

УДК 547.826.2:544.18

QSAR-АНАЛІЗ ПОХІДНИХ ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ АГЕНТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДІВ КВАНТОВОЇ ХІМІЇ

І.В.Драпак, Б.С.Зіменковський

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

Ключові слова: похідні піридинкарбоних кислот; протитуберкульозна активність; напівемпіричний квантово-хімічний метод AM1; QSAR-моделі

Напівемпіричним квантово-хімічним методом AM1 проведено розрахунок квантово-хімічних дескрипторів 9 похідних піридинкарбоних кислот. Запропоновані QSAR-моделі, які описують залежність між електронно-просторовою структурою досліджуваних сполук і їх протитуберкульозною активністю.

QSAR-ANALYSIS OF PYRIDINCARBONIC ACIDS DERIVATIVES AS ANTITUBERCULOSIS AGENTS BY QUANTUM CHEMICAL METHODS

I.V.Drapak, B.S.Zimenzovsky

The calculation of the quantum chemical descriptors for 9 pyridincarbonic acids derivatives has been performed by AM1 semi-empirical quantum chemical method. The QSAR-models describing dependence between electron-spatial structure the compounds studied and their anti-tuberculosis activity have been calculated.

QSAR-АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ АГЕНТОВ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

И.В.Драпак, Б.С.Зименковский

Полуэмпирическим квантово-химическим методом AM1 проведен расчет квантово-химических дескрипторов 9 производных пиридинкарбоних кислот. Предложены QSAR-модели, описывающие зависимость между электронно-пространственной структурой исследованных соединений и их протитуберкулезной активностью.

У медичній практиці застосовують синтетичні похідні піридинкарбоних кислот: нікотинової (β -піридинкарбонивої), ізонікотинової (γ -піридинкарбонивої) та піколінової (α -піридинкарбонивої) [1, 8]. Нікотинова кислота та її амід відомі як вітамін РР і проявляють протипеларгічну та судинорозширюючу дію, оксиметиламід (нікодин) — жовчогінний засіб, діетиламід — стимулятор ЦНС [1]. Препарати нікотинової кислоти є простетичними групами ферментів — кодегірази I (дифосфопіридиннуклеотиду — НАД) і кодегірази II (три фосфопіридиннуклеотиду — НАДФ), які переносять водень і беруть участь в окисно-відновних процесах організму [1]. Піколінова кислота інгібує ріст клітин лейкемії людини [9], піколінат хрому посилює чутливість м'язових і інших клітин до глюкози, створюючи енергетичний дефіцит, що знайшло застосування при лікуванні ожиріння. Похідні ізонікотинової кислоти (гідразиди, гідрозони, аміди) широко використовуються для лікування туберкульозу [1, 2, 3, 6]. Як відомо, гідразиди як нікотинової, так і піколінової кислоти також проявляють протитуберкульозну активність [4, 5].

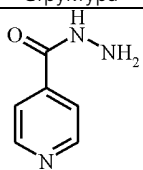
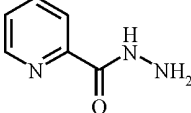
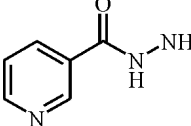
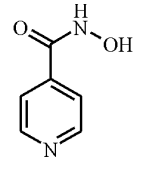
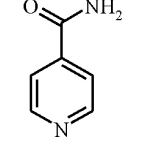
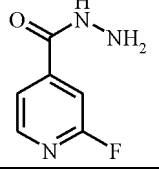

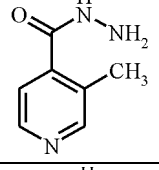
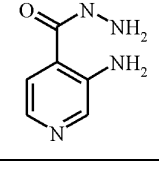
Метою дослідження було вивчення електронно-просторової структури похідних нікотинової, ізонікотинової та піколінової кислот, а також встановлення залежності між структурою цих сполук і їх протитуберкульозною активністю. Для вивчення впливу структури були вибрані 9 сполук — гідразиди та аміди піридинкарбоних кислот, які проявляють бактеріостатичну активність до *Mycobacterium tuberculosis* [3, 6, 7] (табл. 1).

Кількісний параметр ефективності протитуберкульозних засобів — це мінімальна концентрація речовини, що повністю пригнічує ріст мікроорганізмів — мінімальна інгібуюча концентрація речовини в мкг/мл (МІК). Як показник активності використана величина r_{SMIC} , де $SMIC$ — мінімальна молярна інгібуюча концентрація речовини.

Оптимізація структури досліджуваних сполук проводилась напівемпіричним квантово-хімічним методом AM1 з використанням програмного пакету HyperChem 7.51 Evaluation [5], що дозволило провести розрахунок ряду квантово-хімічних дескрипторів, які описують структуру молекул.

Таблиця 1

Структура та активність похідних піринкарбонових кислот

№	Структура	МК	$\rho_{\text{СМК}}$
1		0,02	6,836
2		0,15	5,961
3		2,0	4,836
4		120,0	3,061
5		1,0	5,087
6		0,04	6,589
7		15,0	4,158
8		200,0	2,878
9		1,5	5,006

Для вивчення кількісної залежності “структура-активність” були використані квантово-хімічні дескриптори: загальна енергія молекули (TE), енергія вищої зайнятої та нижчої вакантної молеку-

лярних орбіталей (ВЗМО і НЗМО), коефіцієнт розподілу вода-октанол ($\log P$), рефрактивність (R), поляризуємість (P), величини зарядів на окремих атомах ізонікотинолігдразидної групи — атомі кисню (Ch_O) та азоту піридинового циклу (Ch_N). Величини квантово-хімічних дескрипторів, які в найбільшій мірі впливають на активність досліджуваних сполук, наведені в табл. 2.

Побудова математичної QSAR-моделі за методикою GA-MLRA з використанням програми BuldQSAR [4] проводилась на основі обчислених квантово-хімічних дескрипторів. Це дозволяє вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції (r) та мінімальною величиною стандартного відхилення (s). На наступному етапі вибрані моделі аналізувалися за величиною коефіцієнта Фішера (F) і “leave-one-out” методики з підтвердженням передбачуваної здатності моделі, яка перевірялась за величиною коефіцієнта кросс-вальдації (Q^2), розрахованого на основі суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS). Взаємна кореляція дескрипторів була вивчена перед побудовою моделей, щоб виключити такі з високо корелюючими параметрами. Кореляційна матриця використаних квантово-хімічних параметрів наведена в табл. 3.

Серед двопараметричних моделей були вибрані дві, що мали найбільш значимі коефіцієнти кореляції і описували залежність активності від таких параметрів, які найкраще характеризують властивості і реакційну здатність молекул в окисно-відновних процесах — $\log P$, ВЗМО і НВМО:

$$\rho_A = -3,44(\pm 2,15) \log P - 6,47(\pm 4,7) \text{ВЗМО} + 3,10(\pm 2,33) \quad (1)$$

(n=9; r=0,849; s=0,857; F=7,754; $Q^2=0,357$; SPRESS=1,301)

$$\rho_A = -2,97(\pm 2,14) \log P - 3,11(\pm 2,58) \text{ВЗМО} - 24,59(\pm 25,32) \quad (2)$$

(n=9; r=0,819; s=0,930; F=6,133; $Q^2=0,386$; SPRESS=1,910)

Аналіз рівнянь 1 та 2 свідчить, що протитуберкульозна активність сполук збільшується при зменшенні гідрофобності речовин та величин енергії граничних молекулярних орбіталей. Причому за статичними показниками обидві моделі є рівноцінними. Графічне порівняння величин прогнозованої та експериментальної активності для QSAR-моделей 1 та 2 наведено на рис. 1.

При переході до трипараметричних QSAR-моделей провідними параметрами залишаються гідрофобність молекул ($\log P$) та їх реакційна здатність в окисно-відновних процесах (ВЗМО, НВМО), а додатковими дескрипторами, які збільшують прогнозувальну здатність моделей, виявились загальна енергія (TE) та заряд на атомі кисню карбоксильної групи (Ch_O):

$$\rho_A = -3,60(\pm 1,93) \log P - 0,00013(\pm 0,00015) \text{TE} - 3,91(\pm 2,34) \text{ВЗМО} - 37,91(\pm 26,27) \quad (3)$$

(n=9; r=0,907; s=0,747; F=7,766; $Q^2=0,657$; SPRESS=1,040)

$$\rho_A = -3,14(\pm 2,53) \log P - 6,20(\pm 5,15) \text{НВМО} - 19,20(\pm 64,96) \text{заряд O} - 3,63(\pm 22,91) \quad (4)$$

(n=9; r=0,865; s=0,893; F=4,933; $Q^2=0,389$; SPRESS=1,389)

Таблиця 2

Квантово-хімічні дескриптори похідних піридинкарбонових кислот,
використаних для побудови QSAR-моделей

Параметри	№ сполуки								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ch_O	-0,349	-0,364	-0,356	-0,323	-0,369	-0,345	-0,347	-0,347	-0,349
Ch_N	-0,119	-0,129	-0,144	-0,119	-0,120	-0,140	-0,095	-0,119	-0,090
Log P	0,49	0,42	0,49	0,98	0,5	0,62	1,21	0,95	-0,3
R	36,9	36,56	36,9	33,9	32,42	38,17	45,4	41,94	41,6
P	14,35	14,35	14,35	13,63	13	14,26	16,97	16,18	15,7
TE	-41617	-41617	-41617	-43888	-36547	-52482	-49447	-45209	-46715
ВЗМО	-10,31	-10,22	-10,34	-9,907	-10,22	-10,23	-10,2	-9,989	-9,179
НВМО	-0,62	-0,595	-0,7	-0,603	-0,511	-0,85	-0,86	-0,44	-0,223

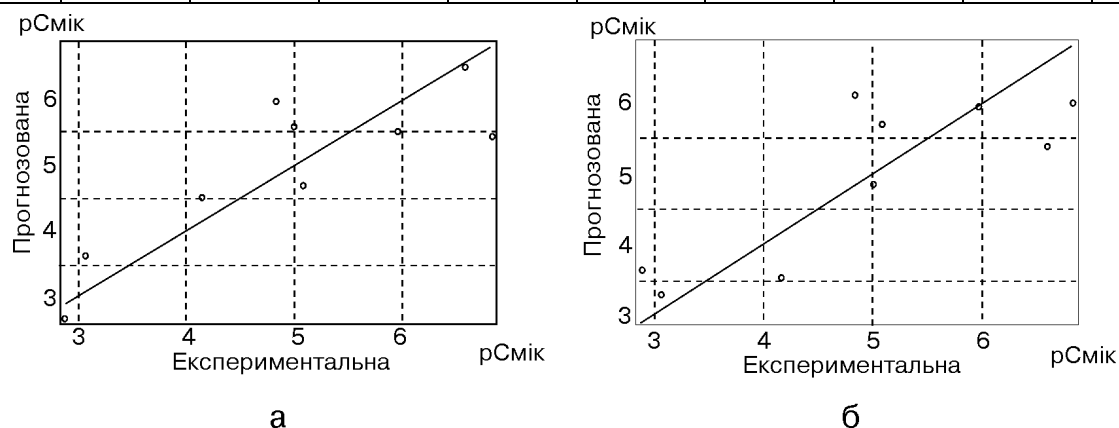


Рис. 1. Залежність величини прогнозованої та експериментальної активності для двох асиметричних моделей: а - модель 1; б - модель 2.

Аналіз трипараметричних моделей 3 та 4 свідчить, що активність сполук, як і у випадку двопараметричних моделей, збільшується при зменшенні їх гідрофобності та енергій граничних молекулярних орбіталей. Крім того, позитивний вплив має зменшення загальної енергії молекули і збільшення негативного заряду на атомі кисню карбоксильної групи. Необхідно відзначити, що за статистичними показниками кращою є модель 3, яка має найбільше, порівняно зі всіма дослідженими моделями, значення коефіцієнтів кореляції ($r = 0,907$) і Фішера ($F = 7,766$).

Таблиця 3

Кореляційна матриця квантово-хімічних дескрипторів похідних піридинкарбонових кислот

	Ch_O	Ch_N	Log P	R	P	TE	ВЗМО	НВМО
Ch_O	1	0,03	0,008	0,022	0,018	0,001	0,004	0,063
Ch_N		1	0,016	0,021	0,026	0,006	0,012	0,704
Log P			1	0,124	0,129	0,026	0,152	0,009
R				1	0,991	0,631	0,293	0,014
P					1	0,668	0,264	0,018
TE						1	0,118	0,009
ВЗМО							1	0,022
НВМО								1

Висновки

1. На основі побудованих дво- і трипараметричних моделей залежності активності похідних піридинкарбонових кислот від параметрів електронно-просторової структури молекул встановлено, що на протитуберкульозну активність в досліджуваному ряду сполук найбільш суттєвий вплив чинить значення енергій граничних молекулярних орбіталей та коефіцієнт розподілу вода-октанол $\log P$.

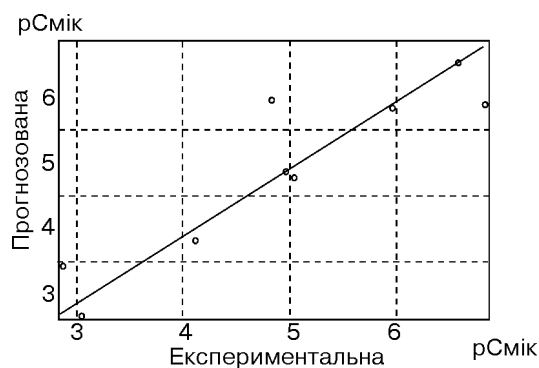


Рис. 2. Залежність величин прогнозованої та експериментальної активності для трипараметричної математичної моделі 3.

2. Дослідження розподілу електронної густини в молекулах похідних піридинкарбонових кислот дозволило встановити, що величина ефективного заряду на атомі кисню карбоксильної групи найбільше впливає на значення МІК, причому активність зростає із збільшенням ефективного заряду.

3. Розроблена методика побудови математичних моделей впливу структури на протитуберкульозну активність послужить основою для розробки напрямків цілеспрямованого створення нових похідних піридинкарбонових кислот як протитуберкульозних препаратів.

Література

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: В 2 ч. Ч. 2.* — М.: Медицина, 1984. — 576 с.
2. Шукина М.Н. // *Мед. пром.* — 1960. — №4. — С. 13-25.
3. Bernstein J., Loot B., Steinberg B. // *Am. Rev. Tuberc.* — 1952. — Vol. 65. — P. 357.
4. De Olivera D.B., Gaudio A.C. // *Act. Relat.* — 2000. — Vol. 19 (6). — P. 599-601.
5. *Hyper Chem. 7.5 Evaluation* / [http: www. hyper.com](http://www.hyper.com).
6. Isler O., Gutmann H. // *Helv. chim. Acta.* — 1955. — Vol. 38. — P. 1033, 1046.
7. Klopman G., Fercu D., Jacob J. // *Chemical Physics.* — 1996. — Vol. 204. — P. 181-193.
8. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms.* — *Academie-verlad Berlin.* — 1987. — 312 p.
9. Taguchi Hiroshi, Heda Satoshi, Nishito Yasumasa // *Bull. Bioresour., Mie Univ.* — 1992. — №8. — P. 51-57.

Надійшла до редакції 26.09.2005 р.