

ФАРМАКОМ

науково-практичний журнал

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- наука

- технологія

- якість

- стандартизація

2
2013

Будова та властивості

УДК 615.28 : 519.233.5:547.856.1

Криськів О.С.

Національний фармацевтичний університет

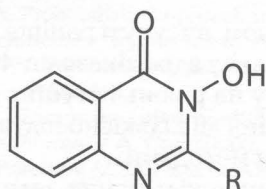
Антимікробна дія 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)-хіназолін-4-онів та її кількісний зв'язок із молекулярною структурою

Розраховано значення $\log P$ для деяких похідних 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-ону, для встановлення кількісних залежностей проведено їх регресійно-кореляційний аналіз із даними антимікробної активності. Встановлено деякі кількісні закономірності «структура-дія» у ряду зазначених сполук на основі проведення кореляції теоретично розрахованих значень $\log P$ із результатами мікробіологічних досліджень. Показано, що $\log P$ добре корелює зі значеннями антимікробної дії відносно *S. aureus*, *B. subtilis* та *E. coli*.

Ключові слова: ліпофільність, кореляція, антимікробна активність, хіназолін-4-он.

На сучасному етапі для оцінки фармакологічної активності групи нових сполук їх тестують за алгоритмом, що звичайно складається з кількох етапів: віртуального скринінгу, досліджень *in vitro*, а далі – *in vivo* [1]. Дослідження впливу «структура – активність» і проведення структурно-фармакологічного аналізу в певних групах речовин дозволяють зосередити зусилля на найперспективніших сполуках з оптимальними показниками того чи іншого виду активності [2].

Нами синтезовані ряди 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів (1 – 18) [3, 4] загальної формули:



R = H (1), Me (2), Et (3), CH₂Cl (4), Ph (5), CO₂Et (6), CH₂CH₂CO₂Me (7), CH₂CH₂CO₂H (8), o-C₆H₄CO₂H (9), CH=CHCO₂H (10), CONH₂ (11), CONHMe (12), CONH-*i*-Pr (13), CONHCH₂CH=CH₂ (14), CONHBz (15), CONHCH₂CH₂OH (16), CONHNH₂ (17), CONHOH (18)

Із використанням програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances, <http://pharmaexpert.ru/passonline>), що прогнозує понад 4000 видів біологічної активності на основі структурних формул хімічних сполук із середньою точністю близько 95 %, проведено їх віртуальний скринінг [5-7].

Із урахуванням PASS-прогнозу вивчено антимікробну дію синтезованих сполук (при цьому експериментальні дані співпали з результатами віртуального скринінгу) (Табл. 1) та обговорено зв'язок «структура-дія» у зазначеному ряду похідних хіназолін-4-ону [8, 9].

Відомо, що в організмі активність медіаторів і коферментів істотно залежить від дрібних деталей хімічної структури, зміна яких призводить до втрати специфічного біологічного ефекту або його радикальної зміни.

Метою даної роботи є встановлення кількісних співвідношень «структура-активність» (КССА) у ряду синтезованих 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів.

Серед численних напрямків КССА-досліджень найбільш ефективними є аналіз рівняння залежностей логарифма коефіцієнта розподілу гідрофільне/гідрофобне середовище $\log P$ (або константи розподілу Нернста $\log K_H$) і логарифма оберненої концентрації $\log(1/C)$, необхідної для досягнення певного рівня біологічної активності, електронних впливів замісників, рівня біологічної активності тощо [9].

Наступним етапом роботи стало виявлення можливих кореляцій і встановлення кількісних залежностей між розрахованими значеннями $\log P$ і експериментально визначеними даними біологічної активності сполук 1-18 (Табл. 1).

Матеріали та методи

Значення $\log P$ розраховували із використанням програми ChemBio3DUltra 12.0 програмного пакета ChemBioOffice2012 [10].

Кількісні залежності видів біологічної активності від $\log P$ (кореляційно-регресійний аналіз) встановлено з використанням програми STATISTICA 8 [11-13]. Чим ближче коефіцієнт кореляції знаходився до ± 1 , тим тісніший зв'язок між ознаками. Згідно із 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 [14-16].

Усього до статистичної вибірки було включено 18 сполук. Під час статистичної обробки результатів фармакологічних досліджень при аналізі

Таблиця 1

Характеристика антисептичних властивостей синтезованих 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів [8, 9] та розраховані значення *logP*

Сполука	<i>logP</i>	Мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл				
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
1	-0.455	52.2	65.4	41.7	48.3	3.2
2	0.044	40	63.7	43.7	47.6	30.4
3	0.573	26.4	48.7	56.2	49.6	3.1
4	0.107	37.1	26.4	53.5	28.3	13.7
5	1.643	21.4	62.7	17.8	48.2	3.2
6	-0.204	52.7	12.8	15.3	49.2	3
7	-0.318	47.6	48.4	52.6	49.3	14.3
8	-0.694	48.6	72.5	63.7	48.2	3
9	0.668	23.6	23.4	16.7	12.8	3.1
10	-0.358	48.3	76.7	48.3	13.2	3
11	-0.956	37.2	73.5	57.4	47.2	3
12	-0.642	46.8	66.3	52.3	48.5	3.2
13	0.196	33.6	24.8	58.4	30.4	20.5
14	0.132	32.8	67.5	57.4	48.5	3.2
15	1.147	27.6	33.2	15.8	12.6	3.2
16	-1.203	43.5	79.3	55.2	46.2	3
17	-1.418	58.8	75.1	57.9	48.4	3.1
18	-1.248	44.7	67.8	26.3	44.5	13.2

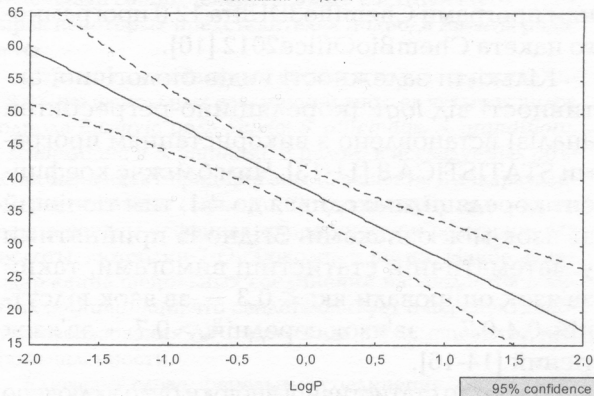
вибірки довжиною у 18 випадків статистично достовірними вважають значення коефіцієнта кореляції Пірсона більше 0.40 ($p \leq 0.05$).

Результати досліджень та обговорення

Аналіз даних статистичної обробки результатів свідчить про те, що показник *logP* корелює зі значеннями антимікробної дії відносно *S. aureus* ($r = -0.8071$), *B. subtilis* ($r = -0.5178$) та *E. coli* ($r = -0.5015$). Незначний рівень кореляції спостерігався при аналізі антимікробної дії відносно *P. aeruginosa* ($r = -0.3787$). Відзначимо, що в усіх випадках спостерігалось від'ємне значення кореляції (Рис. 1, 2). Не спостеріга-

Рисунок 1

Scatterplot: LogP vs. *S. aureus*
S. aureus = 38,405 - 10,59 * LogP
 Correlation: $r = -0,8071$



Кореляція антимікробної дії відносно *S. aureus* і *logP*

лось кількісних залежностей для *C. albicans* ($r = -0.0253$).

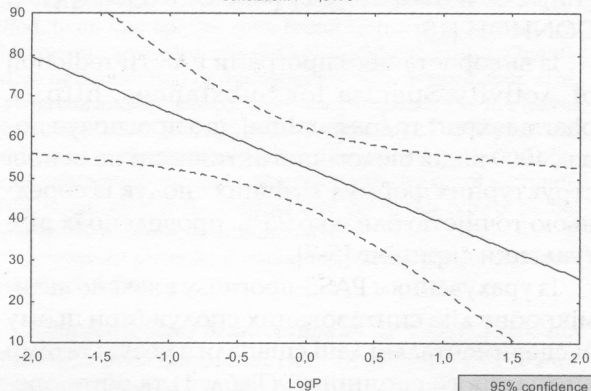
Такі поєднання коефіцієнтів кореляції Пірсона та показників значущості свідчать про достовірність графіків і рівнянь, наведених на Рис. 1 і 2.

Таким чином, висунуті раніше припущення [8, 9] щодо впливу ядра хіназолін-4-ону та заміників у ньому на рівень і ступінь вираженості протимікробної дії кількісно підтверджені розрахунковими методами.

Встановлення кількісних залежностей рівня антимікробної дії від розрахованих значень *logP* у перспективі дасть можливість прогнозу-

Рисунок 2

Scatterplot: LogP vs. *B. subtilis*
B. subtilis = 52,669 - 13,45 * LogP
 Correlation: $r = -0,5178$



Кореляція антимікробної дії відносно *B. subtilis* і *logP*

вати наявність і ступінь виявлення тих чи інших фармакологічних властивостей в ряду 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів та сприятиме оптимізації цілеспрямованого пошуку БАР у даному ряду речовин.

Висновки

1. Розраховано значення *logP* для деяких 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів.

2. Із метою встановлення кількісних залежностей «структура-властивості» проведено їх регресійно-кореляційний аналіз.

3. Встановлено, що показник *logP* добре корелює зі значеннями антимікробної дії відносно *S. aureus*, *B. subtilis* та *E. coli*, незначний рівень кореляції встановлено відносно *P. aeruginosa*, відсутність кореляції — для *C. albicans*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Орлов В.Д, Медицинская химия / В.Д. Орлов, В.В. Липсон, В.В. Иванов. — Х.: Фолио. — 2005. — 464 с.
2. Anzali S. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) / S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne [et al.] // J. Med. Chem. — 2001. — № 44(15). — P. 2432-2437.
3. Шемчук Л.А. Синтез 2-*R*-3-гідроксихіназолін-4-онів та їх хімічні перетворення / Л.А. Шемчук, В.П. Черних, О.С. Криський // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2005. — Т. 3. — Вип. 3 (11). — С. 9-12.
4. Шемчук Л.А. Реакция амидов антраиловой кислоты с циклическими ангидридами / Л.А. Шемчук, В.П. Черных, О.С. Криський // Журнал органической химии. — 2006. — Т. 42. - Вып. 3. — С. 395-399.
5. Filimonov D.A. Probabilistic approach in activity prediction. In: Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening / D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Cambridge (UK): RSC Publishing. — 2008. — P.182-216.
6. Geronikaki A. Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet / A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov, V. Poroikov // SAR and QSAR Environ. Res. — 2008. — № 19 — P. 27-38.
7. Lagunin A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / A. Lagunin, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Cur. Pharm. Design. — 2010. — №16 (15). — P. 1703-1717.
8. Дикий І.Л. Вивчення антимікробної дії похідних хіназолін-4-ону та гетероциклічних сполук на їх основі / І.Л. Дикий, О.С. Криський, В.П. Черних [та ін.] // Вісник фармації. — 2006. — № 2 (46). — С. 64-67.
9. Дикий І.Л. Синтез та антимікробна активність похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну / І.Л. Дикий, О.С. Криський, В.П. Черних [та ін.] // Пошук та розробка нових профілактичних і лікувальних протимікробних засобів, антисептиків, дезінфікантів та пробіотиків: тези доп. наук-практ. конф. з міжнар. уч., 20-21 листопада 2006 р. — Х., 2006. — С. 99-100.
10. Mekenyan O. Dynamic QSAR Techniques: Application in Drug Design and Toxicology / O. Mekenyan // Curr. Pharm. Design. — 2002. — № 8. — P. 1605-1621.
11. Соловьев М.Е. Компьютерная химия / М.Е. Соловьев, М.М. Соловьев. — М.: «Солон-пресс». — 2005. — 536 с.
12. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В.П. Боровиков. - [2-е изд.]. — С. Пб.: Питер. — 2003. — 688 с.
13. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа / Э.А. Вуколов. — М.: Форум. — 2008. — 464 с.

14. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник / А.А. Халафян. — [3-е изд.]. - М.: ООО «Бином-пресс». — 2007. — 512 с.
15. Fujita T. Recent success stories leading to commercializable bioactive compounds with the aid of traditional QSAR procedures / T. Fujita // QSAR. — 1997. — Vol. 16. — P. 107-112.
16. Rivere P. Quality et Statistique / P. Rivere // Courrier des statistique. — Paris: INSEE. — 1999. — № 90. — P. 47-58.

УДК 615.28 : 519.233.5:547.856.1

Резюме

Крыськив О.С.

Национальный фармацевтический университет

Антимикробное действие 2-*R*-3-гидрокси-4-оксо(3,4-дигидро)-хиназолин-4-онов и его количественная связь с молекулярной структурой

Рассчитаны значения *logP* для некоторых производных 2-*R*-3-гидрокси-4-оксо(3,4-дигидро)хиназолин-4-она, для установления количественных зависимостей проведен их регрессионно-корреляционный анализ с данными антимикробной активности. Установлены некоторые количественные закономерности «структура-действие» в ряду указанных соединений на основе проведения корреляции теоретически рассчитанных значений *logP* с результатами микробиологических исследований. Показано, что *logP* хорошо коррелирует со значениями антимикробного действия по отношению к *S. aureus*, *B. subtilis* и *E. coli*.

Ключевые слова: липофильность, корреляция, антимикробная активность, хиназолин-4-оны.

UDK 615.28:519.233.5:547.856.1

Summary

Kriskyv O.S.

National University of Pharmacy

Antimicrobial effect of 2-*R*-3-hydroxy-4-oxo(3,4-dihydro)-quinazolin-4-ones and its quantitative correlation with molecular structure

Earlier, we synthesized series 2-*R*-3-hydroxy-4-oxo(3,4-dihydro)-quinazolin-4-ones (18 compounds), their virtual screening using the program PASS have been conducted. Considering the results of the PASS forecast, antimicrobial effect of the synthesized compounds have been studied and «structure-effect» connection in that series of compounds has been discussed. The purpose of this study was to identify possible correlations and establishing quantitative correlation between the calculated values of *logP* and experimental values of biological effects of the synthesized compounds. The analysis of data of statistical analysis indicated that the rate of *logP* values correlated with antimicrobial effects against *S. aureus*, *B. subtilis* and *E. coli*. A low level of correlation was observed when analyzing antimicrobial effect against *P. aeruginosa*. In all cases, there was a negative correlation. There was no quantitative relationship in the case of *C. albicans*. Thus, the assumption made earlier about the impact of core of quinazolin-4-one and its substitutes on the level and severity of antimicrobial effect was quantitatively confirmed with billing methods. Establishing quantitative relationships of the level of antimicrobial effect with calculated *logP* values in the future would allow to predict the presence and degree of detection of certain pharmacological properties of some 2-*R*-3-hydroxy-4-oxo(3,4-dihydro)-quinazolin-4-ones and would optimize targeted search of BAS in this series of substances

Keywords: lipophilicity, correlation, antimicrobial effect, quinazolin-4-one.

Криський Олег Степанович. К.фарм.н. (2007). Доцент кафедри неорганічної хімії (2010) Національного фармацевтичного університету.