

В. Н. АМАТУНИ, С. С. КРЫЛОВ

О ЗАВИСИМОСТИ ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА — БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

(Представлено академиком Ю. А. Овчинниковым 11 II 1974)

Исследования в области определения зависимости биологической активности соединений от их химической структуры подразумевают открытие каких-либо закономерностей этой зависимости, что необходимо и для изучения механизма действия соединений, и для прогноза при поиске новых препаратов, обладающих желаемой активностью. Имеется несколько подходов к решению этой задачи.

Первым из них — наиболее давним и распространенным — является синтез близких по структуре соединений и экспериментальное определение их активности (здесь и далее — биологической) с последующим описанием выявленной зависимости (¹⁻⁴). Этот путь дал возможность объединить многие химические соединения в определенные фармакологические группы препаратов и позволяет надеяться, что синтез какого-либо нового соединения, близкого по структуре к препаратам данной группы, может привести к получению препарата с желаемой активностью.

Другим направлением работ в этой области являются попытки (^{5, 6, 17, 18}) установления связи между физико-химическими свойствами препаратов и их активностью. Наиболее успешными в этом отношении оказались исследования Ханша и его последователей (^{5, 6}), которыми показано наличие прямой зависимости между определенным для препаратов данного ряда набором физико-химических констант и активностью этих препаратов. Ханшу удалось объединить эти константы с помощью стандартного уравнения множественной корреляции и путем варьирования и подбора соответствующего для каждого конкретного ряда соединений количества (определенного набора) констант довести в некоторых случаях (⁷) коэффициент корреляции до 0,998.

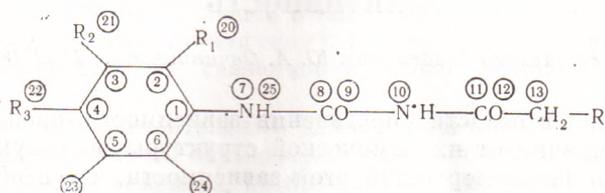
К недостаткам метода Ханша относится то, что: а) физико-химические свойства соединений строго не отражают специфичность структуры молекулы; б) некоторые константы практически необходимо определять непосредственно в опыте.

Наше исследование в области выявления закономерностей зависимости активности соединений от их химической структуры было начато с отыскания такой характеристики молекулы, которая специфично отображала бы ее химическую структуру и любые теоретически возможные изменения этой структуры, а также могла бы быть получена исключительно расчетным (теоретическим) путем.

Исходя из литературных данных (⁸⁻¹⁰), такой характеристикой мог быть какой-либо квантово-химический параметр молекулы. Мы избрали в качестве такового величину σ -зарядов на атомах молекулы. При этом полагали, что σ -заряды являются весьма специфичным свойством каждой теоретически возможной молекулы и достаточно полно отображают любые изменения именно химической структуры соединений. Кроме того, σ -заряды могут быть сравнительно легко и стандартно получены расчетным путем на широко доступных ЭВМ.

Для расчета σ -зарядов нами применен метод Дель-Ре ⁽¹¹⁾, который позволяет использовать табличные значения кулоновского и индуктивного параметров атомов и относительно прост в реализации ⁽¹²⁾.

Вторым этапом нашей работы было определение возможной зависимости между активностью и σ -зарядами атомов молекул случайно выбранной группы соединений, фармакологическая характеристика которых установлена и описана. Выбор пал на работу Пармер и соавторов ⁽¹³⁾, одним из аспектов которой было определение процента ингибции пировиноградной кислоты в присутствии никотинамида аденина динуклеотида в гомогенате мозга крыс под влиянием 24 соединений общей формулы *



Расчетное распределение σ -зарядов 24 соединений показало, что изменение σ -зарядов, которое может быть обусловлено изменениями структуры веществ, определяется, с округлением пятого знака, только у части атомов (а именно, у атомов с номерами 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25). Величины зарядов и значения заместителей представлены в табл. 1. Для всех соединений было вычислено наличие связи между их активностью и изменениями величины σ -зарядов на отдельных атомах. Коэффициент корреляции этой связи изменялся от 0,204 до 0,474, что согласуется с литературными данными ⁽¹⁴⁾.

Учитывая эти результаты, мы предположили, что более полная зависимость может быть обнаружена при оценке изменений зарядов не на одном каком-либо атоме молекулы, а на совокупности группы атомов, которые повторяются в каждой из молекул определенного ряда соединений и на которых происходит изменение σ -зарядов при изменении структуры молекулы. Для решения этой задачи было применено уравнение множественной линейной корреляции ⁽¹⁵⁾ общего вида

$$Y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n, \quad (1)$$

где Y — активность препаратов; a , b_1 , b_2 — коэффициенты уравнения; x_1 , x_2 , ..., x_n — значения зарядов на атомах. Это уравнение позволяет оперировать с весьма большим количеством переменных факторов.

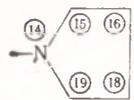
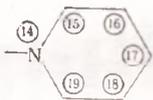
Результаты соответствующего расчета коэффициентов уравнения для соединений рассматриваемого примера из работы ⁽¹³⁾ приведены в уравнении (2):

$$Y = 10587,6 + 15097,4X_1 - 1341,8X_2 - 3397,2X_3 - 147,8X_4 - 16308,4X_5 + 68,7X_6 - 22052,5X_7 - 95585,1X_{11} + 860559,9X_{13} - 33374,2X_{14} - 54245,6X_{15} + 733,1X_{16} - 1813,9X_{17} - 505,5X_{20} - 944,1X_{21} - 110,1X_{22} + 223121,1X_{23} - 331617,7X_{24} - 44281,2X_{25}. \quad (2)$$

Коэффициент корреляции между экспериментальными и выравненными по приведенному уравнению значениями биологической активности равнялся 0,97, что показало наличие прямой, линейной зависимости между изменениями биологической активности и совокупностью изменяющихся σ -зарядов молекул рассматриваемого ряда соединений.

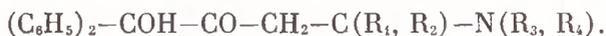
* Во всех структурных формулах в кружках приведены порядковые номера атомов (нумерация произвольная).

Значения радикалов, биологической активности молекул и изменяющиеся σ -заряды атомов

№ п.п.	R ₁	2	R ₃	R	Порядковые номера атомов с изменяющимися σ -зарядами																				U _э , %	U _в , %
					1	2	3	4	5	6	7	11	13	14	15	16	17	20	21	22	23	24	25			
1	H	H	H		0559	-0490	-0524	-0528	-0524	-0490	-4627	1092	-0062	-2023	-0278	-0678	000	0532	0529	0529	0529	0532	2080	45,4	45,0	
2	CH ₃	H	H		0531	-0056	-0531	-0531	-0525	-0492	-4634	1092	-0062	-2023	-0278	-0678	000	-1053	0526	0528	0529	0532	2079	36,3	46,2	
3	H	CH ₃	H		0556	-0517	-0091	-0556	-0527	-0490	-4628	1092	-0062	-2023	-0278	-0678	000	053	-1056	0526	0529	0532	2080	56,0	51,7	
4	H	H	CH ₃		0558	-0493	-0552	-0095	-0552	-0493	-4628	1092	-0062	-2023	-0278	-0678	000	0532	0526	-1056	0526	0532	2080	47,3	43,0	
5	H	CH ₃	CH ₃		0555	-0520	-0119	-0122	-0555	-0493	-4628	1092	-0062	-2023	-0278	-0678	000	053	-1058	-1058	0526	0532	2080	74,4	71,1	
6	OCH ₃	H	H		0641	1068	-0442	-0518	-0522	-0481	-4609	1092	-0062	-2023	-0278	-0678	000	-2595	0537	053	0529	0533	2081	39,2	39,3	
7	H	H	OCH ₃		0561	-048	-0442	1029	-0442	-0480	-4627	1092	-0062	-2023	-0278	-0678	000	0533	0537	-2599	0537	0533	2080	42,0	38,5	
8	Cl	H	H		0810	0688	-0274	-0498	-0518	-0464	-4572	1092	-0062	-2023	-0278	-0678	000	-1655	0553	0532	0530	0535	2085	49,2	55,9	
9	H	H	H		0559	-0490	-0524	-0528	-0524	-0490	-4627	1092	-0062	-2023	-0278	-0676	-0152	0532	0529	0529	0529	0532	2080	72,7	70,1	
10	CH ₃	H	H		0531	-0056	-0531	-0531	-0525	-0492	-4634	1092	-0062	-2023	-0278	-0677	-0154	-1053	0526	0528	0529	0532	2079	82,1	74,2	
11	H	CH ₃	H		0556	-0517	-0091	-0556	-0527	-0490	-4628	1092	-0062	-2023	-0279	-0679	-0175	053	-1056	0526	0529	0532	2080	82,9	88,8	
12	H	H	CH ₃		0558	-0493	-0552	-0095	-0552	-0493	-4628	1092	-0062	-2023	-0278	-0677	-0154	0532	0526	-1056	0526	0532	2080	45,3	47,8	
13	H	CH ₃	CH ₃		0555	-0520	-0119	-0122	-0555	-0493	-4628	1092	-0062	-2023	-0279	-0679	-0178	053	-1058	-1058	0526	0532	2080	65,6	65,7	
14	OCH ₃	H	H		0641	1068	-0442	-0518	-0522	-0481	-4609	1092	-0062	-2023	-0278	-0675	-0143	-2595	0537	053	0529	0533	2081	35,0	32,1	
15	H	H	OCH ₃		0561	-048	-0442	1029	-0442	-0480	-4627	1092	-0062	-2023	-0278	-0675	0143	0533	0537	-2599	0537	0533	2080	65,6	64,8	
16	Cl	H	H		0810	0688	-0274	-0498	-0518	-0464	-4572	1092	-0062	-2023	-0278	-0674	-0127	-1655	0553	0532	0530	0535	2085	80,0	79,3	
17	H	H	H		0559	-0490	-0524	-0528	-0524	-0490	-4627	1093	-0059	-1984	-0156	-0212	-2759	0532	0529	0529	0529	0532	2080	61,1	64,8	
18	CH ₃	H	H		0531	-0056	-0531	-0531	-0525	-0492	-4634	1093	-0059	-1984	-0156	-0212	-2759	-1053	0526	0528	0529	0532	2079	54,7	52,9	
19	H	CH ₃	H		0556	-0517	-0091	-0556	-0527	-0490	-4628	1093	-0059	-1984	-0156	-0212	-2759	053	-1056	0526	0529	0532	2080	76,5	74,1	
20	H	H	CH ₃		0558	-0493	-0552	-0095	-0552	-0493	-4628	1093	-0059	-1984	-0156	-0212	-2759	0532	0526	-1056	0526	0532	2080	62,6	65,4	
21	H	CH ₃	CH ₃		0555	-0520	-0119	-0122	-0555	-0493	-4628	1093	-0059	-1984	-0156	-0212	-2759	053	-1058	-1058	0526	0532	2080	71,3	72,3	
22	OCH ₃	H	H		0641	1068	-0442	-0518	-0522	-0481	-4609	1093	-0059	-1984	-0156	-0212	-2759	-2595	0537	053	0529	0533	2081	25,6	28,3	
23	H	H	OCH ₃		0561	-048	-0442	1029	-0442	-0480	-4627	1093	-0059	-1984	-0156	-0212	-2759	0533	0537	-2599	0537	0533	2080	31,2	31,2	
24	Cl	H	H		0810	0688	-0274	-0498	-0518	-0464	-4572	1093	-0059	-1984	-0156	-0212	-2759	-1655	0553	0532	0530	0535	2085	84,3	78,3	

Примечание. Все значения σ -зарядов даны без целой части и запятой, отделяющей целую часть от дробной, $U_{э}$ — экспериментальное значение биологической активности; $U_{в}$ — выравненное значение биологической активности.

С целью проверки связи аналогичный расчет был выполнен для соединений, приведенных в работе (¹⁶), общей формулы



В отношении этой группы соединений ($n=12$, $i=10$, где i — число атомов) была получена зависимость с коэффициентом корреляции между экспериментальными и выравненными значениями, равным 0,999.

Вызывало интерес сравнение расчетов по методу Ханша и по нашему методу определения зависимости между химической структурой и активностью соединений. Эту работу мы выполнили на примере соединений, приведенных в работе (¹⁷). Коэффициенты корреляции, полученные Ханшем и Липном, были 0,924 по отношению к эффектам адреналина и 0,911 — норадреналина. Расчеты, выполненные по нашему методу в отношении работы (¹⁷) для 13 соединений (№ 1, 2, 3, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 21, 23), в которых учитывались изменения σ -зарядов 12 повторяющихся в их молекулах атомов, показали, что коэффициенты корреляции равны 0,997 и 0,997 соответственно.

Приведенные данные позволяют надеяться, что в результате нашей работы выявлена важная закономерность в зависимости биологической активности соединений от их химической структуры, которая заключается в существовании прямой (линейной) связи (зависимости) между совокупностью σ -зарядов группы атомов, которые повторяются в каждой из молекул в рядах близких по строению соединений, и их биологической активностью.

Поступило
28 I 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. В. Анчиков, М. Л. Белецкий, Фармакол. и токсикол., г. 16, 1, 5 (1953)
² А. Альберт, Избирательная токсичность, М., 1971. ³ F. F. Blicke, *Ann. Rev. Biochem.*, v. 13, 549 (1944). ⁴ H. R. Ing, *Brit. Med. Bull.*, v. 4, 2, 91 (1946). ⁵ C. Hansch, *Farmaco Ann.*, v. 23, 4, 293 (1968). ⁶ M. Tute, *Adv. Drug Res.*, v. 6, 1 (1971).
⁷ C. Hansch, *Acc. Chem. Res.*, v. 2, 233 (1969). ⁸ P. R. Andrews, *J. Med. Chem.*, v. 15, 10, 1069 (1972). ⁹ Ш. Б. Голованов, А. К. Пискунов, Н. М. Сергеев, Элементарное введение в квантовую биохимию, М., 1969. ¹⁰ Б. Пюльман, А. Пюльман, Квантовая биохимия, М., 1965. ¹¹ G. Del Re, *J. Chem. Soc.*, 1958, 403. ¹² Ю. А. Кругляк, Г. Г. Дядюша и др., Методы расчета электронной структуры и спектров молекул, Киев, 1969. ¹³ S. Parmar, C. Dwivedi, B. Ali, *J. Pharm. Sci.*, v. 61, 9, 1366 (1972).
¹⁴ С. М. Yvonne, *J. Med. Chem.*, v. 13, 145 (1970). ¹⁵ Д. Сенегилов, Статистические методы в научных медицинских исследованиях, М., 1968. ¹⁶ С. Н. Голиков, С. Г. Кузнецов, В кн.: Фармакология нейротропных средств, Л., 1963. ¹⁷ C. Hansch, E. Lien, *Biochem. Pharmacol.*, v. 17, 709 (1968). ¹⁸ С. П. Моговилов, П. Е. Кожевников, Фармакол. и токсикол., т. 31, 2, 205 (1968).