

О.В.КЛЕНІНА, канд. фармац. наук, Г.О.ЦЕПЕЛЕВСЬКІ, асистент, І.П.БАННИЙ, д-р фармац. наук, професор, С.Г.ІСАЄВ, д-р фармац. наук, професор

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

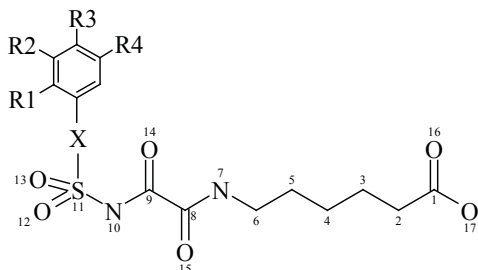
ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ДІУРЕТИЧНОЇ, ГЕМОСТАТИЧНОЇ, ДЕПРИМУЮЧОЇ, АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ϵ -КАРБОКСИПЕНТИЛАМІДІВ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ, А ТАКОЖ ЇХ ТОКСИЧНОСТІ ВІД КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ БУДОВИ ЇХ МОЛЕКУЛ

Ключові слова: оксамінові кислоти, QSAR-аналіз, квантово-хімічні дескриптори, молекулярні дескриптори

Розробка теоретичних основ спрямованого синтезу біологічно активних речовин, що впливають на кількість внутрішньої і міжклітинної рідини, нормалізацію електролітного складу крові, механізм сечоутворення і функціональну активність нирок, є актуальною проблемою сучасної фармакології. Синтез більш ефективних діуретичних засобів пов'язано із розвитком фундаментальних досліджень, спрямованих на вивчення фізико-хімічних та молекулярних механізмів їх дії. Останніми десятиріччями розробка та створення кандидатів у лікарські засоби дедалі ширше здійснюється з використанням методів молекулярного моделювання. Віртуальні дослідження молекул сполук із застосуванням відповідного програмного забезпечення (методи *in silico*) дають можливість спрогнозувати не лише фармакологічну дію біологічно активних речовин до їх безпосереднього синтезу, а й токсичність та можливі побічні ефекти. Застосування віртуальних методів дослідження здійснюють з використанням QSAR/QSPR-аналізу (quantitative structure-activity / quantitative structure-property relationship) [9], який дає змогу встановлювати кількісні закономірності зв'язку між активністю або властивостями досліджуваних сполук та параметрами їх молекулярної будови.

Результати досліджень та їх обговорення

Для досліджень нами було вибрано 21 сполуку, що є похідними ϵ -карбоксіпентиламідів R-бензолсульфонлоксамінових кислот [1] із загальною формулою:



Всі досліджувані сполуки виявляють високу діуретичну активність (%) [2], визначену на щурах за методом Берхіна в дозі 20 мг/кг, а також достатньо високі гемостатичну (в ізоєфективних дозах) [1] та депримуючу [3] (у дозі 0,02 DL₅₀) активності. Крім того, більшість сполук виявляють помірну протизапальну активність [2], визначену на щурах на моделі гістамінового набряку в ізоєфективній дозі натрію диклофенаку, та анальгетичну активність, визначену на моделі оцтовокислих корчей у щурів у дозі 0,02 DL₅₀. Мірою токсичності досліджуваних сполук служили величини DL₅₀, визначені внутрішньошлунково на мишах. Структури замісників R₁, R₂, R₃ і значення біологічної активності та токсичності досліджуваних сполук наведені в табл. 1.

Таблиця 1
Структури досліджуваних сполук та їх біологічна активність і токсичність

№ з/п	Шифр сполуки	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Діуретична активність, %	Гемостатична активність, %	Деприму-юча активність, % до контролю	Протизапальна активність, %	Анальгетична активність, %	DL ₅₀ , ммоль/кг
1.	2-23	-	H	H	H	H	94,2	106,5	125,9	7,5	3,8	3,7971
2.	2-24	-	H	H	CH ₃	H	86,1	53,2	154,2	-	9,1	3,7880
3.	2-25	CH ₂	H	H	H	H	125	71	140,6	-	20,1	3,9283
4.	2-26	-	H	H	COOCH ₃	H	154,6	65	64,4	-	32,6	5,9940
5.	2-27	-	H	H	COOC ₂ H ₅	H	155	82,8	58	-	46,9	5,6704
6.	2-28	-	H	H	NHCOOCH ₃	H	131,6	76,9	146,4	-	25,2	6,2587
7.	2-29	-	H	H	CH ₂ NHCOCH ₃	H	127,9	62,1	122,2	-	21,9	7,6188
8.	2-30	-	H	H	NH ₂	H	75,9	36,1	115,7	47,5	30,1	3,4977
9.	2-31	-	H	Cl	NH ₂	Cl	130,9	65	220,4	25,3	62,6	3,9881
10.	2-32	-	H	Br	NH ₂	Br	132,7	76,9	236,6	27,4	54	2,6205
11.	2-33	-	H	H	Cl	H	146,6	124,2	178,4	8,1	44,2	3,1846
12.	2-34	-	H	H	Br	H	165,6	165,6	212,2	24,3	27,2	2,9673
13.	2-35	-	Br	H	H	H	87,7	97,6	182,7	62,2	21,5	2,9673
14.	2-36	-	H	H	NO ₂	H	120,1	71	129,3	30	24,5	2,9688
15.	2-37	-	H	NO ₂	H	H	124,8	53,2	120,7	30	15,9	2,7545
16.	2-38	-	NO ₂	H	H	H	84,3	37,8	149,3	17,5	17,1	2,8397
17.	2-39	-	H	COOH	H	H	210,1	109,5	116,7	-	13,2	2,9116
18.	2-40	-	H	H	COOH	H	284,8	53,2	121,3	-	-	3,7088
19.	2-41	-	H	H	OCH ₃	H	84,3	71	111,6	7	-	3,6252
20.	2-42	-	H	H	CH ₂ NH ₂	H	130,1	68	126,8	-	-	8,6158
21.	2-43	-	H	H	NHCONH-C ₆ H ₁₁ -цикло	H	127,2	-	120,4	-	-	9,6715

Попередню оптимізацію структури досліджуваних сполук проводили з використанням програми «HyperChem 7.5» [6] методом молекулярної механіки MM+ до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль×Å). Остаточну мінімізацію енергій здійснювали напівемпіричним квантово-хімічним методом PM3 з алгоритмом оптимізації за Полаком–Рібєром до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль×Å). Проведені обчислення дали змогу одержати ряд параметрів просторової будови молекул досліджуваних сполук (величини геометричних відстаней між атомами та довжин зв'язків, валентних та дегідральних кутів), квантово-хімічних дескрипторів (заряди на окремих атомах, розподіл електронної густини на атомних орбіталях, величини енергій граничних орбіталей), енергетичних параметрів (загальну та електронну енергію, енергію між'ядерної взаємодії, енергію зв'язків, теплоту утворення), а також деякі молекулярні дескриптори (площу поверхні та об'єм молекули, енергію гідратації, коефіцієнт розподілу октанол – вода $\log P$).

На основі обчислених електронно-просторових і енергетичних параметрів та молекулярних дескрипторів і величин біологічної активності досліджуваних сполук вивчали залежність «структура–активність». Для цього здійснювали побудову математичних багатопараметричних QSAR-моделей за допомогою програми «BuiltQSAR» [4]. З статистичної точки зору кількість досліджуваних сполук (N) та незалежних змінних (M), що використовують у моделі, має відповідати співвідношенню $N/M \geq 5$ [7]. Тому QSAR-моделі, побудовані для діуретичної ($N=21$), депримууючої ($N=21$) та гемостатичної ($N=20$) активності, а також для DL_{50} ($N=21$) містили не більш як чотири незалежні змінні, у той час як моделі, побудовані для протизапальної ($N=11$) та анальгетичної ($N=17$) активності, містили відповідно не більш як дві і три незалежні змінні.

Якість одержаних моделей оцінювали за величинами коефіцієнта кореляції (r), стандартного відхилення (s) та за величиною коефіцієнта Фішера (F) [8]. Прогнозуючу здатність моделей визначали методом крос-валідації (LOO) за величинами коефіцієнта крос-валідації (Q^2) та суми квадратів похибки прогнозування (S_{PRESS}) [5].

Для **діуретичної активності**, яку виявляють усі сполуки досліджуваного ряду, не вдалося побудувати жодної статистично якісної одно-, дво- і трипараметричної моделі. У табл. 2 наведено одержані чотирипараметричні моделі.

Одержані моделі мають досить високі статистичні показники (r – від 0,782 до 0,892; F – від 5,1 до 12,7) та високу прогнозуючу здатність (Q^2 – від 0,667 до 0,991). Аналіз одержаних моделей дає змогу встановити, що величини діуретичної активності досліджуваних сполук найбільш значною мірою залежать від геометричних відстаней між атомами O_{12} і O_{13} та O_{15} і N_7 ($d(O_{12}-O_{13})$, $d(O_{15}-N_7)$, Å), і в меншій мірі – від геометричних відстаней між атомами O_{14} і C_9 та O_{13} і O_{14} ($d(O_{14}-C_9)$, $d(O_{13}-O_{14})$, Å), які загалом визначають віддаленість один від одного атомів кисню сульфогрупи та карбоксильних груп, а також віддаленість між цими атомами кисню та атомами азоту N_7 і N_{10} . При цьому діуретична активність сполук зростає при збільшенні геометричних відстаней між зазначеними атомами. Серед енергетичних параметрів молекул одержані моделі містять величини енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі (E_{BZMO} , eV), що характеризує реакційну здатність молекул у реакціях нуклеофільного приєднання. Величини діуретичної активності досліджуваних сполук зменшуються при зростанні величин E_{BZMO} . Одержані моделі також містять молекулярні дескриптори, а саме: площу поверхні молекули (Surf_area, Å²), енергію гідратації (Hydr_energy, ккал/моль), дипольний момент (μ , Дебай), який характеризує полярність молекули, та коефіцієнт розподілу октанол – вода $\log P$. Величини коефіцієнтів у QSAR-моделях перед цими змінними є досить високими для E_{BZMO} , невисокими для значень дипольного моменту, $\log P$ та енергії гідратації, і незначними – для значень площі поверхні молекул. При цьому діуретична активність сполук зростає при зменшенні енергії гідратації та дипольних моментів, але при збільшенні величин $\log P$ (тобто при зростанні ліпофільних властивостей речовин) та площі поверхні молекул. Побудовані одно-, дво- і трипараметричні моделі для **анальгетичної активності** досліджуваних сполук наведені в табл. 3.

Таблиця 2

Чотирипараметричні QSAR-моделі: Диретична активність, % = $a + b \times X_1 + c \times X_2 + d \times X_3 + e \times X_4$

Модель	A	B	X ₁	c	X ₂	d	X ₃	e	X ₄	r	s	F	Q ²	S ^{PRESS}
2.1	-1042,73	-89,03	E _{ВЗМО}	-13,25	m	-22,00	Hydr_energy	41,09	logP	0,892	25,2	12,7	0,991	78,7
2.2	-18547,49	6790,14	d(O ₁₂ -O ₁₃)	-129,62	E _{ВЗМО}	-26,15	Hydr_energy	41,34	logP	0,875	27,0	10,6	0,758	74,0
2.3	-5270,26	1632,40	d(O ₁₅ -N ₇)	-130,88	E _{ВЗМО}	-24,24	Hydr_energy	33,12	logP	0,881	26,1	12,2	0,667	25,7
2.4	-1243,97	32,95	d(O ₁₄ -C ₉)	-92,40	E _{ВЗМО}	-24,96	Hydr_energy	30,76	logP	0,850	29,9	8,4	0,693	73,8
2.5	-1353,97	-100,56	E _{ВЗМО}	0,19	Surf_area	-21,79	Hydr_energy	29,54	logP	0,794	31,0	6,4	0,711	66,7
2.6	-1359,06	44,39	d(O ₁₃ -O ₁₄)	-107,41	E _{ВЗМО}	-15,89	Hydr_energy	24,19	logP	0,782	24,4	5,1	0,845	53,2

Таблиця 3

Одно-, дво- і трипараметричні QSAR-моделі: Анальгетична активність, % = $a + b \times X_1 + c \times X_2 + d \times X_3$

Модель	a	b	X ₁	C	X ₂	d	X ₃	r	s	F	Q ²	S ^{PRESS}
3.1	-4373,63	3109,25	d(C ₈ -N ₇)	-	-	-	-	0,623	10,4	8,2	0,617	15,5
3.2	-1020,41	-273,75	d(N ₇ -N ₁₀)	16,62	DC-N ₇ -C ₆	-	-	0,900	7,5	27,7	0,624	10,5
3.3	886,65	-258,82	d(O ₁₄ -O ₁₅)	-0,05	DS-N ₁₀ -C ₉ -C ₈	-	-	0,883	7,9	21,2	0,643	21,5
3.4	721,40	-339,59	d(O ₁₄ -O ₁₅)	4,27	DC _{apyl} -S-N ₁₀	-	-	0,876	8,2	19,8	0,600	16,5
3.5	-457,34	-1903,39	Ch_C ₉	338,63	d(O ₁₄ -N ₇)	-	-	0,946	5,7	46,6	0,791	52,7
3.6	-605,50	1654,21	Ch_O ₁₆	-255,77	d(N ₇ -N ₁₀)	18,06	DC ₈ -N ₇ -C ₆	0,946	6,0	31,0	0,769	24,7
3.7	-3940,50	3483,71	d(N ₁₀ -C ₉)	-525,42	d(O ₁₄ -O ₁₅)	7,54	DC _{apyl} -S-N ₁₀	0,952	5,7	35,7	0,708	24,3
3.8	-93,09	-2594,85	Ch_C ₁	-265,99	d(N ₇ -N ₁₀)	16,84	DC ₈ -N ₇ -C ₆	0,933	6,4	26,8	0,754	8,9
3.9	-3945,86	357,69	d(O ₁₄ -N ₇)	7,08	DN ₁₀ -C ₉ -C ₈	16,59	DC ₈ -N ₇ -C ₆	0,933	6,4	26,8	0,754	23,6
3.10	-849,61	2038,23	Ch_N ₁₀	2760,55	Ch_N ₇	610,78	d(O ₁₄ -N ₇)	0,925	6,8	23,5	0,655	10,5

Одержані одно-, дво- і трипараметричні моделі характеризуються добрими статистичними якостями (r – від 0,623 до 0,952; F – від 8,2 до 46,6) та високою прогнозуючою здатністю (Q^2 – від 0,617 до 0,791). Статистична якість та прогнозуюча здатність зазвичай зростає при збільшенні кількості незалежних змінних, хоча найкращі показники мають моделі 4.5 (двопараметрична) і моделі 4.6 – 4.9 (трипараметричні).

Аналіз одержаних QSAR-моделей свідчить, що величини анальгетичної активності досліджуваних сполук залежать переважно від геометричної будови молекул. Зокрема, анальгетична активність сполук зростає із збільшенням геометричної відстані між атомами C_8 і N_7 , між атомами N_{10} і C_9 , а також між атомами O_{14} і N_7 ($d(C_8-N_7)$, $d(N_{10}-C_9)$, $d(O_{14}-N_7)$, Å), у той час як при збільшенні геометричних відстаней між атомами N_7 і N_{10} та атомами O_{14} і O_{15} ($d(N_7-N_{10})$, $d(O_{14}-O_{15})$, Å) анальгетична активність зменшується. Тобто анальгетична активність речовин збільшується при взаємному віддаленні атомів азоту N_7 і N_{10} та сусідніх з ними атомів кисню карбоксильних груп за рахунок зростання топологічних відстаней між атомами N_7 і N_{10} та атомами вуглецю C_8 і C_9 відповідно внаслідок збільшення геометричної відстані між атомами N_7 і O_{14} , а також за рахунок зростання величин валентних кутів $\angle C_8-N_7-C_6$ і $\angle N_{10}-C_9-C_8$. Проте геометрична відстань між атомами азоту N_7 і N_{10} має зменшуватися за рахунок зменшення величини дегідрального кута $\angle S-N_{10}-C_9-C_8$, тобто кута між двома площинами, в одній з яких розташовані атоми S , N_{10} і C_9 , а в іншій – атоми N_{10} , C_9 і C_8 . Крім того, анальгетична активність зростає при збільшенні величини валентного кута $\angle C_{aryl}-S-N_{10}$, де C_{aryl} – атом вуглецю бензольного кільця, з'єднаний з атомом S (крім сполуки 2–25). На величину анальгетичної активності також впливають величини зарядів на певних атомах, зокрема активність зростає при збільшенні зарядів на атомах O_{16} , N_7 і N_{10} ($Ch_{O_{16}}$, Ch_{N_7} , $Ch_{N_{10}}$) та зменшенні величин зарядів на атомах C_1 і C_9 (Ch_{C_1} , Ch_{C_9}).

Серед моделей, які описують вплив будови молекул досліджуваних сполук на величину їх **протизапальної активності**, не виявлено однопараметричних моделей з достатньо високими статистичними параметрами. Двопараметричні моделі з найкращими статистичними параметрами та показниками прогнозуючої здатності наведені в табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Двопараметричні QSAR-моделі: **Протизапальна активність**,

$$\% = a + b \times X_1 + c \times X_2$$

Модель	A	b	X_1	c	X_2	r	s	F	Q^2	S_{PRESS}
4.1	-5940,2	5170,41	$d(C_8=O_{15})$	35,16	E_{B3MO}	0,846	11,2	11,3	0,608	26,7
4.2	-3820,0	3193,81	$d(C_8=O_{15})$	0,25	$\Delta H_{утв}$	0,837	10,6	10,5	0,862	26,3
4.3	6132,8	-2424,7	$d(O_{12}-O_{13})$	0,27	$\Delta H_{утв}$	0,838	10,5	10,6	0,592	24,4
4.4	107,43	-13,62	Ch_S	0,24	$\Delta H_{утв}$	0,852	8,4	11,9	0,819	45,9
4.5	2636,89	-21,98	Ch_S	3123,30	$Ch_{O_{12}}$	0,795	12,2	8,6	0,5	45,2

Одержані моделі характеризуються достатньою адекватністю ($r > 0,795$ і $F > 8,6$), а моделі 4.2 і 4.4 – високою прогнозуючою здатністю ($Q^2 = 0,862$ і $0,819$, відповідно).

Аналіз одержаних моделей свідчить, що величина протизапальної активності є найбільш чутливою до величин міжатомних відстаней $d(C_8=O_{15})$ і $d(O_{12}-O_{13})$, Å, при цьому активність зростає із збільшенням відстані між атомами C_8 і O_{15} і зменшенням геометричної відстані між атомами кисню O_{12} і O_{13} сульфогрупи $d(O_{12}-O_{13})$, Å. Моделі 4.4 і 4.5 включають також заряди на атомах S і O_{12} (Ch_S і $Ch_{O_{12}}$), причому зменшення величини заряду на атомі сірки та збільшення величини заряду на атомі O_{12} сприяють підвищенню протизапальної активності. На величину протизапальної активності впливають також енергетичні параметри молекул, а саме енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі E_{B3MO} і теплота утворення $\Delta H_{утв}$, хоча відносно невеликі значення коефіцієнтів перед цими величинами вказують на значно менший їх вплив на величину протизапальної активності, яка зростатиме із збільшенням величин E_{B3MO} і $\Delta H_{утв}$.

Для **гемостатичної активності** чотирипараметричні моделі з найкращими статистичними параметрами та показниками прогнозуючої здатності наведені в табл. 5.

Аналіз одержаних моделей дає змогу встановити, що величина гемостатичної активності досліджуваних сполук підвищується при зменшенні геометричної відстані між атомами O_{14} і N_{10} ($d(O_{14}-N_{10})$, Å) (вплив цього параметра на величину активності є найбільш суттєвим), а також при збільшенні геометричних відстаней між атомами O_{13} і O_{14} та O_{15} і N_7 ($d(O_{13}-O_{14})$, $d(O_{15}-N_7)$, Å). На величину активності також значною мірою впливає величина заряду на атомі C_8 (Ch_C_8): активність підвищується при збільшенні величини заряду. Вплив величин енергій зв'язків ($Bind_energy$, ккал/моль) та теплот утворення ($\Delta H_{утв}$, ккал/моль) є несуттєвим, гемостатична активність сполук зростає при збільшенні величин цих дескрипторів. Підвищення активності також спостерігається при зменшенні значень енергій вищої зайнятої молекулярної орбіталі ($E_{взМО}$) та величини дипольного моменту молекул (μ), тобто при зменшенні полярності молекул. Всі одержані моделі включають величину коефіцієнта розподілу октанол-вода ($\log P$), при цьому гемостатична активність сполук підвищується з посиленням їх ліпофільних властивостей.

Для **депримуючої активності**, величина якої оцінювалась тривалістю наркотичного сну, було побудовано три- та чотирипараметричні моделі, наведені у табл. 6, що характеризуються високою статистичною адекватністю (r – від 0,787 до 0,944, F – від 7,6 до 26,8) та доброю прогнозуючою здатністю (Q^2 – від 0,57 до 0,962). Як і на інші види біологічної активності досліджуваних сполук, на величину депримууючої активності найбільш суттєво впливають параметри геометричної будови молекул, а саме топологічної міжатомної відстані $S=O_{13}$ та геометричної відстані між атомами O_{14} і N_7 , ($d(S=O_{13})$, $d(O_{14}-N_7)$, Å), збільшення яких призводить до послаблення депримууючої активності, в той час як збільшення геометричних відстаней між атомами O_{13} і O_{14} та S і O_{14} ($d(O_{13}-O_{14})$, $d(S-O_{14})$, Å) сприяє зростанню активності. Збільшення активності також зумовлює збільшення величин валентних кутів $\angle C_9-C_8-N_7$ і $\angle N_{10}-C_9-C_8$ і дегідрального кута $\angle N_{10}-C_9-C_8-O_{15}$ (кута між площинами, в одній з яких розташовані атоми N_{10} , C_9 і C_8 , а в інших – атоми C_9 , C_8 і O_{15}). Депримууюча активність зростає також при збільшенні величин зарядів на атомах C_8 і S (Ch_C_8 , Ch_S), причому вплив першого дескриптора на активність є значимим. Всі моделі містять величини теплоти утворення сполук $\angle H_{утв}$, і більшість моделей – величини коефіцієнта розподілу $\log P$, збільшення яких зумовлює зростання депримууючої активності.

Т а б л и ц я 7

Одно- та двопараметричні QSAR-моделі: $DL_{50}, \text{ ммоль/кг} = a + b \times X_1 + c \times X_2$

Модель	a	B	X_1	c	X_2	r	s	F	Q^2	S_{PRESS}
7.1	-11,24	-0,00340	Bind_energy	-	-	0,833	1,17	43,01	0,607	1,32
7.2	-7,37	0,00008	Total_energy	-0,00451	Bind_energy	0,862	1,10	26,01	0,612	1,35
7.3	-9,32	-0,00339	Bind_energy	1,45822	$E_{нвМО}$	0,857	1,12	24,83	0,628	1,32
7.4	-231,55	153,4153	$d(S=O_{13})$	-0,00327	Bind_energy	0,856	1,12	24,73	0,653	1,28
7.5	+94,52	-0,88550	$\Delta O_{12}-S-O_{13}$	-0,00338	Bind_energy	0,853	1,13	23,99	0,608	1,36
7.6	-68,11	-71,6308	Ch_O_{13}	-0,00325	Bind_energy	0,851	1,14	23,62	0,631	1,32

У табл. 7 наведено одно- та двопараметричні моделі для DL_{50} , що характеризують токсичність сполук. Всі моделі мають добрі статистичні та прогнозуючі показники (r – від 0,833 до 0,862, F – від 23,62 до 43,01, Q^2 – від 0,607 до 0,653). Одержані моделі містять енергетичні параметри молекул, такі як енергія зв'язків ($Bind_energy$), загальна енергія ($Total_energy$, ккал/моль) та енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі ($E_{нвМО}$, eВ), проте їх значення не чинять суттєвого впливу на величину DL_{50} . Найсуттєвіше на величину токсичності впливають топологічна відстань між атомами S і O_{13} ($d(S=O_{13})$, Å) та величина заряду на атомі O_{13} (Ch_O_{13}), причому токсичність сполук зменшується (величина DL_{50} зростає) при зменшенні заряду на атомі O_{13} та при збільшенні міжатомної відстані $d(S=O_{13})$.

Чотирипараметричні QSAR-моделі: Гемостатична активність, % = $a + b \times X_1 + c \times X_2 + d \times X_3 + e \times X_4$

Модель	a	B	X_1	C	X_2	d	X_3	e	X_4	r	s	F	Q^2	S_{PRESS}
5.1	-157,25	0,27	DH_{yTB}	-34,47	E_{B3MO}	-7,92	m	14,46	$\log P$	0,720	18,4	3,8	0,946	37,0
5.2	3056,57	-1527,42	$d(O_{14}-N_{10})$	0,05	Bind_energy	-72,30	E_{B3MO}	15,95	$\log P$	0,91	15,2	15,0	0,569	25,8
5.3	-63,29	0,03	Bind_energy	-30,31	E_{B3MO}	-5,98	m	12,27	$\log P$	0,732	18,1	4,0	0,894	36,5
5.4	-610,03	1371,54	Ch_{C_8}	0,03	Bind_energy	-54,22	E_{B3MO}	12,21	$\log P$	0,827	15,2	7,0	0,645	34,6
5.5	-595,07	47,30	$d(O_{13}-O_{14})$	0,05	Bind_energy	-73,42	E_{B3MO}	15,19	$\log P$	0,903	15,4	14,4	0,667	46,4
5.6	-2867,39	1066,21	$d(O_{13}-N_7)$	0,05	Bind_energy	-75,64	E_{B3MO}	15,25	$\log P$	0,898	15,8	13,6	0,868	33,7

Таблиця 6

Три- та чотирипараметричні QSAR-моделі: Депримуюча активність, хв. = $a + b \times X_1 + c \times X_2 + d \times X_3 + e \times X_4$

Модель	A	B	X_1	c	X_2	d	X_3	e	X_4	r	s	F	Q^2	S_{PRESS}
6.1	1229,44	56,36	Ch_S	0,65	DH_{yTB}	104,05	E_{B3MO}	-	-	0,886	23,4	17,0	0,610	81,5
6.2	2301,56	15,91	$DC_9-C_8-N_7$	0,99	DH_{yTB}	11,30	$\log P$	-	-	0,787	31,9	7,6	0,742	68,2
6.3	-1329,47	15,23	$DN_{10}-C_9-C_8$	1,17	DH_{yTB}	11,02	$\log P$	-	-	0,854	28,6	12,5	0,737	47,4
6.4	5127,91	-2062,55	$d(O_{14}-N_7)$	1,07	DH_{yTB}	14,03	$\log P$	-	-	0,835	29,3	11,5	0,607	141,6
6.5	359,21	0,36	$DN_{10}-C_9-C_8-O_{15}$	0,81	DH_{yTB}	15,72	$\log P$	-	-	0,862	25,8	13,5	0,926	70,6
6.6	191,68	67,32	$d(O_{13}-O_{14})$	1,09	DH_{yTB}	11,65	$\log P$	-	-	0,840	27,5	11,2	0,962	165,0
6.7	28898,59	-12334,09	$d(S=O_{13})$	-4681,69	$d(O_{14}-N_7)$	1,22	DH_{yTB}	29,88	$\log P$	0,928;	20,6	21,6	0,668	15,3
6.8	16602,20	-13644,36	$d(S=O_{13})$	29,70	$DN_{10}-C_9-C_8$	1,05	DH_{yTB}	26,39	$\log P$	0,925	20,2	22,3	0,677	30,3
6.9	+15480,80	4910,77	Ch_{C_8}	-11205,75	$D(S=O_{13})$	1,02	DH_{yTB}	26,49	$\log P$	0,895	23,8	15,1	0,593	34,0
6.10	20600,45	-14503,03	$d(S=O_{13})$	220,88	$D(S=O_{14})$	1,14	DH_{yTB}	27,52	$\log P$	0,881	25,6	12,2	0,694	15,3
6.11	18496,62	-12863,20	$d(S=O_{13})$	157,05	$d(O_{13}-O_{14})$	1,41	DH_{yTB}	28,278	$\log P$	0,944	18,7	26,8	0,570	147,5

Таким чином, одержані QSAR-моделі дають змогу встановити, що найсуттєвішим на всі види біологічної активності, а також токсичність досліджуваних сполук є вплив параметрів геометричної будови їх молекул, зокрема величини топологічних відстаней між сусідніми атомами, тобто довжини зв'язків, а також геометричних відстаней між атомами, що входять до складу різних функціональних груп. Так, діуретична і гемостатична активність зростають при збільшенні геометричної відстані між атомами O_{15} і N_7 , O_{13} і O_{14} , а депримуєча – лише при збільшенні відстані між атомами O_{13} і O_{14} . Проте гемостатична активність сполук знижується при збільшенні величини геометричної відстані між атомами O_{14} і N_{10} . Величина протизапальної активності підвищується при збільшенні топологічної відстані між атомами C_8 і O_{15} , а також при зменшенні геометричної відстані між атомами O_{12} і O_{13} , а діуретична – при збільшенні цих міжатомних відстаней, а також при збільшенні топологічної відстані між атомами O_{14} і C_9 . Депримуєча активність сполук зменшується, а їх анальгетична активність підвищується при збільшенні геометричної відстані між атомами O_{14} і N_7 . Крім того, зростання депримуєчої активності спостерігається при збільшенні геометричної відстані між атомами S і O_{14} і зменшенні топологічної відстані між атомами S і O_{13} . Анальгетична активність сполук підвищується при збільшенні топологічних відстаней між атомами C_8 і N_7 , та N_{10} і C_9 , а також при зменшенні геометричних відстаней між атомами N_7 і N_{10} та O_{14} і O_{15} . Токсичність сполук зменшується при збільшенні топологічної відстані між атомами S і O_{13} . Можна зауважити, що зміна зазначених топологічних і геометричних міжатомних відстаней сприяє взаємному віддаленню атомів кисню O_{14} і O_{15} , карбоксильних груп та атомів азоту N_7 і N_{10} , а також збільшенню відстаней від кожного з цих атомів кисню до атомів кисню сульфогрупи, зокрема O_{13} .

На величини анальгетичної та депримуєчої активностей також впливає конфігурація молекул досліджуваних сполук, яка визначається величинами валентних та дегідральних кутів. Так, і анальгетична, і депримуєча активність підвищуються при збільшенні величини валентного кута $\angle N_{10}-C_9-C_8$. Анальгетична активність підвищується також при збільшенні валентних кутів $\angle C_8-N_7-C_6$ і $\angle C_{aryl}-S-N_{10}$, а депримуєча – при збільшенні валентного кута $\angle C_9-C_8-N_7$.

Величини протизапальної, гемостатичної, депримуєчої та анальгетичної активності досліджуваних речовин, а також їх токсичність залежать від розподілу електронної густини в молекулах, який характеризується величинами ефективних зарядів на атомах. Зокрема, при збільшенні величини ефективного заряду на атомі S протизапальна активність знижується, а депримуєча – підвищується. При збільшенні величини заряду на атомі C_8 підвищуються гемостатична і депримуєча активності. Протизапальна активність підвищується при збільшенні величини заряду на атомі O_{12} , а анальгетична – при збільшенні величин зарядів на атомах O_{16} , N_7 і N_{10} і зменшенні величин зарядів на атомах C_1 і C_9 . Токсичність сполук зменшується (величина DL_{50} зростає) при зменшенні величини заряду на атомі O_{13} .

Величина енергії вищої занятої молекулярної орбіталі впливає на величини діуретичної, протизапальної, гемостатичної та депримуєчої активності досліджуваних сполук, причому підвищення $E_{ВЗМО}$ зумовлює збільшення протизапальної і депримуєчої та зменшення діуретичної і гемостатичної активності. Збільшення величини енергії нижчої вакантної молекулярної орбіталі веде до збільшення величини DL_{50} , тобто до зменшення токсичності речовин. Збільшення величини теплоти утворення викликає зростання протизапальної, гемостатичної та депримуєчої активності.

Посилення ліпофільних властивостей досліджуваних сполук (збільшення величини коефіцієнта розподілу октанол – вода $\log P$) та зменшення полярності молекул (зменшення величини дипольного моменту) викликають зростання діуретичної, гемостатичної та депримуєчої активності речовин.

В и с н о в к и

1. У результаті проведених досліджень одержано статистично вірогідні QSAR-моделі залежностей між діуретичною, гемостатичною, депримуєчою, анальгетичною та протизапальною активностями 21 сполуки – похідних ϵ -карбоксипентиламідів R-бензолсульфонілоксамінових кислот, а також величиною DL_{50} та квантово-хімічними і молекулярними дескрипторами.

2. Одержані моделі свідчать, що всі види активності досліджуваних сполук та їх токсичність залежать від параметрів електронно-просторової будови та енергетичних параметрів їх молекул.

3. Встановлено, що біологічна активність і токсичність досліджуваних сполук найбільшою мірою визначається просторовою будовою їх молекул, яка у свою чергу характеризується величинами топологічних і геометричних відстаней між атомами, що входять до складу однієї або сусідніх функціональних груп, а також величинами валентних і дегідральних кутів,

які визначають просторову конфігурацію молекул. На величини різних видів біологічної активності значною мірою також впливає розподіл електронної густини в молекулах, зокрема величини ефективних зарядів на певних атомах.

4. Серед енергетичних характеристик молекул досліджуваних сполук, що впливають на величини їх біологічної активності і токсичності, слід назвати енергії граничних орбіталей, теплоти утворення, енергію зв'язків та енергію гідратації, проте зміна величин цих параметрів не викликати суттєвої зміни активності.

5. Диуретична, протизапальна, гемостатична та депримуєча активності сполук досліджуваного ряду залежать від полярності їх молекул, яка характеризується величиною дипольного моменту, а також від величини коефіцієнта розподілу октанол-вода $\log P$, який характеризує гідрофільно-ліпофільні властивості сполук.

6. Одержані QSAR-моделі можуть бути використані для віртуального скринінгу та подальшого цілеспрямованого синтезу кандидатів у лікарські засоби, які виявлятимуть диуретичну, протизапальну, анальгетичну, гемостатичну та депримуєчу активність та матимуть низьку токсичність.

1. Банний І.П., Кузнєцова В.М., Бойко Г.О. та ін. // Вісник фармації. – 2003. – № 4(36). – С. 22–26.

2. Банний І.П., Кузнєцова В.М., Бойко Г.О. та ін. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Міжнародна наукова конференція. – «Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки і освіти». – Запоріжжя. – Вип. XII. – Т. II. – 2004. – С. 4–10.

3. Банний І.П., Самура Б.А., Бойко А.А. і др. // Лекарства-человеку. – Х.. – 2002. – Т. 17. – № 1. – С. 69–71.

4. de Olivera D.B., Gaudio A.C. BuiltQSAR // Quant. Struct. – Act. Relat. – 2000. – Vol. 19. – № 6. – P. 599–601.

5. Golbraikh A., Tropsha A. Beware of q^2 ! // J. of Molecular Graphics and Modelling. – 2002. – Vol. 20. – P. 269–276.

6. HyperChem 7.5 (HyperCube, Inc.) / <http://www.hyper.com>.

7. Peixun Liu, Wei Long. Current Mathematical Methods Used in QSAR/QSPR Studies // Int. J. Mol. Sci. – 2009. – Vol. 10. – P. 1978–1998.

8. Saxena A.K., Prathipati P. Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2003. – Vol. 14 (5–6). – P. 433–445.

9. Yap C.W., Li H, Ji Z.L., Chen Y.Z.. Regression Methods for Developing QSAR and QSPR Models to Predict Compounds of Specific Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Toxicological Properties. // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 7. – P. 1097–1107.

Надійшла до редакції 29.12.2010.

Е.В.Кленина, А.А.Цепелевски, И.П.Банний, С.Г.Исаев

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ, ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ, ДЕПРИМИРУЮЩЕЙ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ϵ -КАРБОКСИПЕНТИЛАМИДОВ R-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ, А ТАКЖЕ ИХ ТОКСИЧНОСТИ ОТ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СТРОЕНИЯ ИХ МОЛЕКУЛ

Ключевые слова: оксаминовые кислоты, QSAR-анализ, квантово-химические дескрипторы, молекулярные дескрипторы

Осуществлено исследование зависимости диуретической, гемостатической, депримирующей, анальгетической и противовоспалительной активности, а также токсичности 21 соединения – производных ϵ -карбоксопептиламидов R-бензолсульфонил-оксаминовых кислот от квантово-химических параметров строения их молекул.

Анализ полученных уравнений регрессии позволяет сделать выводы о существенном влиянии геометрической структуры и распределения электронной плотности в молекулах исследуемых соединений, а также влиянии энергий граничных орбиталей, полярности молекул и липофильных свойств соединений на все виды их биологической активности и токсичность.

O.V.Klenina, A.O.Tsepelevski, I.P.Bannyi, S.G.Isaev

THE STUDYING OF THE CORRELATION BETWEEN DIURETIC, HAEMOSTATIC, DEPRIMIC, ANALGETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES AND TOXICITY OF ϵ -CARBOXPENTYL-AMIDES R-BENZENESULFONYLOXAMINE ACIDS DERIVATIVES AND THEIR MOLECULES STRUCTURE QUANTUM-CHEMICAL PARAMETERS

Key words: oxamine acids, QSAR-analysis, quantum-chemical descriptors, molecular descriptors

S U M M A R Y

The studying of the correlations between diuretic, haemostatic, deprimic, analgetic and anti-inflammatory activities and toxicity of 21 compounds ϵ -carboxypentylamides R-benzenesulfonyloxamine acids derivatives and their molecules structure quantum-chemical parameters was carried out.

The regression equations obtained by means of statistical analysis allow to conclude that the geometry structure and electronic density distribution in the researched compounds molecules influence significantly on all kinds of their biological activity and toxicity. The influence of the boundary orbitals energies, molecules polarity and lipophylic properties of the compounds on their biological activity and toxicity is also observed.