

УДК: 615.211:615.214.24:615

О.П. МАТВІЙЧУК, А.В. ТАРАН

Національний фармацевтичний університет

КОМП'ЮТЕРНИЙ ПОШУК ПОТЕНЦІЙНИХ ДІУРЕТИЧНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПОХІДНИХ 7-П-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Проведено комп'ютерний прогноз спектра біологічної активності для 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну за допомогою програми PASS. Встановлено, що вперше синтезовані похідні теофіліну здатні проявляти наступні види фармакологічної активності: діуретичну, нейротропну, антигіпоксичну, анальгетичну, протизапальну, кардіотонічну.

Похідні 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою сполук для подальшого проведення синтезу та пошуку нових фармакологічних речовин з діуретичними властивостями.

Ключові слова: 7-бензоілметил-8-заміщені теофіліну, програма PASS, комп'ютерний прогноз, біологічна активність

ВСТУП

Важливою проблемою сучасної органічної хімії і експериментальної фармакології є дослідження біологічної активності великого масиву вперше синтезованих хімічних сполук. Є певна суперечність між спрямованістю процесу дослідження спектра фармакологічної активності нових біологічно активних речовин (БАР) і множинністю фізіологічних ефектів, які потенційно можуть проявлятися кожною сполукою. Спектром біологічної активності є сукупність фармакологічних ефектів, біохімічних механізмів дії і видів специфічної токсичності, які речовина може проявити при взаємодії з біологічними об'єктами [11-13].

Практично жодну хімічну речовину неможливо досліджувати на всі відомі види фізіологічної активності [5, 6]. Навіть, якщо взяти до уваги можливість сучасного високопродуктивного фармакологічного скринінгу, то це не вирішує проблеми, оскільки скринінг також здійснюється спрямовано, по відношенню до однієї або декількох біологічних мішеней дії майбутніх ліків, які розглядаються як перспективні в конкретний період часу [8, 10].

Розроблена комп'ютерна система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [1] базується на концепції спектра біологічної активності, який є сукупністю всіх властивих для даної речовини фармакологічних ефектів, біохімічних механізмів дії, а також таких видів специфічної токсичності як: канцерогенність,

мутагенність, тератогенність і ембріотоксичність [3]. Біологічна активність розглядається як внутрішня властивість речовини, яка залежить тільки від її структури.

Програма PASS прогнозує спектр біологічної активності хімічних сполук за їх структурними формулами [14, 15]. Опис структури хімічних сполук в системі PASS заснований на плоских структурних формулах. На даний час програма PASS прогнозує трохи менше 1000 видів активностей, які розроблені на базі даних більше 43000 речовин [7, 9].

Попередній комп'ютерний прогноз спектра біологічної активності дозволяє понизити непродуктивні витрати часу і матеріальних засобів на експериментальне вивчення істинно неактивних речовин.

Система PASS надає оцінку «схожості/відмінності» нової сполуки по відношенню до відомих біологічно активних субстанцій і передбачає потенційні види біологічної активності вперше синтезованої органічної сполуки.

Різноманітність видів фармакологічної дії похідних теофіліну і їх висока реакційна здатність обумовлює актуальність пошуку нових базових структур в даному класі речовин. Ксантини беруть участь в регуляції багатьох біологічних процесів, які спливають в організмі людини. У зв'язку з цим є перспективним створення нових препаратів на їх основі [2, 4].

Одним із напрямів досліджень в цієї галузі є хімічна модифікація відомих фізіологічно активних ксантинів. Завданням цілеспрямованого синтезу є отримання активніших аналогів

© О.П. Матвійчук, А.В. Таран, 2012

з підвищеною вибірковістю і меншими побічними ефектами. Критеріями оптимізації структури є підвищення основної активності, та зниження побічної дії й токсичності.

Стаття виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету та Запорізького державного медичного університету і є фрагментом НДР з проблеми «Отримання, фізико-хімічні властивості, біологічна дія та вивчення впливу ксенобіотиків на метаболічні процеси» (№ держреєстрації 0105U002815, шифр ІН 15.00.02.01).

Метою даної роботи було комп'ютерне прогнозування вірогідних спектрів біологічної активності 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну на основі структурних формул з використанням єдиного опису хімічної структури і універсального математичного алгоритму встановлення залежностей «структура-активність».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 20 сполук серед 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну (табл. 1), синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М.І.

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком, не розчинні у воді, легко розчинні у диметилфосфаміді та диметилсульфоксиді. Практично не розчинні в спирті, ефірі, хлороформі, льодяній оцтовій кислоті.

За допомогою комп'ютерної програми «Java 6 Standart Edition» хімічні структурні формули досліджуваних речовин були введені та відправлені на офіційний сайт (<http://195.178.207.233/PASSNew/predset.php>) прогнозу спектру біологічних активностей PASS у вигляді оригінальних багаторівневих атомних околиць дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms (MNA)) [10]. Результати комп'ютерного прогнозу сечогінної дії вважали позитивними, якщо прогнозована вірогідність наявності активності у речовини $P_a > 0,5$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі хімічної структури і універсального математичного алгоритму програми PASS проведений комп'ютерний прогноз вірогідних

видів біологічної активності 20 речовин для похідних 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну. Результати прогнозу наведені у табл. 1 у вигляді списку ймовірних видів активності з розрахунковими оцінками наявності (P_a) і відсутності активності (P_i), що мають значення від 0 до 1. Відповідно результатам прогнозу даний алгоритм забезпечив одержання стійких результатів залежності «структура-активність».

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу показав, що досліджувані похідні 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну можуть виявити широкий спектр наявності біологічної активності $P_a < 0,7$ і P_i в більшості випадків $< 0,4$ (рис.), що свідчить про широкі прогностичні можливості проявлення фармакологічної активності при відсутності близьких хімічних аналогів. В той же час різноманітність спектрів вірогідних видів фармакологічної активності свідчить про значну ймовірність виникнення небажаних побічних ефектів на організм людини.

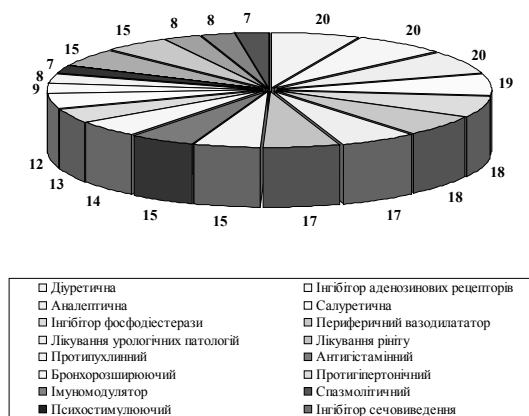
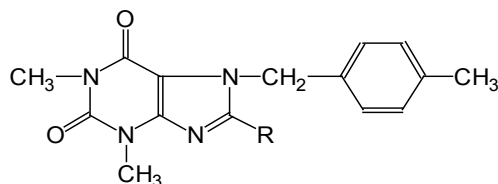


Рис. Комп'ютерний прогноз ймовірних видів фармакологічної активності для похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну за допомогою програми PASS

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу показав, що для похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну спрогнозовано стимулюючий вплив на діяльність нирок таких речовин: γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2802, γ -2803, γ -2805, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402 коефіцієнт наявності активності (P_a) для цих сполук знаходився в межах від 0,558 до 0,721. Найбільший коефіцієнт наявності діуретичної активності ($P_a=0,721$) було спрогнозовано для γ -2795 – 7-п-метилбензил-8-п-хлорбензиліденгідразинотеофіліну (спол. 6). Заміна у 8 положенні молекули похідних теофіліну хлорбензиліденгідразинового (спол. 6) радикалу на о-хлорбензиліденгідразинового (спол. 7) – γ -2796

ХІМІЧНА БУДОВА 7-П-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ



Сполука №	Шифр	R	Молекулярна маса
1	γ-2769	гідразино	314,34
2	γ-2791	бензиліденгідразино	402,45
3	γ-2792	п-метоксibenзиліденгідразино	432,48
4	γ-2793	о-гідроксibenзиліденгідразино	418,45
5	γ-2794	(а-метил)-бензиліденгідразино	416,48
6	γ-2795	п-хлорбензиліденгідразино	436,89
7	γ-2796	о-хлорбензиліденгідразино	436,89
8	γ-2797	(а-метил)-п-метоксibenзиліденгідразино	446,50
9	γ-2798	п-амінодиметилбензиліденгідразино	445,52
10	γ-2799	(а-метил)-п-гідроксibenзиліденгідразино	432,48
11	γ-2802	(2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразино	443,46
12	γ-2803	(5'-бромо-2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразино	522,36
13	γ-2805	(3',5'-диметилпіразоліл-1') гідразино	378,43
14	γ-2806	п-бромобензиліденгідразино	481,35
15	γ-2808	(а-метил)-п-нітробензиліденгідразино	461,47
16	γ-3394	п-гідроксibenзиліденгідразино	418,45
17	γ-3398	п-фторобензиліденгідразино	420,44
18	γ-3399	п-етоксibenзиліденгідразино	446,50
19	γ-3401	(піридин-3'-іл)метиліденгідразино	403,44
20	γ-3402	(піридин-4'-іл)метиліденгідразино	403,44

($P_a = 0,686$), п-бромобензиліденгідразиновий (спол. 14) – γ -2806 ($P_a = 0,672$) та на бензиліденгідразиновий (спол. 3) γ -2791 ($P_a = 0,666$) призводить до вірогідності наявності сечогінної активності. Блокада A1 рецепторів посилює діурез і натрійурез внаслідок інгібування проксимальної каналцевої реабсорбції натрію.

Стимулювання сечовиділення нирками пов'язане також зі зниженням реабсорбції іонів натрію в каналцях нирок, що супроводжується зменшенням реабсорбції води та збільшенням виділення сечі. Більшість цих речовин володіють салуретичною активністю ($P_a=0,237-0,457$) та можуть бути застосовані для лікування захворювань урологічної патології ($P_a=0,564-0,697$) як регулятори водно-електролітного балансу в організмі хворого.

Для досліджуваних сполук також була спрогнозована периферична вазодилаторна активність ($P_a=0,237-0,457$), що свідчить про доцільність використання цих речовин для розширення дистальних венул і артеріол. Зменшення венозного притоку до серця та системного судинного опору може сприяти зменшенню пред- і постнавантаження на міокард, покращувати функціональну

діяльність серця, зменшувати потребу міокарда в кисні, знижувати артеріальний тиск, розширювати кровоносні судини скелетних м'язів, нирок [4]. Для цих сполук також була спрогнозована протигіпертонічна ($P_a=0,213-0,509$) та спазмолітична активності ($P_a=0,182-0,606$), відповідно. Важливою для сполук похідних теофіліну також була спрогнозована бронхорозширююча активність ($P_a=0,271-0,689$).

Для всіх досліджуваних похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну спрогнозовано інгібіторну активність на A_1 аденозинові рецептори, P_a знаходилась в межах від 0,163 до 0,475, та збуджуючу активність на судинний і дихальний центри продовгуватого мозку ($P_a=0,199-0,535$). Для більшості сполук γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2803, γ -2805, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401 спрогнозовано доцільність їх використання для лікування риніту $P_a = 0,266-0,527$.

Сполуки γ -2769, γ -2791, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2802, γ -2805, γ -3401, γ -3402 ймовірно ($P_a = 0,312-0,541$) можуть виявити психостимулюючий вплив на функцію кори головного мозку

АНАЛІЗ ЙМОВІРНИХ ВИДІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

№	СПОЛУКИ	Коефіцієнт Pa	Коефіцієнт Pi
1	Сечогінний: γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2802, γ -2803, γ -2805, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402	0,227-0,686	0,004-0,123
2	Салуретик γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2799, γ -2802, γ -2803, γ -2805, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402	0,237-0,457	0,005-0,139
3	Аналептик (20 сполук) γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2802, γ -2803, γ -2805, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402	0,199-0,535	0,022-0,196
5	Периферичний вазодилататор: γ -2769, γ -2791, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2802, γ -2803, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402	0,384-0,762	0,013-0,111
6	Лікування урологічних патологій γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2802, γ -2803, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402	0,564-0,697	0,070-0,136
7	Лікування риніту γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2803, γ -2805, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401	0,266-0,527	0,019-0,242
8	Протипухлинний γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2797, γ -2798, γ -2802, γ -2805, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402	0,129-0,405	0,091-0,239
9	Бронхорозширювач (16 сполук), γ -2769, γ -2793, γ -2795, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2802, γ -2803, γ -2805, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402	0,481-0,689	0,006-0,016
10	Протигіпертонічний: γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2798, γ -2799, γ -2802, γ -2806, γ -2808, γ -3394, γ -3399, γ -3401, γ -3402	0,225-0,509	0,026-0,182
11	Спазмолітик: γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2797, γ -2798, γ -2805, γ -2806, γ -3394, γ -3399, γ -3401, γ -3402.	0,182-0,606	0,026-0,162
12	Психостимулятор: γ -2769, γ -2791, γ -2794, γ -2795, γ -2796, γ -2802, γ -2805, γ -3401, γ -3402		
13	Інгібітор сечовиділення: γ -2769, γ -2794, γ -2796, γ -2798, γ -2802, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401	0,242-0,535	0,007-0,181

і активувати психічну та фізичну діяльність організму людини, скорочують час рефлексорних реакцій на подразнення аферентних рецепторів, викликають прискорення та збільшення дихальних екскурсій, розширяють бронхи і виявляють бронхолітичний ефект.

Згідно комп'ютерного прогнозу більшість похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну проявили антагонізм до інтерлейкіну (Pa=0,209-0,418), що свідчить про наявність протизапальної та анальгетичної активності у цих речовин.

Більшість похідних гальмують активність фосфодіестерази (Pa=0,432-0,787), що призводить до накопичення цАМФ і цГМФ.

Для похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну була спрогнозована антигістамінна активність (Pa=0,224-0,450), тож ці речовини можуть бути використані як протиалергічний засіб при різних патологічних станах та алергічних захворюваннях.

Наявність протипухлинної активності з коефіцієнтом (Pa = 0,129-0,405) була спрогнозована для сполук: γ -2769, γ -2791, γ -2792, γ -2793, γ -2794, γ -2795, γ -2797, γ -2798, γ -2802, γ -2805, γ -2806,

γ -2808, γ -3394, γ -3398, γ -3399, γ -3401, γ -3402, які можуть проявити антиметаболітну гальмівну дію та можуть бути використані для боротьби з онкологічними хворобами.

Таким чином, враховуючи результати комп'ютерного прогнозу спектру біологічної активності за допомогою програми PASS було сплановано проведення фармакологічного скринінгу [3] за наступними видами фармакологічної активності: діуретична, нейротропна, антигіпоксична, анальгетична, протизапальна.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою комп'ютерного прогнозу похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну встановлено, що найбільший коефіцієнт наявності діуретичної активності (Pa=0,721) було спрогнозовано для γ -2795 – 7-п-метилбензил-8-п-хлорбензиліденгідрати нотеофіліну.
2. Похідні 7-бензоілметил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою сполук для подальшого проведення синтезу та пошуку нових фармакологічних речовин з діуретичними властивостями.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Глоріозова Т.А. Тестирование компьютерной системы для предсказания биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т.А. Глоріозова, Д.А.Филимонов, А.А.Лагунин и др.// Хим.-фарм. журн. – 1998. – Т.32, № 12. – С. 32-39.
2. Гриценко В.І. Комп'ютерне прогнозування видів фармакологічної активності 7-алкіл-8-галоген-3-метилксантинів / В.І. Гриценко, В.В. Троценко, Б.А. Самура // Тези доповідей наук. конф. – Харків: Вид-во УкрФА, 1999. –126 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Под ред. О.В.Стефанова. // – К.: Авіцена, 2001. – С. 433-443.
4. Корниенко В.И. Компьютерное прогнозирование фармакологической активности 7-замещенных 8-пиперазиноксантинов / В.И. Корниенко, Б.А.Самура, Литаров В.Е. и др. // Сьогодні та майбутнє фармації. Всеукраїнський конгрес, 16-19 квітня 2008 року. Харків, 2008. – 401 с.
5. Куценко А.С. Картирование активного центра алкогольдегидрогеназы низкомолекулярными лигандами / А.С. Куценко, Д.А. Кузнецов, В.В. Поройков и др. // Биоорганическая химия. – 2000. – Т. 26, № 3. – С. 179-186.
6. Лагунин А.А. Компьютерный поиск потенциальных антигипертензивных соединений комбинированного действия / А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Хим.-фарм. журн., 2001. – Т. 35, № 7. – С. 28-34.
7. Линде Д. Анализ генетических предсказаний о комплементарности пептидов на основе данных о контактных участках в белковых комплексах, содержащихся в Брукхейвенском банке данных / Д.Линде, В.В. Поройков, Л.Н. Дроздов-Тихомиров и др. // Вопросы мед. химии. – 1998. – Т. 44, № 1. – С. 63-69.
8. Мартынова Н.Б. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности низкомолекулярных пептидов и пептидометиков / Н.Б. Мартынова, Д.А. Филимонов, В.В.Поройков // Биоорганическая химия – 2000, – Т. 26, № 5. – С. 330-339.
9. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного / В.В. Поройков // Химия в России. – 1999. – № 2. – С. 8-12.
10. Поройков В.В. Инструкция для членов ассоциации пользователей PASS по пополнению обучающей выборки / В.В.Поройков, Д.А.Филимонов // М, 2002. – 40 с.
11. 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. – Т. 4, № 15. – P. 2432-2437.
12. Lagunin A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov // Bioinformatics, 2000. – Vol. 16, № 8. – P. 747-748.
13. Poroikov V.V. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, Yu. Borodina // J. Chem. Inform. Comput. Sci., 2000. – Vol. 40, № 6. – P. 1349-1355.
14. Poroikov V. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads / V. Poroikov, D. Filimonov // Rational Approaches to Drug Design, Eds. H.-D. Holtje, W. Sippl, Prous Science, Barcelona, 2001. – P. 403-407.
15. Rieg T. Requirement of intact adenosine A₁ receptors for the diuretic and natriuretic action of the methylxanthines theophylline and caffeine / H. Steigele, J. Schnermann, K. Richter // J. Pharmacology and Experim. Therapeutics. – 2004. – № 10. –1124 p.

УДК: 615.211:615.214.24:615

Е.П. Матвийчук, А.В. Таран

**КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДИУРЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 7-П-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМЩЕНИХ ТЕОФИЛЛИНА**

Проведен компьютерный прогноз спектра биологической активности для 7-бензоилметил-8-замещённых теофиллина с помощью программы PASS. Установлено, что впервые синтезированы производные теофиллина, способные проявить следующие виды фармакологической активности: диуретическую, нейротропную, антигипоксическую, анальгетическую, противовоспалительную, кардиотоническую. Производные 7-бензоилметил-8-замещённых теофиллина являются перспективной группой соединений для последующего проведения синтеза и поиска новых фармакологических веществ с диуретическими свойствами

Ключевые слова: 7-бензоилметил-8-замещённых теофиллина, программа PASS, компьютерный прогноз, биологическая активность.

UDC: 615.211:615.214.24:615

E.P. Matviychuk, A.V. Taran

**COMPUTER SEARCH OF POTENTIAL DIURETIC CONNECTIONS AMONG
DERIVATES 7-P-METHILBENZIL-8-SABSTITUTED OF THEOPHYLLINUM**

The computer prognosis of biological activity spectrum of 7-benzoilmethyl-8-substituted of theophyllinum has been conducted by the program PASS. It has been set that the first synthesized derivatives of theophyllinum are able to show the following types of pharmacological activity: diuretic, neurotropic, antihypoxic, analgesic, antiinflammatory, cardiotonic and others.

Key words: 7-benzoilmethyl-8-substituted of theophyllinum, program PASS, computer prognosis, biological activity.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Дарвіна, 8/10.
Кафедра фармакотерапії НФАУ.
Тел. моб. (057) 700-36-34.

Надійшла до редакції:
25.01.2012