифму молекулярної маси ($\log MM$).

Таблиця 3

Кореляції логарифму тривалості латентного періоду ($\log L$) з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t — критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (MM)	0,835126	4,294260	0,002636
$\log MM$	0,887237	5,439858	0,000616
$\log P$	0,869015	4,967700	0,001096
Молярна рефракція (MP)	0,904828	6,010743	0,000320
$\log MP$	0,883084	5,323234	0,000708
Молярний об'єм (MO)	0,896026	5,707950	0,000450
$\log MO$	0,873129	5,065913	0,000970
Парахор (П)	0,898035	5,773780	0,000417
$\log P$	0,889028	5,492044	0,000579
Індекс рефракції (IP)	0,712621	2,873069	0,020731
$\log IP$	0,723392	2,963427	0,018051
Поверхневий натяг (ПН)	0,150592	0,430852	0,677950
$\log ПН$	0,171157	0,491357	0,636370
Густина (Г)	0,272281	0,800366	0,446613
$\log Г$	0,277090	0,815667	0,438299
Здатність до поляризації (ЗП)	0,904834	6,010962	0,000319
$\log ЗП$	0,883081	5,323158	0,000708

каних коразолом у порівнянні з контрольною групою. Активність сполук, які мають у якості замісників в амідній функції залишки 2,4,6-триброманіліну (6), 4-адамантил-2-амінотіазолу (8) та сульфаніламідів (9, 10), наближаються за активністю до фенобарбіталу.

Кореляційна обробка результатів фармакологічного скринінгу у порівнянні з параметрами молекул показала (табл. 3-5), що протисудомна активність у цьому ряді сполук з рідкісно високим рівнем достовірності корелює майже з усіма параметрами

Таблиця 4

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

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t — критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (MM)	0,784667	3,580117	0,007187
$\log MM$	0,880559	5,255123	0,000769
$\log P$	0,837162	4,329154	0,002515
Молярна рефракція (MP)	0,767611	3,387548	0,009534
$\log MP$	0,848263	4,530523	0,001923
Молярний об'єм (MO)	0,724036	2,968966	0,017899
$\log MO$	0,808968	3,892312	0,004594
Парахор (П)	0,738237	3,095510	0,014766
$\log P$	0,832736	4,254043	0,002784
Індекс рефракції (IP)	0,864784	4,871078	0,001238
$\log IP$	0,871642	5,029915	0,001014
Поверхневий натяг (ПН)	0,257953	0,755156	0,471800
$\log ПН$	0,238626	0,695013	0,506728
Густина (Г)	0,417070	1,297927	0,230481
$\log Г$	0,415705	1,292790	0,232168
Здатність до поляризації (ЗП)	0,767608	3,387508	0,009535
$\log ЗП$	0,848270	4,530647	0,001923

Таблиця 5

Кореляції логарифму активності ($\log A$) з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t — критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (ММ)	0,908138	6,13515	0,000278
\log ММ	0,962928	10,09632	0,000008
$\log P$	0,935482	7,48763	0,000070
Молярна рефракція (МР)	0,936320	7,54190	0,000067
\log МР	0,932410	7,29727	0,000084
Молярний об'єм (МО)	0,908471	6,14801	0,000275
\log МО	0,907856	6,12429	0,000282
Парахор (П)	0,921487	6,71036	0,000151
\log П	0,933781	7,38066	0,000078
Індекс рефракції (ІР)	0,839344	4,36723	0,002389
\log ІР	0,848591	4,53677	0,001907
Поверхневий натяг (ПН)	0,252818	0,73909	0,480974
\log ПН	0,261018	0,76478	0,466360
Густина (Г)	0,377448	1,15286	0,282249
\log Г	0,383585	1,17481	0,273852
Здатність до поляризації (ЗП)	0,936325	7,54223	0,000067
\log ЗП	0,932409	7,29721	0,000084

молекул, які тією чи іншою мірою пов'язані з молекулярною масою. Коефіцієнт кореляції коливається в межах 0,71-0,92 за більшістю показників, крім густини та поверхневого натягу, для яких кореляція результатів не спостерігається. Кореляція ж активності з логарифмом молекулярної маси сягає 0,96 при високому рівні значимості ($p=0,000008$). Такі високі показники кореляції дозволяють сподіватись, що в цьому ряду сполук протисудомна активність дуже сильно залежить від молекулярної маси. З одного боку, це суперечить даним про те, що речовини з надвеликими значеннями молекулярної маси не здатні проникати крізь мембрани живого організму [1], але в той же час можна зробити припущення, що синтезовані речовини в організмі руйнуються і завдають фармакологічного ефекту завдяки метаболітам, які утворились.

Отримані результати свідчать про високий рівень залежності протисудомної активності на коразоловій моделі судом від параметрів молекул синтезованих речовин.

ВИСНОВКИ

1. Обчислені параметри молекул N,N',N'',N'''-тетразамішених амідів 1,1,3,3-пропантетракарбонної кислоти. Протисудомну активність вивчено на коразоловій моделі судом та розраховано у балах по відношенню до контролю та препарату порівняння "Фенобарбітал".

2. Встановлено, що всі параметри протисудомної активності дуже добре корелюють майже з усіма параметрами молекул, особливо з тими, які пов'язані з молекулярною масою.

3. Найкращою є кореляція показника сумарної активності з логарифмом молекулярної маси.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии / Пер с англ. В 2-х т. Т. 2. — М.: Медицина, 1989. — 432 с.
2. Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA. — М.: Компьютер-Пресс, 1998. — 267 с.
3. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — С.-Пб.: Питер, 2001. — 656 с.
4. Георгіянец В.А. // Клінічна фармація. — 2002. — Т. 6, №2. — С. 57-61.
5. Георгіянец В.А. В кн. Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матер. наук. сесії відділення хімії НАН України. — Х.: Основа, 1998. — С. 307-310.
6. Українець І.В., Георгіянец В.А., Сергієнко Н.Г., Савченко В.Н. // Фармац. журн. — 1991. — №4. — С. 65-66.
7. Agrawal V.K., Singh J., Khadikar P.V. // Bioorg. Med. Chem. — 2002. — Vol. 10, №12. — P. 3981-3996.
8. Diller D.J., Merz K.M. // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2002. — Vol. 16, №2. — P. 105-112.
9. Filipponi E., Cruciani G., Tabarrini O. et al. // J. Comput. Aided Mol. Des. — 2001. — Vol. 15, №3. — P. 203-217.
10. Habgood M.D., Begley D.J., Abbott N.J. // Cell. Mol. Neurobiol. — 2000. — Vol. 20, №2. — P. 231-253.

11. LeTiran A., Stables J.P., Kohn H. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №21. — P. 4762-4773.
12. Liu S., Cai S., Cao C., Li Z. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2001. — Vol. 40, №6. — P. 1337-1348.
13. Lombardo F., Shalaeva M.Y., Tupper K.A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №15. — P. 2922-2928.
14. Netzeva T., Doytchinova I., Natcheva R. // *Pharm. Res.* — 2000. — Vol. 17, №6. — P. 727-732.
15. Norinder U., Osterberg T. // *J. Pharm. Sci.* — 2001. — Vol. 90, №8. — P. 1076-1085.
16. Osterberg T., Norinder U. // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2001. — Vol. 12, №3. — P. 327-337.
17. Poroikov V., Akimov D., Shabelnikova E., Filimonov D. // *SAR QSAR Environ. Res.* — 2001. — Vol. 12, №4. — P. 327-344.
18. Sardana S., Madan A.K. // *J. Comput. Aided Mol. Des.* — 2002. — Vol. 16, №8. — P. 545-550.
19. Shen M., Le Tiran A., Xiao Y. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №13. — P. 2811-2823.
20. Yoshida F., Topliss J.G. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №13. — P. 2575-2585.

УДК 615.015:547.298.1

ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ И ЕЕ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ N,N',N'',N'''-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 1,1,3,3-ПРОПАНТЕТРАКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В.А.Георгиянц

Проведен ресинтез, изучена противосудорожная активность и рассчитаны параметры молекул N,N',N'',N'''-тетразамещенных амидов 1,1,3,3-пропантетракарбонической кислоты: молекулярная масса, коэффициент распределения, молекулярная рефракция, молярный объем, паракор, индекс рефракции, поверхностное натяжение, плотность и способность к поляризации. Противосудорожная активность рассчитана в баллах по отношению к контролю и препарату сравнения "Фенобарбитал". Показателями активности были длительность латентного периода, общая длительность судорожной реакции и показатель суммарной активности. Полученные результаты были подвергнуты корреляционному анализу. Установлено, что все параметры активности очень хорошо коррелируют почти со всеми параметрами молекул, особенно с теми, которые связаны с молекулярной массой. Наилучшей была корреляция суммарной активности с логарифмом молекулярной массы. Для наиболее значимых соотношений приведены графики зависимости параметров активности от параметров структуры и соответствующие корреляционные уравнения.

UDC 615.015:547.298.1

ANTICONSULSANT ACTIVITY AND ITS DEPENDENCE FROM MOLECULAR STRUCTURE OF N,N',N'',N'''-TETRASUBSTITUTED AMIDES OF 1,1,3,3-PROPANETETRA-CARBONIC ACID

V.A.Georgiyants

The resynthesis of N,N',N'',N'''-tetrasubstituted amides of 1,1,3,3-propanetetracarboxylic acid was carried out, the anticonvulsant activity was studied and molecules parameters were calculated such as molecular weight, partition coefficient, molar refractivity, molar volume, parachor, index of refraction, surface tension, density and polarizability. Anticonvulsant activity was calculated in points according to control and testing preparation "Phenobarbital". The latent period duration, total duration of convulsant reaction were parameters of total activity. The results obtained were subjected to the correlation analysis. It has been discovered, that all parameters of activity correlate well with almost all molecular parameters especially which connected with molecular weight. The correlation of the total activity with molecular weight logarithm was the best. For more significant relationships the corresponding scatterplots and equations are demonstrated.