

УДК 547.574.3:547.581.2:616.281

ЭЛЕМЕНТЫ ФАРМАКОФОРА ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 4-R-2-ХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ АНТИВИРУСНУЮ АКТИВНОСТЬ

© 2003 г. ¹Е.Я. Левитин, ²Ю.В.Лисняк

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

²Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова, Харьков

Проведено сравнительное исследование молекулярной и электронной структуры бензилиденгидразидов 4-R-2-хлорбензойной кислоты, проявляющих высокую анти-вирусную активность. Оценены структурные требования, предъявляемые рецептором к потенциальному антивирусному соединению.

Ранее нами был синтезирован ряд гидразонов замещенной о-хлорбензойной кислоты [1]. Все они были исследованы на проявление антивирусной активности [2]. Анализ связи между структурой синтезированных соединений и их активностью в отношении рабдовирусов показал, что для проявления антивирусной активности наряду с наличием нитрогруппы в остатке бензойной кислоты необходимо наличие метоксигруппы в о-положении бензилиденового фрагмента (соединение I). Перемещение метоксигруппы в *n*-положение (соединение II) значительно снижало антивирусную активность, а замена *n*-метоксигруппы на *n*-этоксигруппу (соединение III) приводило к дальнейшему снижению активности.

В данной работе проведено сравнительное исследование молекулярной и электронной структуры производных бензилиденгидразидов 4-R-2-хлорбензойной кислоты, различающихся положением метоксигруппы и проявляющих разную степень активности в отношении рабдовирусов. Цель исследования – выявить пространственные и электронные характеристики изучаемых молекул, обеспечивающие узнавание и связывание их рецептором, то есть описать потенциальные элементы фармакофора антивирусного соединения.

Расчеты проводились с помощью пакета программ для молекулярного моделирования “HyperChem” [3]. Конформационные расчеты проведены методом молекулярной механики [4-6] в силовом поле ММ⁺ [3,4]. При полной оптимизации геометрии молекул применялся метод Ньютона-Рафсона. Расчет электронной структуры соединений и молекулярного электростатического потенциала проведен с использованием квантовохимического полуэмпирического метода AM-1 [3,6].

Рассчитанные методом молекулярной механики наиболее стабильные конформации соединений I и II приведены на рисунке 1. Рассчитанная конформация соединения III (не приведена) сходна с конформацией соединения II: различие состоит лишь в наличии *para*-этоксигруппы (соединение III) вместо *para*-метокси (соединение II). Следует отметить, что структуры исследуемых молекул являются довольно жесткими. Одинарные связи, разделенные двойными связями, ввиду сопряжения имеют порядок связи, промежуточный между одинарной и двойной связью. Внутреннее вращение вокруг таких связей существенно затруднено. Как видно из рисунка 2, где показана суперпозиция молекул всех трех исследуемых соединений I-III по бензилиденовому

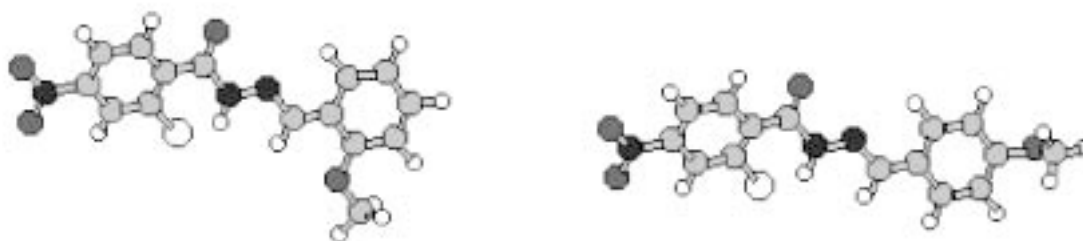


Рис. 1. Наиболее стабильные конформации соединений I (слева) и II (справа)

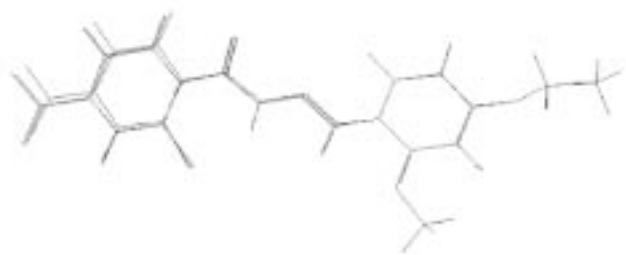


Рис. 2. Суперпозиция молекул соединений I, II и III

фрагменту, в результате перемещения метоксигруппы из *орто*- в *пара*-положение или замены ее на *пара*-этоксигруппу на фоне изменения формы молекулы в районе бензилиденового фрагмента не происходит каких-либо заметных изменений конформации молекулы в целом.

Антивирусные препараты, как известно, осуществляют свое действие посредством стереоспецифических взаимодействий с мишенью-рецептором [8]. В этом случае взаимодействие с рецептором может реализоваться посредством электростатических взаимодействий (с участием нитрогруппы), гидрофобных взаимодействий (с участием метильной группы) и путем образования межмолекулярной водородной связи (где акцептором Н-связи выступает эфирный кислород метоксигруппы). Эффективность связывания и узнавания будет определяться степенью соответствия характеристик пространственного и электронного строения этих функциональных групп препарата и участков связывания и узнавания на рецепторе. То есть активное соединение должно характеризоваться вполне определенным взаимным расположением этих функциональных групп в пространстве. В отсутствие данных о пространственной структуре рецептора и его участков связывания молекулы активного соединения мы попытались, основываясь на вышеизложенных предположениях, оценить структурные требования, предъявляемые рецептором к потенциальному антивирусному препарату. Гипотетическая модель потенциального фармакофора антивирусного соединения строилась в соответствии с идеологией подхода активного аналога [9,10] путем сравнения таких пространственных и электронных характеристик изучаемых молекул, как определенные межатомные расстояния в молекулах активного (I) и малоактивных соединений (II и III) и, соответственно, карты молекулярного электростатического потенциала этих соединений.

В качестве сравниваемых расстояний были выбраны расстояния от атома азота нитрогруппы до атома углерода метильной группы и до атома эфир-

ного кислорода. Оказалось, что в активном соединении (I) эти расстояния равны: $L_{N...C} = 11.8 \text{ \AA}$ и $L_{N...O} = 10.7 \text{ \AA}$, тогда как в соединениях II и III эти расстояния составляют, соответственно, $L_{N...C} = 14.8 \text{ \AA}$ и $16.2 \text{ \AA}$, а $L_{N...O} = 14.2 \text{ \AA}$ и $14.1 \text{ \AA}$. т.е. они заметно (на 3.0-5.5Å) превышают соответствующие межатомные расстояния в молекуле *о*-метоксифенильной производной, и значит, эти характеристики соединений II и III выходят за пределы предполагаемого фармакофора. Увеличение же этих расстояний при переходе от *орто*-метокси- к *пара*-метокси- и далее – к *пара*-этоксигруппе коррелирует со снижением активности соответствующих соединений по отношению к рабдовирусам, что может служить аргументом в пользу нашей гипотетической модели фармакофора.

Молекулярный электростатический потенциал (МЭП), определяющий энергию взаимодействия молекулы с единичным положительным

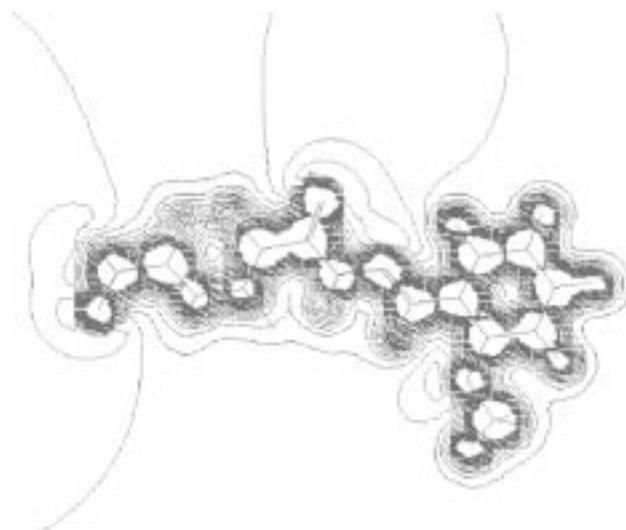


Рис. 3. Карта молекулярного электростатического потенциала соединения I

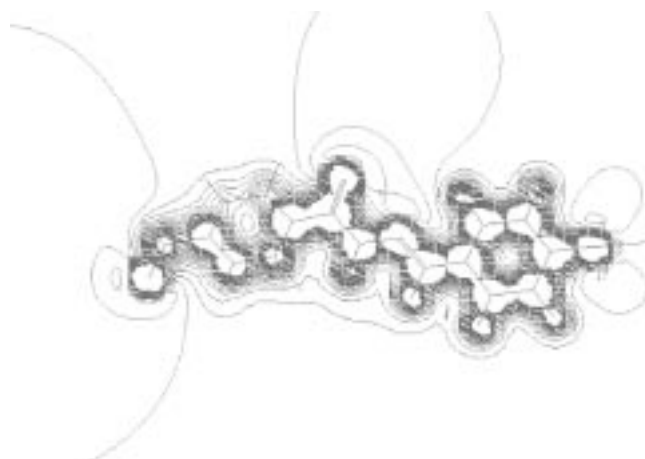


Рис. 4. Карта молекулярного электростатического потенциала соединения II

зарядом, является мощным инструментом анализа межмолекулярных взаимодействий, позволяя, в частности, идентифицировать участки связывания, определяемого комплементарностью электростатических взаимодействий, играющих наряду с формой молекулы важную роль в молекулярном узнавании [10, 11]. Как видно из рисунков 3 и 4, где приведены карты МЭП соединений I и II (сплошные линии окаймляют протоно-донорные группировки, а пунктирные линии – электроно-донорные группировки), картины МЭП активного и неактивного соединений различаются в области алкилоксибензилиденового фрагмента, оставаясь сходными в других областях молекул. Это может означать, что из выделенных нами трех потенциальных элементов фармакофора (нитро-группа, эфирный кислород и метильная группа) первый осуществляет неспецифическое связывание с соответствующим участком рецептора, тогда как остальные два обеспечивают узнавание и специфическое связывание лиганда рецептором.

ВЫВОДЫ

1. Исследованы характеристики пространственной и электронной структуры производных бензилиденгидразидов 4-R-2-хлорбензойной кислоты (соединения I-III), различающихся положением метоксигруппы и проявляющих разную степень активности в отношении рабдовирусов.

2. Путем сопоставления результатов тестирования антивирусной активности соединений I-III и результатов конформационных расчетов оценены структурные требования, предъявляемые рецептором к потенциальному антивирусному соединению.

3. Предложена гипотетическая модель фармакофора антивирусного соединения, предполагающая наличие высокополярной и гидрофобной функциональных групп (например, нитрогруппы и метильной группы), удаленных друг от друга на расстояние около $L_{N...C} = 11.8 \text{ \AA}$, а также наличие эфирного кислорода, расположенного в непосредственной близости от гидрофобной (метильной) группы и удаленного от нитрогруппы на расстояние около $L_{N...O} = 10.7 \text{ \AA}$.

4. Предложенная модель фармакофора может быть использована в качестве отправной точки в дальнейшем анализе взаимодействий “лекарство-рецептор” с привлечением детальных сведений о трехмерной структуре, как самого рецептора-мишени антивирусного соединения, так и его комплекса с лекарственным соединением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.с. 1367393 СССР, МКИ С07С 109/10, А 61К, 31/165. Бензилиденгидразиды 2-хлор-4-нитробензойной кислоты, проявляющие активность в отношении вируса везикулярного стоматита / А.Н.Гайдукевич, Е.Е.Микитенко, Е.Я.Левитин, А.Н.Яворская, А.Н.Евстропов (СССР) – № 4000047/31-04; заявлено 30.12.85; опубл. 15.09.87.
2. *Е.Я.Левитин*. Гідрозони заміщеної о-хлорбензойної кислоти – перспективні антивірусні сполуки // Вісник фармації. – 1997. – № 1 (15). – С. 32-35.
3. HyperChem, Release 6.01 for Windows, Molecular Modeling System.- HyperCube, Inc. – 2000.
4. *У. Н. Буркерт Эллингджер*. Молекулярная механика. – М.: Мир, 1986.- 364 с.
5. *В.Г.Дашевский*. Конформационный анализ макромолекул.- М.: Наука.- Главн. ред. физ.-мат. лит. 1987 ~Сер. Физика жизненных процессов.- 288 с.
6. *A.R. Leach* Molecular Modeling. Principles and Applications. – Addison Wesley Longman Ltd., 1996. – 490 p.
7. *А.Альберт*. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии.- В 2-х Т.- М.:Медицина. 1989. – 400 с. и 432 с.
8. *G.R.Marshall* Computer-Aided Drug Design / First European Seminar and Exhibition on Computer-Aided Molecular Design. -Oct.18-19. London.- 1984.- P. 3-21.
9. *L.M.Balbes, S.W.Mascarella, D.B.Boyd*. A Perspective of Modern Methods in Computer-Aided Drug Design // Review in Computational Chemistry / Eds. K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd, New York: Wiley-VCH, 1994.-Vol.. 5.- P. 337-379.
10. *G.A.Arteca, V.B.Jammal, P.G.Mezey et al*. Shape Group Studies of Molecular Similarity: Relative Shapes of Van der Waals and Electrostatic Potential Surfaces of Nicotinic Agonists // J. Mol. Graph.-1988.-vol.6, N 11.- P. 45-53.
11. *P.M.Dean, P.-L.Chau, M.T.Barakat*. Development of Quantitative Methods for Studying Electrostatic Complementarity in Molecular Recognition and Drug Design // J. Mol. Struct (Theochem). – 1992. –V.256. – P.75-89.