

ОЦЕНКА ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ РАСЧЁТА СТРУКТУРЫ N- АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОКТАНОЛ – ВОДА

Андрюков К. В., Коркодинова Л. М., Данилов Ю. Л., Вахрин М. И.

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2), e-mail: k_andrukov@mail.ru

Исследованы количественные соотношения структурных параметров N- арилзамещенных производных антралиловой кислоты с коэффициентом распределения октанол – вода. Выполнены квантово-химические расчёты исследуемых соединений полуэмпирическими методами PM3 и AM1 с использованием программы Gaussian 03. Рассчитаны суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциал $\Sigma(\phi)$ и абсолютная величина заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота, углерода и гидрофобного фрагмента $\Sigma(H)$. Структура гидрофобного фрагмента получена с помощью программы Ligand Scout 3,01.

Составлено по два корреляционных уравнения, связывающих константы липофильности с квантово-химическими параметрами, рассчитанными методами PM3 и AM1. По этим уравнениям были рассчитаны прогнозируемые значения констант липофильности восьми новых соединений из этого ряда. Теоретически рассчитанные значения подтверждены экспериментально.

Таким образом, на основании результатов отбора расчётных квантово-химических дескрипторов получены корреляционные уравнения, которые адекватно описывают распределение веществ в двухфазной системе 1-октанол-вода и будут использованы в дальнейших исследованиях для прогнозирования $\log P$ вновь синтезированных соединений.

Ключевые слова: N-арилзамещенные производные антралиловой кислоты, константа липофильности ($\log P$), квантово-химические параметры.

ESTIMATION OF SEMI-EMPIRICAL METHODS OF CALCULATION OF STRUCTURE N- ARYLSUBSTITUTED DERIVATIVES OF ANTHRANILIC ACID FOR FORECASTING OF FACTOR OF DISTRIBUTION OCTANOL – WATER

Andryukov K. V., Korkodinova L. M., Danilov Y. L., Vakhrin M. I.

Perm state pharmaceutical academy, Perm, Russia (614990, Perm, Poleyaya street, 2), e-mail: k_andrukov@mail.ru

Quantitative relationships of structural parameters N - arylsubstituted derivatives of anthranilic acid with distribution factor octanol-water are investigated. Quantum-chemical calculations of investigated compounds by semi-empirical methods PM3 and AM1 with use of program Gaussian 03 are executed. Summarized values of intensity of electric field $\Sigma(E)$, potential $\Sigma(\phi)$ and absolute size of a charge $\Sigma(|q|)$ on atoms of oxygen, nitrogen, carbon and a hydrophobic fragment $\Sigma(H)$ are calculated. The structure of a hydrophobic fragment is received with use of program Ligand Scout 3,01.

Two correlation equations connecting lipophilicity constants and quantum-chemical parameters the calculated by methods PM3 and AM1 were obtained. Using these equations, the values of lipophilicity constants for eight new substances from these series were predicted. Theoretically calculated values are confirmed experimentally.

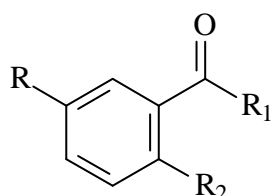
Thus, on the basis of results of selection calculated quantum-chemical descriptors, the correlation equations which adequately are received describe distribution of substances in diphasic system 1-octanol-water and will be used in the further researches for forecasting $\log P$ newly synthesized substances.

Keywords: N- arylsubstituted derivatives of anthranilic acid, a lipophilicity constant ($\log P$), quantum-chemical parameters.

Исследование диффузии молекул лекарственных веществ в липидной фазе на данный момент является одним из перспективных направлений в фармации, которое позволяет изучить механизм распределения препаратов в организме: преодоление клеточных мембран и дальнейший пассивный транспорт молекул [4, 5, 6, 7]. Степень растворимости в липидах по отношению к растворимости в воде характеризует липофильность и обычно определяется

как коэффициент распределения октанол – вода ($\log P$). Липофильность – физико-химический параметр, вызывающий большой интерес в QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationships) исследованиях благодаря значительной роли в описании динамических и фармакокинетических аспектов действия биологически активных веществ. Экспериментально определение $\log P$ является достаточно трудоёмким и дорогостоящим, поэтому важно найти такой расчетный теоретический метод, который позволял бы с достаточно большей точностью предсказывать липофильность. Выбор оптимального метода для прогнозирования физико-химических свойств, к которым относится $\log P$, является весьма актуальным в настоящее время [1, 2, 3].

Целью данной работы является изучение зависимости констант липофильности от квантово-химических параметров структурных фрагментов N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты (16 соединений).



R= H, R₁= NH₂, R₂= NH₂ (I); R= H, R₁= OH, R₂= NHCH₂C₆H₅ (II); R= H, R₁= OH, R₂= NHCOC₆H₄(2-OCH₃) (III); R= H, R₁= OH, R₂= NH₂ (IV); R= H, R₁= OH, R₂= NHCOCH₂C₆H₅ (V); R= Br, R₁= NH₂, R₂= NH₂ (VI); R= Br, R₁= NH₂, R₂= NHCOC₆H₅ (VII); R= Br, R₁= NH₂, R₂= NHCOC₆H₄(4-NO₂) (VIII); R= Br, R₁= NH₂, R₂= NHCOC₆H₄(2-COOH) (IX); R= I, R₁= NHCH₂C₆H₅, R₂= NHCOCH₂C₆H₅ (X); R= I, R₁= NHCH₂CH₂OH, R₂= NHCOC₆H₅ (XI); R= I, R₁= NHCH₃, R₂= NHCOC₆H₅ (XII); R= I, R₁= NHNH₂, R₂= NHCOC₆H₅ (XIII); R= I, R₁= NHCH₃, R₂= NHCO(2-фурил) (XIV); R= H, R₁= OH, R₂= NHCOC₆H₄(3-NO₂) (XV); R= H, R₁= OH, R₂= NHCOC₆H₃(2,4-2Cl) (XVI).

Для изучения связи структуры с константами липофильности мы использовали из рассчитанных электронных параметров суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\phi)$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота, углерода и гидрофобного фрагмента $\Sigma(H)$. Структура гидрофобного фрагмента получена с помощью программы Ligand Scout 3,01. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке влияния отдельных элементов структуры на липофильность. Квантово-химические параметры рассчитаны полуэмпирическими методами PM3 и AM1 с полной оптимизацией геометрии молекул с помощью программы Gaussian 03.

Экспериментально найденные величины констант липофильности соединений I – XVI приведены в таблице 1. Значения $\log P_{\text{эксп}}$ лежат в интервале от 1,38 до 3,42.

В исследуемых рядах соединений с использованием программы Microsoft Excel рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона, отражающие зависимость $\log P$ экспериментального ($\log P_{\text{эксп}}$) от квантово-химических параметров: $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\varphi)$, $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma N(\varphi)$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma O(|q|)$, $\Sigma N(|q|)$, $\Sigma H(E)$, $\Sigma H(\varphi)$ и $\Sigma H(|q|)$. Для дальнейшего изучения связи констант липофильности с квантово-химическими характеристиками были отобраны суммарные параметры, дающие наибольшие коэффициенты корреляции (табл.1): $\Sigma N(E)$, $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma O(|q|)$ и $\Sigma H(E)$.

Таблица 1

Экспериментально определенные константы липофильности и квантово-химические параметры N-арилзамещенных производных антралиновой кислоты, рассчитанные методами PM3 и AM1

Соединение	$\log P_{\text{эксп}}$	Метод PM3				Метод AM1			
		$\Sigma N(E)$	$\Sigma O(\varphi)$	$\Sigma O(q)$	$\Sigma H(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma O(\varphi)$	$\Sigma O(q)$	$\Sigma H(E)$
I	1,38	1,08	12,28	0,38	7,19	1,10	12,05	0,37	7,08
II	2,46	0,24	13,45	0,38	16,24	0,29	13,24	0,37	15,79
III	3,42	0,23	44,33	0,94	15,12	0,12	43,70	0,93	14,82
IV	1,68	0,55	11,96	0,41	7,19	0,56	11,73	0,37	6,97
V	1,99	0,10	28,92	0,70	16,67	0,11	28,15	0,63	16,49
VI	1,59	1,09	12,36	0,40	6,81	1,10	12,16	0,40	6,68
VII	2,09	0,84	28,59	0,71	15,86	0,63	27,96	0,69	15,44
VIII	1,56	0,71	54,47	1,90	7,22	0,75	54,05	1,44	14,18
IX	1,81	0,90	44,34	1,08	15,26	0,76	43,86	1,02	14,76
X	2,85	1,00	33,68	0,71	25,87	0,70	32,82	0,74	25,85
XI	2,78	0,75	45,13	0,97	16,48	0,48	44,57	1,01	15,77
XII	2,68	0,70	29,68	0,71	15,93	0,55	29,31	0,74	15,49
XIII	2,56	1,23	29,33	0,71	15,87	1,13	28,48	0,68	15,61
XIV	2,74	0,62	28,34	0,73	12,51	0,57	27,79	0,69	12,33
XV	1,51	0,53	54,52	1,96	15,91	0,70	53,76	1,40	13,60
XVI	2,07	0,20	27,66	0,73	13,87	0,16	27,30	0,69	15,25

С целью установления корреляционной зависимости между константой липофильности и квантово-химическими параметрами был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в ходе которого были использовано 4 переменных. Отбор переменных для уравнения регрессии проводили методом пошагового включения параметров, удовлетворяющих заданным уровням значимости статистических критериев. Помимо автоматической

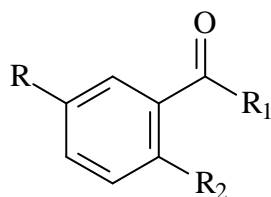
селекции, прибегали к принудительному включению параметров, обнаруживающих корреляционные связи с зависимой переменной $\log P$. Всего было сгенерировано свыше 30 уравнений регрессии, из которых были отобраны по 2 уравнения для методов РМЗ и АМ1 с одинаковыми квантово-химическими параметрами (табл. 2).

Таблица 2

Уравнения регрессии связи констант липофильности ($\log P_{\text{расч}}$) с квантово-химическими параметрами N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты

№	Уравнение регрессии	R	F	n
Метод РМЗ:				
1	$\log P_{\text{расч}1} = 1,520 + 0,060 \times \Sigma O(\varphi) - 1,892 \times \Sigma O(q) + 0,027 \times \Sigma H(E)$	0,803	7,28	16
2	$\log P_{\text{расч}2} = 2,000 - 0,296 \times \Sigma N(E) + 0,074 \times \Sigma O(\varphi) - 2,261 \times \Sigma O(q)$	0,802	7,24	16
Метод АМ1:				
3	$\log P_{\text{расч}3} = 1,992 + 0,127 \times \Sigma O(\varphi) - 5,445 \times \Sigma O(q) + 0,032 \times \Sigma H(E)$	0,790	6,65	16
4	$\log P_{\text{расч}4} = 2,488 - 0,204 \times \Sigma N(E) + 0,143 \times \Sigma O(\varphi) - 6,031 \times \Sigma O(q)$	0,802	5,96	16

Полученные уравнения регрессии были использованы для расчёта значений $\log P$ восьми соединений.



R= H, R₁= NHCH₂CH=CH₂, R₂= NHCO(2-фурил) (I); R= I, R₁= NHCH₂CH₂OH, R₂= NHCOCH₂C₆H₅ (II); R= I, R₁= NHCH₂CH₂OH, R₂= NHCO(2-фурил) (III); R= I, R₁= N(CH₃)₂, R₂= NHCO(2-фурил) (IV); R= H, R₁= NHC₆H₄(4-Br), R₂= NHCH₂C₆H₅ (V); R= H, R₁= NHC₆H₄(4-Br), R₂= N(COCH₃)CH₂C₆H₅ (VI); R= H, R₁= NHC₆H₄(4-CH₃), R₂= NHCH₂C₆H₅ (VII); R= H, R₁= NHC₆H₄(4-CH₃), R₂= N(COCH₃)CH₂C₆H₅ (VIII).

Расчёты констант липофильности ($\log P_{\text{расч}1, 2, 3, 4}$) выполняли с помощью четырёх уравнений. Полученные результаты с применением расчётных методов РМЗ и АМ1 приведены в таблице 3. Сопоставляя значения констант липофильности, представленные в таблице 3,

можно отметить достаточно хорошую сходимость экспериментальных ($\log P_{\text{эксп}}$) и расчётных величин ($\log P_{\text{расч}}$ 1, 2, 3, 4).

Таблица 3

Экспериментальные и теоретически рассчитанные константы липофильности
N-арилзамещенных производных антраниловой кислоты

Соединение	PM3, $\log P_{\text{расч}}$		AM1, $\log P_{\text{расч}}$		$\log P_{\text{эксп}}$
	1	2	3	4	
I	2,35	2,35	2,42	2,34	2,35
II	2,73	2,77	2,53	2,47	2,45
III	2,52	2,68	2,14	2,20	2,60
IV	2,27	2,38	2,10	2,12	2,90
V	2,50	2,17	2,95	2,50	2,28
VI	3,00	2,73	3,39	2,97	2,52
VII	2,53	2,16	3,05	2,50	2,33
VIII	3,05	2,73	3,42	2,93	2,40

Для проведения сравнительной оценки экспериментальных ($\log P_{\text{эксп}}$) и расчётных величин ($\log P_{\text{расч}}$ 1, 2, 3, 4) вычислены значения средней квадратичной ошибки прогноза для уравнений 1 – 4 : $S_1 = 0,30$, $S_2 = 0,14$, $S_3 = 0,91$ и $S_4 = 0,33$. Величина средней квадратичной ошибки свидетельствует о том, что использование уравнения №2 и квантово-химических параметров, рассчитанных методом PM3, приводит к более высоким результатам расчёта $\log P$ ($S_2 = 0,14$), в сравнении с методом AM1 ($S_3 = 0,91$ и $S_4 = 0,33$).

Таким образом, на основании результатов отбора расчётных квантово-химических дескрипторов получены корреляционные уравнения, которые адекватно описывают распределение веществ в двухфазной системе 1-октанол-вода и будут использованы в дальнейших исследованиях для прогнозирования $\log P$ вновь синтезированных соединений.

Список литературы

1. Андреева Е. П. Расчёт липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов / Е. П. Андреева, О. А. Раевский // Хим. фарм. журнал. – 2009. – Т. 43, №5. – С. 28 – 32.
2. Андрюков К. В. Прогнозирование значений констант ионизации в ряду замещенных амидов и гидразидов N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антраниловых кислот с использованием квантово-химических параметров // Хим. фарм. журнал. – 2009. – Т. 43, №4. – С. 3 – 6.

3. Матюшин А. А. Оценка липофильности некоторых антиоксидантов нового поколения / А. А. Матюшин, Д. А. Царев, М. А. Григоренко // Фармация. – 2008. – №5. – С. 23 – 29.
4. Kubinyi. H. QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches / Wiley-VCH, Weinheim. – 1993. pp. 21 – 56.
5. Leo A., Hansch C., Elkins D. Partition coefficients and their uses // Chemical reviews. – 1971. – Vol. 71. – P. 525 – 616.
6. Medic-Saric M., Mormar A. // J. Jasprica, Acta Pharm. – 2004. – № 54. – P. 91 – 101.
7. Moridani MY., Galati G., O'Brien PJ. Comparative quantitative structure toxicity relationships for flavonoids evaluated in isolated rat hepatocytes and HeLa tumor cells // Chem. Biol. Interact., 2002. – 139(3). – P. 251 – 264.

Рецензенты:

Михалев А. И., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития, г. Пермь.

Панцуркин В. И., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой органической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Минздравсоцразвития, г. Пермь.