

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Р. Б. Лесиком

УДК 615.015.11:547.466.3

## ЗАЛЕЖНІСТЬ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛОКСАЛАМІДО) БУТАНОВИХ КИСЛОТ ВІД МОЛЕКУЛЯРНОЇ СТРУКТУРИ

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

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** розраховано значення  $\log P$  для деяких похідних  $\gamma$ -(R-бензолксаламідо)-бутанових кислот та для встановлення кількісних залежностей проведено їх регресійно-кореляційний аналіз з даними біологічної активності. Встановлено деякі кількісні закономірності «структура-дія» у ряду вказаних сполук на основі проведення кореляції теоретично розрахованих значень  $\log P$  з результатами вивчення біологічної дії. Показано, що  $\log P$  добре корелює зі значеннями протизапальної, анальгетичної та протисудомної активностей і не корелює зі значеннями діуретичної активності та  $LD_{50}$ .

**Ключові слова:** ліпофільність, кореляція, біологічна активність,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, оксамінові кислоти.

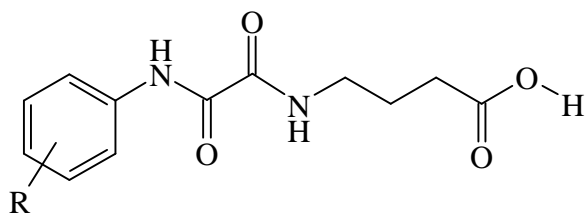
**Вступ.** На сучасному етапі для оцінки фармакологічної активності групи нових сполук їх тестують за алгоритмом, який зазвичай складається з кількох блоків: віртуального скринінгу, досліджень *in vitro*, а далі – *in vivo* [8]. Дослідження впливу «структура – активність» і проведення структурно-фармакологічного аналізу в певних групах речовин дозволяють зосередити зусилля на найперспективніших сполуках з оптимальними показниками того чи іншого виду активності [14].

Створення нових лікарських засобів диктує необхідність розробки доступних методів прогнозування їх терапевтичних і токсичних властивостей на етапі відбору сполук-кандидатів. Для вирішення цього завдання в останні десятиліття використовують топологічні індекси, які дозволяють ефективно проводити ККСА (QSAR) дослідження (дослідження кількісних кореляцій «структура активність/структура-властивість»). Використання ККСА-підходів дає можливість кількісно характеризувати фізико-хімічні властивості сполуки та їх вплив на її біологічну активність. ККСА-дослідження дозволяють суттєво прискорити створення нового лікарського препарату на етапі пошуку сполуки-кандидата, що пов'язано з можливістю використання сучасного програмного і апаратного забезпечення, яке частково автоматизує даний етап роботи [2]. Серед численних напрямків ККСА-досліджень найефективнішими є аналіз рівняння залежностей логарифма коефіцієнта розподілу гідрофільне/гідрофобне середовище  $\log P$  (або константи розподілу Нернста  $\log K_n$ ) і логарифма оберненої концентрації  $\log (I/C)$ , необхідної для досягнення визначеного рівня біологічної активності, електрон-

них впливів замісників, виражених константою Гамметта, стеричних коефіцієнтів Тафта, параметрів Верлупа, рівняння Ханша, графіків Крейга і схеми Топлісса [17]. Одним із перспективних напрямків ККСА-досліджень є розробка і застосування дескрипторів хімічних сполук, зокрема, топологічних індексів. Топологічні індекси дозволяють математично описати хімічну формулу, що дає можливість проводити лінійний регресійний аналіз залежності «топологічний індекс – біологічна активність» і статистичну обробку результатів досліджень [19]. Метод ККСА добре зарекомендував себе для прогнозування біологічної активності індивідуальних лікарських речовин [22, 23].

На сьогодні відомі роботи, у яких встановлюються кореляційні залежності між біологічною активністю рядів сполук з параметрами їх будови – структурними і фізико-хімічними характеристиками [9, 16]. Одним із важливих параметрів, який визначає можливість проникнення молекул крізь ліпідний шар мембран і взаємодію з гідрофобними ділянками рецептора, є ліпофільність, яку визначають як коефіцієнт розподілу речовини у бінарній системі октанол-1 – вода [18]. Логарифм коефіцієнта розподілу  $\log P$  є найпоширенішим дескриптором при встановленні кількісних співвідношень «структура-дія» [13].

Враховуючи дані факти, ми зробили спробу виявити можливі кореляції і встановити кількісні залежності між розрахованими значеннями  $\log P$  та експериментально визначеними рівнями діуретичної, протизапальної, анальгетичної, протисудомної дії та гострої токсичності  $\gamma$ -(R-бензолксаламідо)бутанових кислот 1 – 14 [4 – 6] (табл. 1) загальної формули:



R = H (1), 2-CO<sub>2</sub>H (2), 2-NO<sub>2</sub> (3), 3-Me (4),  
4-CO<sub>2</sub>Et (5),  
4-Cl (6), 2-OMe (7), 3-NO<sub>2</sub> (8), 4-NO<sub>2</sub> (9),  
4-Me (10),  
4-OMe (11), 4-CO<sub>2</sub>H (12), 4-CO<sub>2</sub>Me (13), 4-Br (14).

Дані таблиці 1 показують, що серед сполук 1 – 14 є перспективні для створення нових високоефективних низькотоксичних лікарських засобів. Тому ми провели регресійно-кореляцій-

ний аналіз кількісної залежності фармакологічної дії від структури сполук 1 – 14.

**Методи дослідження.** Методики синтезу та результати вивчення біологічної активності сполук 1 – 14 описані в [4 – 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 з використанням програми STATISTIKA 8 [1, 3, 11]. Чим ближче знаходився коефіцієнт кореляції до ±1, тим тісніший зв'язок між ознаками. За прийнятими у математичній статистиці вимогами такий зв'язок оцінюється, як: < 0,3 – зв'язок відсутній, 0,4 – 0,7 – зв'язок середній, > 0,7 – зв'язок тісний [15, 20, 21].

**Таблиця 1.** Узагальнені дані щодо деяких видів біологічної активності\*, ЛД<sub>50</sub> [4 – 6] та розраховані значення logP для сполук 1 – 14

Спол.	logP	Діуретична дія		Протизапальна дія	Анальгетична дія	ЛД <sub>50</sub>	Протисудомна дія			
		2 год	4 год				1	2	3	4
1	0,1448	75,0	80,7	–	7,4	1145	35,9	51,4	36,8	15,8
2	-0,2982	235,3	241,7	39,8	41,6	1310	20,5	24,3	31,6	23,7
3	3,4·10 <sup>-2</sup>	250,0	238,6	26,6	23,8	1195	15,4	16,2	31,6	23,7
4	0,6319	125,0	115,3	5,5	8,9	1270	18,0	51,4	52,6	7,9
5	0,303	104,3	116,2	18,8	18,9	1430	25,7	24,3	18,4	7,9
6	0,703	160,3	148,2	16,4	21,6	1210	20,5	27,0	15,8	2,6
7	1,84·10 <sup>-2</sup>	115,5	121,5	15,6	13,1	1185	25,7	24,3	13,2	7,9
8	3,4·10 <sup>-2</sup>	139,8	227,0	22,5	21,4	1400	–	–	–	–
9	3,4·10 <sup>-2</sup>	215,2	232,2	20,4	25,6	1730	–	–	–	–
10	0,6319	146,6	162,2	12,7	10,8	1465	–	–	–	–
11	1,84·10 <sup>-2</sup>	126,3	133,9	10,6	14,2	1570	–	–	–	–
12	-0,2982	239,8	227,4	36,6	39,2	1610	–	–	–	–
13	-3,51·10 <sup>-2</sup>	116,1	132,6	20,4	12,5	1450	–	–	–	–
14	0,9737	170,3	184,4	14,8	20,5	1515	–	–	–	–

**Примітка.** \*значення наведені у % до контролю.

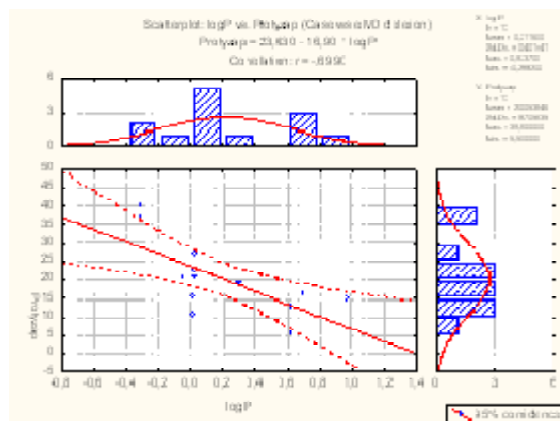
**Результати й обговорення.** Усього в статистичну вибірку було включено 14 сполук. Під час статистичної обробки результатів фармакологічних досліджень при аналізі вибірки довжиною у 14 випадків статистично достовірними вважаються значення коефіцієнта кореляції Пірсона більші 0,426 (р < 0,05) [7].

Аналіз даних статистичної обробки результатів свідчить про те, що показник logP добре корелює зі значеннями протизапальної (у %) (r = - 0,6990), анальгетичної (у %) (r = - 0,4823), та протисудомної (через 4 год, у %) (r = - 0,7963) активностей. Зазначимо, що у всіх випадках спостерігаються негативні значення кореляції [1] (рис. 1, 2). Не спостерігається кореляції між показником logP та діуретичною (у %) активністю а також з ЛД<sub>50</sub> (рис. 3, 4).

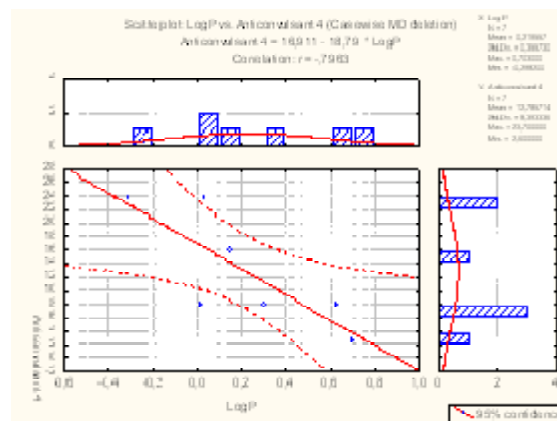
Такі поєднання коефіцієнтів кореляції Пірсона та показників значимості показують, що наведені на рисунках 1 – 4 графіки та рівняння залежності є достовірними.

Велика кількість похідних дикарбонових кислот, які виявили виражену фармакологічну активність, чинили і протизапальну дію [12]. Антиексудативний ефект виявляють і досліджувані сполуки 1 – 14, що містять фрагмент дикарбонової (щавлевої) та карбонової (бутанової) кислот. Мабуть, це пов'язано з тим, що ди- і монокрбонові кислоти є природними метаболітами організму, вони входять до циклу Кребса і активують метаболічні процеси, що сприяє зменшенню запалення.

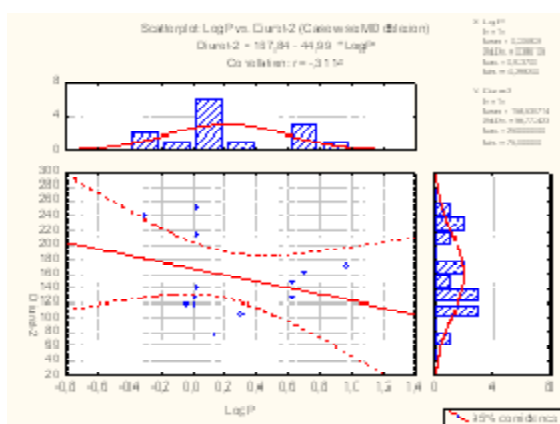
Відсутність кореляції показника logP з рівнем діуретичної дії можна пов'язати з тим, що у даному ряду згадана активність реалізується че-



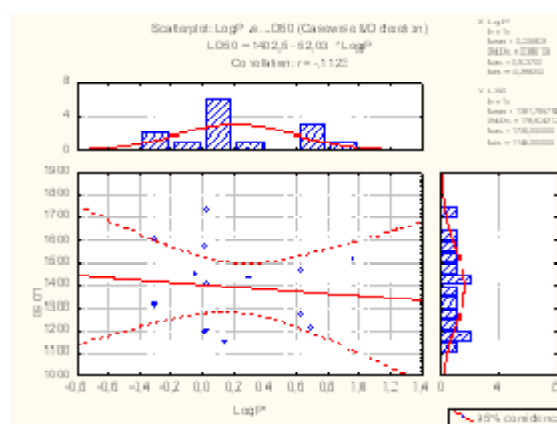
**Рис. 1.** Кореляція протизапальної активності та logP.



**Рис. 2.** Кореляція протисудомної активності та logP.



**Рис. 3.** Кореляція діуретичної активності та logP.



**Рис. 4.** Кореляція ЛД<sub>50</sub> та logP.

рез механізми, не пов'язані з ліпофільністю досліджуваних сполук.

Встановлення кількісних залежностей рівня біологічної дії від розрахованих значень logP у перспективі дасть змогу прогнозувати наявність та ступінь виявлення тих чи інших фармакологічних властивостей похідних  $\gamma$ -(R-бензолуксаламідо)бутанових кислот і допоможе оптимізувати цілеспрямований пошук БАР у зазначеному ряду сполук.

**Висновки.** 1. Розраховано значення logP

для деяких похідних  $\gamma$ -(R-бензолуксаламідо)бутанової кислоти.

2. З метою встановлення кількісних залежностей рівня біологічної дії від розрахованих значень logP, проведено їх регресійно-кореляційний аналіз.

3. Встановлено, що показник logP добре корелює зі значеннями протизапальної, анальгетичної та протисудомної активностей (негативні значення кореляції) та не корелює із діуретичною активністю та ЛД<sub>50</sub>.

**Література**

1. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. 2-е изд. – С. Пб.: Питер, 2003. – 688 с.
2. Быков В.А., Попов П.И., Плетенева Т.В. и др. // ХФЖ. – 2004. – №25 (38). – С. 17 – 22.
3. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. – М.: Форум. – 2008. – 464 с.
4. Георгиянц В.А., Банная Н.И., Савченко В.Н., Банний И.П. // Ліки України. – 2007. – № 112 (додаток). – С. 118 – 121.
5. Георгиянц В.А., Банна Н.И., Савченко В.М. // Вісник

- фармації. – 2007. – №3 (51). – С. 7 – 11.
6. Георгиянц В.А., Банна Н.И., Савченко В.М., Банний И.П. // Фармацевтический журнал. – 2010. – № 2. – С. 34 – 40.
7. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
8. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. – Х.: Фолио, 2005. – 464 с.
9. Раевский О.А., Трепалина Е.Н., Трепалин С.В. // ХФЖ. – 2000. – №1. – С. 34 – 37.

10. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. – М.: «СОЛОН-Пресс». – 2005. – 536 с.
11. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. – М.: ООО «Бином-Пресс». – 2007. – 512 с.
12. Черных В.П. Синтез, реакционная способность и изучение связи «структура-биологическая активность» производных дикарбоновых кислот: автореф. дисс. ... докт. хим. наук. – Х., 1990. – 40 с.
13. Agmon N. // J. Chem. Phys. – 1982. – Vol. 76, №4. – P. 1759 – 1769.
14. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. [et al.] // J. Med. Chem. – 2001. – 4 (15). – P. 2432 – 2437.
15. Grangust L. Editing in survey data: how much it enough? / Grangust L., Kovar J.G., / The Survey Management and Process Quality. – New York: Wiley, 1997. – P. 415 – 435.
16. Hansch C. Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic and Constants / Hansch C., Leo A., Hoekman D. / ACS Professional Reference Book. – Washington, 1995. – 348 p.
17. Liang X. T. Medicinal chemistry of bioactive natural products / Liang X. T., Fang W. S. / Hoboken: John Wiley and Sons. – 2006. – 460 p.
18. Ed. V. Pliska Lipophilicity in Drug Action and Toxicology / Ed. V. Pliska, B. Testa, H. Waterbeemd VCH. – Weinheim, 1996. – 438 p.
19. Particle Size Analysis: AAPS Workshop Report, Cosponsored by the Food and Drug Administration and the United States Pharmacopeia / D. J. Burgess, E. Duffy, F. Etzler [et al.] // The AAPS Journal. – 2004. № 6 (3). – Article 20.
20. Rivere P. Quality et Statistique / Rivere P. / Courier des statistique. – Paris: INSEE, 1999. – № 90. – P. 47 – 58.
21. Survey Methods and Practices. – Ottawa: Statistics Canada, 2003. – 396 p.
22. Textbook of Clinical Trials / Machin D. [et al.] / Wiltshire: John Wiley and Sons. – 2004. – 416 p.
23. Thomas G. Fundamentals of medicinal chemistry / Thomas G. Chichester: John Wiley and Sons. – 2003. – 285 p.

## ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ $\gamma$ -(R-БЕНЗОЛОКСАЛАМИДО)БУТАНОВЫХ КИСЛОТ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ

**В. А. Георгиянц, Н. И. Банная, О. С. Крыськив, И. П. Банний**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** рассчитаны значения  $\log P$  для некоторых производных  $\gamma$ -(R-бензолуксаламидо)бутановых кислот и с целью установления количественных зависимостей проведен их регрессионно-корреляционный анализ с данными биологического действия. Установлено некоторые количественные закономерности «структура-действие» в ряду указанных соединений на основе проведения корреляции теоретически рассчитанных значений  $\log P$  с результатами изучения биологической активности. Показано, что  $\log P$  хорошо коррелирует со значениями противовоспалительной, анальгетической и противосудорожной активностей и не коррелирует со значениями диуретической активности и  $LD_{50}$ .

**Ключевые слова:** липофильность, корреляция, биологическая активность,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, оксаминовые кислоты.

## CORRELATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF $\gamma$ -(R-BENZENE-OXALAMIDO)BUTANOIC ACIDS WITH THEIR MOLECULAR STRUCTURE

**V. A. Heorhiyants, N. I. Banna, O. S. Kryskiv, I.P. Banniy**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the values of  $\log P$  for some derivatives of  $\gamma$ -(R-benzeneoxalamido)butanoic acids were calculated with the purpose to establish their quantitative correlation with information about their biological action. Some «structure-activity» correlations between the calculated  $\log P$  values of tested and the results of biological activity study have been made. It is shown that  $\log P$  well correlates with the values of anti-inflammatory, analgesic and anticonvulsant activity and does not correlate with the values of diuretic activity and  $LD_{50}$ .

**Key words:** lipophilicity, correlation, biological activity,  $\gamma$ -aminobutyric acid, oxamines acids.