

Э.Т. Оганесян¹, В.М. Руковицина¹, В.Т. Абаев², Д.И. Поздняков¹
**ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ВЗАИМОСВЯЗИ
СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОНА,
СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛИ В ПОЛОЖЕНИИ С-3**

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Пятигорск
²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет
им. К.Л. Хетагурова», г. Владикавказ

Цель исследования: синтез и изучение взаимосвязи структура – активность (СА) производных хромона с использованием квантово-химических параметров (КХП).

Материал и методы. Квантово-химические параметры синтезированных соединений рассчитаны полуэмпирическим методом PM7 (программа WinMopac 2016; процессор IntelXeon ES-1620 3.5 Гц, 20 Гб оперативной памяти). Полученные результаты статистически обработаны.

Результаты и обсуждение. Логико-структурный подход (ЛСП) позволил сконструировать виртуальные структуры, которые по программе Way2Drug PASS Online были подвержены предварительному фармакологическому скринингу, что позволило отобрать ряд структур, которые далее были синтезированы и исследованы в соответствии с прогнозом.

Заключение. Выявлены закономерности СА между фармакологической активностью и КХП производных хромона.

Ключевые слова: 3-формилхромон, аналоги халкона, квантово-химические параметры.

E.T. Oganessian, V.M. Rukovitsina, V.T. Abaev, D.I. Pozdnyakov
**INVESTIGATION OF THE REGULARITIES
OF THE STRUCTURE-ACTIVITY RELATION IN A SERIES
OF CHROMONE DERIVATIVES CONTAINING SUBSTITUTES
IN THE C-3 POSITION**

The purpose of the study is the synthesis and study of the structure-activity relationship (SA) of chromone derivatives using quantum chemical parameters (QCP).

Material and methods. QCP of the synthesized compounds were calculated by the PM7 semi-empirical method (WinMopac 2016 program; Intel Xeon ES-1620 processor 3.5 Hz, 20 GB RAM). The results obtained were statistically processed.

Results and discussion. The use of the logical structural approach (LSA) made it possible to construct virtual structures that were subjected to preliminary pharmacological screening using the Way2Drug PASS Online program, which made it possible to select a number of structures that were further synthesized and studied in accordance with the prediction.

Conclusions. Regularities of SA between pharmacological activity and QCP of chromone derivatives were revealed.

Key words: 3-formylchromone, chalcone analogs, quantum chemical parameters.

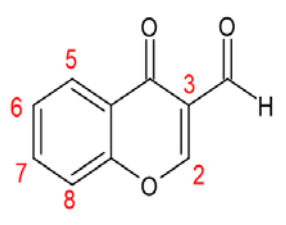
Изучение закономерностей взаимосвязи структура – активность (СА) является одной из главных направлений современной медицинской химии. При этом в качестве параметров могут использоваться как экспериментальные, так и теоретические данные. Использование экспериментальных данных всегда чревато появлением ошибок, что связано с выполнением таких процедур, как измерение массы и объема жидкостей, определение спектральных характеристик и т.п. В своей работе мы использовали квантово-химические параметры анализируемых структур, поскольку они объективно отражают свойства молекул, обусловленные взаимодействием ядер и электронов и передачей электронных эффектов.

В качестве исходной базовой структуры нами был использован хромон-3-альдегид, на основе которого получены представленные ниже производные, а также аналоги халкона [1] (табл. 1).

Дальнейшее изучение закономерностей СА касалось исследования антиоксидантной,

нейропротекторной, антиапоптотической и антиаллергической видов активности.

Таблица 1

Соединения, полученные на основе 3-формилхромона	
Общая формула	Заместители
	Производные формилхромона (соединения 1-11): 1) 3-формилхромон; 2) 7-OCH ₃ ; 3) 6-OAc; 4) 7-OAc; 5) 6-F; 6) 6-Cl; 7) 6-I; 8) 2-Ph-N-CH ₃ 9) оксим 3-формилхромона; 10) оксим 6-F; 11) оксим 6-Cl.
	Аналоги халкона (соединения 12-18): 12) Незамещенный аналог; 13) 3',4'-ди-CH ₃ ; 14) 2'-OH, 5'-CH ₃ ; 15) 2'-OH, 5'-F; 16) 2'-OH, 3'-I, 5'-CH ₃ ; 17) 2'-OH, 4'-OCH ₃ ; 18) 4'-OH, 3',5'-дитретбутил-6-метокси

Материал и методы

Для изучения влияния вещества на рецептор [2] нами использован молекулярный докинг, который позволил определить энергию взаимодействия вещество – рецептор, и на этой основе делать вывод о проявляемой активности.

При изучении закономерностей СА были использованы такие параметры, как Маллиkenовские заряды (а.е.), связевые числа (N_μ), теоретическая валентность (V_μ), индекс ненасыщенности (IUA), электронная плотность и индекс свободной валентности (F_μ) [2,3,5].

Для выявления функциональных зависимостей между различными видами активностей анализируемых веществ и найденными для них параметрами мы учитывали, что соединения 1-4,12,13,14,17 и 18 отличаются от веществ 5,6,7,10,11,15 и 16 – отсутствием в их структуре атомов галогенов (F, Cl и I).

При определении зависимостей СА синтезированных соединений нами была использована интерпретация коэффициентов корреляции по Спирмену [4].

Квантово-химические параметры синтезированных соединений рассчитаны полуэмпирическим методом PM7 (программа WinMopac 2016; процессор IntelXeon ES- 1620 3.5 Гц, 20 Гб оперативной памяти).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли, применяя прикладные программные пакеты MS Excel 2013 и STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) для ОС Windows. Полученные данные выражали в виде M (средне значение) $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего). Статистически значимые отличия между группами оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с постобработкой Ньюмена–Кейлса при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее проведенные исследования фармакологической активности изучаемых веществ показали, что все соединения обладают антиаллергической активностью. Немаловажно, что соединения 8-18 по степени выраженности фармакологического эффекта были сопоставимы с референтным препаратом – дексаметазоном. В результате исследования антиоксидантной активности было установлено, что в ряду изучаемых соединений на каталитическую активность СОД оказали наибольшее влияние соединения 3,4,8,9,14,17 и 18. В результате оценки влияния исследуемых соединений на активность митохондриального комплекса III было установлено, что на фоне соединений 2-4 и 10-18 повышалась активность митохондриального комплекса III [6].

При качественном анализе влияния заместителей на соответствующий вид активности нами выявлены следующие закономерности:

1. Электронодонорные заместители в аннелированном бензольном кольце (соединения 2, 3, 4) способствуют повышению фармакологической активности по сравнению с незамещенным 3-формилхромоном.

2. Галогены – F, Cl и I в положении 6 подавляют антиоксидантную, нейропротекторную и антиаллергическую активности.

3. В структурных аналогах халкона (соединения 12-18) наблюдаются такие же закономерности, что и в случае структур 2, 3 и 4.

4. У соединения №15 нейропротекторная активность ниже, чем у аналога №14, и очень высокая по сравнению с соединением 5.

5. Энергия докинга у соединений №№ 14, 15, 17 близка к соединению №18, это свидетельствует о том, что электронодонорные заместители OH и OCH₃ в ароматическом ядре «А» способствуют повышению фармакологической активности.

6. Соединение № 18 в отличие от остальных аналогов халкона в ацетофеноновом фрагменте (кольцо «А») содержит пространственно затрудненную фенольную гидроксигруппу, и по своей антиоксидантной активности близко к дибунолу [7], а также к 4-гидрокси-3,5-дитрет-бутилкоричной кислоте, которая ранее была синтезирована нами и показала очень высокую антиоксидантную активность [8].

7. Вещество № 18 характеризуется антиоксидантной, нейропротекторной и антиаллергической активностью, превосходящей препараты сравнения – этилметилгидроксипиридинасукцинат, L-карнитин и дексаметазон, соответственно [6].

Для изучения функциональных зависимостей между конкретным параметром молекулы и ее активностью мы использовали значения энергий докинга (табл. 2) с такими субстратами, как каспаза-3 (антиапоптотическая активность), а также убихинол цитохром-с редуктаза (нейропротекторная активность).

Поскольку экспериментально нами установлено, что наличие галогенов подавляет антиоксидантную, нейропротекторную и антиаллергическую активности (табл. 2), мы сочли целесообразным одновременно выявить корреляционные зависимости перечисленных видов активности от тех же квантово-химических параметров в соединениях, не содержащих галогены.

Значения энергий докинга и показатели активности соединений in vivo [9-10]

Соединения	Субстраты			
	Каспаза 3		Убихинол цитохром-с редуктаза	
	Докинг, ккал/моль	Антиапоптотическая активность, %	Докинг, ккал/моль	Нейропротекторная активность, %
1	-74,171	-59,4	-80,521	17,073
2	-80,335	-25,9	-95,912	42,276
3	-95,505	-24,5	-108,53	64,228
4	-91,335	-46,9	-104,75	61,789
5	-82,6948	-35,7	-88,7626	0,813
6	-81,6713	17,5	-86,6322	15,447
7	-80,4393	8,4	-85,6042	-0,813
8	-83,1639	17,5	-112,573	-9,756
9	-77,2	-48,3	-88,584	8,943
10	-79,6621	16,8	-97,8947	26,016
11	-78,5786	2,1	-97,1823	31,707
12	-91,606	8,4	-105,934	43,902
13	-91,277	-32,9	-108,06	67,480
14	-100,99	-31,5	-115,11	53,659
15	-102,182	-30,8	-116,738	41,463
16	-85,1901	-41,3	-113,727	46,341
17	-101,8	-30,8	-117,39	60,163
18	-112,28	-46,2	-142,12	85,366

Антиаллергическая активность соединений, не содержащих галогены, существенно выше, чем у галогенсодержащих веществ (табл. 3). При этом, анализ корреляционных зависимостей показал, что коэффициент корреляции достигает максимального значения $r = 0,8461$ при использовании в расчетах параметра F_{μ} .

У соединений, не содержащих галогены, наблюдается существенное повышение значений r , что отражено в табл. 3.

Таблица 3
Коэффициенты корреляции антиаллергической активности производных 3-формилхромона

Соединения			
с галогенами		без галогенов	
параметр	r	параметр	r
а.е.	0,607	а.е.	0,8080
N_{μ}	0,7508	N_{μ}	0,7631
V_{μ}	0,7565	V_{μ}	0,7640
IUA	0,7071	IUA	0,7573
Эл.пл.	0,7407	Эл.пл.	0,7882
F_{μ}	0,7543	F_{μ}	0,8461

Таким образом, наиболее высокий уровень антиаллергической активности наблюдается для производных хромона, не содержащих галогены, а при использовании в корреляционных уравнениях параметров а.е. и F_{μ} , отмечается сильная зависимость изменения активности от изменения величины параметра.

При изучении взаимосвязи структура – антиоксидантная активность наиболее достоверные результаты достигаются для производных хромона, не содержащих галогены, когда в корреляционных уравнениях используются параметры IUA и F_{μ} (табл. 4).

Изучение функциональных зависимостей между нейропротекторной активностью и квантово-химическими параметрами выявило существенную разницу в значениях r соединений, не содержащих галогены.

В табл. 5 для сравнения представлены значения коэффициентов корреляции для обеих групп соединений. Из данных табл. 5 следует, что коэффициенты корреляций для соединений, не содержащих галогены, значительно выше, чем для галогенсодержащих производных.

Таблица 4
Коэффициенты корреляции антиоксидантной активности производных 3-формилхромона

Соединения			
с галогенами		без галогенов	
параметр	r	параметр	r
а.е.	0,47816	а.е.	0,66796
N_{μ}	0,7021	N_{μ}	0,6848
V_{μ}	0,7035	V_{μ}	0,6882
IUA	0,5501	IUA	0,7603
Эл.пл.	0,6656	Эл.пл.	0,7395
F_{μ}	0,7381	F_{μ}	0,8193

Таблица 5
Коэффициенты корреляции нейропротекторной активности производных 3-формилхромона

Соединения			
с галогенами		без галогенов	
параметр	r	параметр	r
а.е.	0,3737	а.е.	0,7877
N_{μ}	0,74010	N_{μ}	0,78655
V_{μ}	0,73927	V_{μ}	0,78952
IUA	0,51634	IUA	0,84437
Эл.пл.	0,77884	Эл.пл.	0,86929
F_{μ}	0,76814	F_{μ}	0,93701

Сравнивая между собой коэффициенты корреляции (r), можно сделать вывод о том, что наибольшее значение $r = 0,93701$ наблюдается при использовании суммы F_{μ} . Несколько ниже значения $r = 0,86929$ в случае использования при расчетах электронной плотности, 0,84437 – индекса ненасыщенности, 0,78952 – теоретической валентности, 0,7877 – а.е. и 0,78655 – связевых чисел.

Выводы

Синтезированы 3-замещенные производные хромона, в том числе 6 новых аналогов халкона [1].

Полученные соединения обладают антиоксидантным, апоптоз-регулирующим, нейропротекторным и антиаллергическим действием.

Для выявления закономерностей взаимосвязи СА мы сочли необходимым применить объективные квантово-химические параметры. Это позволило установить, что наиболее высокие значения коэффициентов корреляции анти-

аллергической активности наблюдаются при использовании в расчетах индекса свободной валентности ($F_{\text{св}}$) и Малликеновских зарядов (а.е.), антиоксидантной активности – при использовании индекса свободной валентности ($F_{\text{св}}$) и индекса ненасыщенности (IUA), нейропротекторной активности – при использовании электронной плотности и индекса свободной валентности ($F_{\text{св}}$).

Сведения об авторах статьи:

Оганесян Эдуард Тоникович – д.фарм.н., профессор, завкафедрой органической химии ФГБОУ ВО Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолГМУ Минздрава России. Адрес: 357501, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: edwardov@mail.ru.

Руковицина Виктория Михайловна – преподаватель кафедры органической химии ФГБОУ ВО Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолГМУ Минздрава России. Адрес: 357501, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: rukovitsina.vika@mail.ru.

Абаев Владимир Таймуразович – д.х.н., завкафедрой органической химии ФГБОУ ВО СОГУ им. К.Л. Хетагурова. Адрес: 362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46. E-mail: hampazero@mail.ru.

Поздняков Дмитрий Игоревич – к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолГМУ Минздрава России. Адрес: 357501, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rukovitsina, V.M. Synthesis and study of the effect of 3-substituted chromone derivatives on changes in the activity of mitochondrial complex III under experimental cerebral ischemia/ V.M. Rukovitsina, E.T. Oganessian, D.I. Pozdnyakov// Journal of Research in Pharmacy. – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 408-420.
2. Бородин, Ю.В. Предсказание активности пролекарств с помощью компьютерной системы PASS / Ю.В. Бородин, Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков //Химико-фармацевтический журнал. – 1996.–Т. 30, № 12. – С. 39-42.
3. Краснов К.С. Молекулы и химическая связь / К.С. Краснов – М.: Высш. шк., 1977. – 280 с.
4. Akoglu, H. User's guide to correlation coefficients. / H. Akoglu // Turkish Journal of Emergency Medicine. – 2018. – Vol. 18, № 3.– P. 91-93.
5. Минкин В.И. Теория строения молекул / В.И. Минкин, Б.Я. Симкин, Р.М. Миняев. – Ростов-н/Д: Феникс. – 1997. – 560 с.
6. Оганесян Э.Т. Химико-фармакологические свойства производных 3-формилхромона / Э.Т. Оганесян, В.М. Руковицина, Д.И. Поздняков. – Казань: Общество с ограниченной ответственностью «Бук», 2022. – 160 с.
7. Агаджанян, В.С. Целенаправленный поиск соединения-лидера в ряду производных коричной кислоты, обладающих антирадикальной активностью / В.С. Агаджанян, Э.Т. Оганесян, В.Т. Абаев // Хим.-фармац. журн. – 2010. – Т. 44, № 7. – С. 21-26. <http://www.chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/196#:~:text=https%3A/doi.org/10.30906/0023%2D1134%2D2010%2D44%2D7%2D21%2D26>
8. Производные 3-формилхромона как модуляторы активности митохондриального комплекса III / В. М. Руковицина [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2020. – № 4. – С. 114-121.
9. Анти-апоптотическое действие производных 3-формилхромона в условиях экспериментальной ишемии головного мозга / А. В. Воронков [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 7. – С. 6-10.
10. In silico и in vivo исследование влияния производных хромон-3-альдегида на активность и продукцию цитохром с-оксидазы с целью коррекции ишемических состояний / В.М. Руковицина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 99-102.

REFERENCES

1. Rukovitsina V.M., Oganessian E.T., Pozdnyakov D.I. Synthesis and study of the effect of 3-substituted chromone derivatives on changes in the activity of mitochondrial complex III under experimental cerebral ischemia. Journal of Research in Pharmacy. 2022; 23(6):408-420. (in Engl)
2. Borodina Yu.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Predskazanie aktivnosti prolekarstv s pomoshch'yu komp'yuternoi sistemy PASS (Predicting the activity of prodrugs using the PASS computer system). Pharmaceutical Chemistry Journal.1996;30(12):39-42. (in Russ.)
3. Krasnov, K.S. Molekuly i khimicheskaya svyaz' (Molecules and chemical bonding). M.: Vyssh. shk., 1977:280. (in Russ.)
4. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. Turkish Journal of Emergency Medicine. 2018;18(3):91-93. (in Engl)
5. Minkin, V.I., Simkin B.Ya., Minyaev R.M. Teoriya stroeniya molekul (Theory of the structure of molecules). Rostov-na-Donu: Feniks, 1997: 560. (in Russ.)
6. Oganessian, E. T., Rukavitsyna V. M., Pozdnyakov D. I. Himiko-farmakologicheskie svoystva proizvodnyh 3-formilhromona (Chemical and pharmacological properties of derivatives of 3-formylchromone). Kazan: Limited Liability Company «Buk», 2022:160.
7. Agadzhanian, V.S., Oganessian E.T., Abaev V.T. Targeted search for lead compound in series of cinnamic acid derivatives possessing antiradical activity. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2010;44(7):21-26. <http://www.chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/196#:~:text=https%3A/doi.org/10.30906/0023%2D1134%2D2010%2D44%2D7%2D21%2D26> (in Russ.)
8. Rukavitsyna V.M., Pozdnyakov D.I., Chiriapkin A.S., Oganessian E.T. 3-formylchromone derivatives as modulators of mitochondrial complex III activity. Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2020;4:114-121. (in Russ.)
9. Voronkov A.V. [et al.] Antiapoptotic effect of 3-formylchromone derivatives in conditions of experimental cerebral ischemia. Experimental and clinical pharmacology. 2021;84(7):6-10. (in Russ.)
10. Rukovitsina V.M., Oganessian E.T., Glushko A.A., Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Chiriapkin A.S., Olokhova E.A. In silico and in vivo study of the influence of derivatives chromone-3-aldehyde on the activity and produce cytochrome c oxidase. Journal of new medical technologies. 2019;26(3): 99-102. (in Russ.)