

ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

DOI: 10.15593/2224-9400/2019.1.2

УДК 615.1-519.6

Е.В. Баньковская, И.В. Тонкоева

Пермский национальный исследовательский
политехнический университет, Пермь, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ ЗАВИСИМОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ ОТ ЛИПОФИЛЬНЫХ КОНСТАНТ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ

Приведены результаты исследования зависимости степени снижения артериального давления (АД) синтезированных соединений от липофильных констант заместителей с целью установления возможности направленного синтеза активных соединений. Исследование включало в себя определение гипотензивной активности 7 гидрохлоридов 2-(2'-метилфенокси)-N-алкилэтанаминнов при внутривенном введении. Вещества вводили в дозе 5 мг/кг. Обнаружено, что при удлинении алкильного заместителя при атоме азота в аминогруппе происходит усиление гипотензивной активности веществ. Было высказано предположение, что степень снижения АД зависит от липофильности заместителей. В качестве количественной меры степени понижения АД использовали значения $\lg 1/L$, где L – разность между 1 и степенью понижения АД в условных единицах – относительный показатель пониженного давления как результат гипотензивной активности изучаемых соединений. В результате исследования корреляционной зависимости значений $\lg 1/L$ от липофильных констант (π) заместителей при атоме азота было предложено корреляционное уравнение. Оценка значимости уравнения регрессии осуществлялась с помощью критерия Фишера (F-критерий). Экспериментальные точки удовлетворительно ложатся на линию регрессии.

Ключевые слова: гипотензивная активность, снижение артериального давления, липофильные константы заместителей, биологическая активность, корреляционное уравнение, структурный аналог.

E.V. Bankovskaya, I.V. Tonkoeva

Perm National Research Polytechnic University,
Perm, Russian Federation

RESEARCH OF CORRELATION DEPENDENCE OF HYPOTENSIVE ACTIVITY OF SUBSTANCES ON LIPOPHILIC CONSTANTS OF SUBSTITUENTS

Results of a research of dependence of degree of a lowering of arterial pressure of the synthesized substances on lipophilic constants of substituents for the purpose of establishment of a possibility of the directed synthesis of active compounds are given. The research included determination of hypotensive activity of 7 synthesized hydrochloride 2-(2'-methylphenoxy)-N-alkylethanamines at intravenous administration. Substances were entered at a dose of 5 mg/kg. Was found that by changing alkyl substituent length at the nitrogen atom in the amino group, the hypotensive activity of the substances is enhanced. It was suggested that the degree of reduction in blood pressure depends on the lipophilicity of the substituents. As a quantitative measure of the degree of blood pressure reduction, $\lg 1/L$ values were used, where L is the difference between 1 and the degree of blood pressure reduction in arbitrary units – a relative indicator of reduced pressure as a result of the hypotensive activity of the studied compounds. As a result of a research of correlation dependence of $\lg 1/L$ values on lipophilic constants (π) of substituents at the nitrogen atom a correlation equation was proposed. Experimental points well lay down to the line of regression. Assessment of the importance of the equation of regression it was carried out by means of Fischer's criterion (F -criterion). Experimental points well lay down to the line of regression.

Keywords: *hypotensive activity, lowering of arterial pressure, lipophilic substituent constants, the biological activity, correlation equation, a structural analog.*

Одним из приоритетных направлений в области современной фармацевтической химии является синтез соединений и исследование зависимости между структурой, физико-химическими свойствами веществ и их биологической активностью. Познание этих вопросов даст возможность целенаправленного синтеза биологически активных веществ [1], а также дает возможность уменьшения количества тестируемых животных [2, 3].

Производные арилоксипропаноламинов нашли применение в медицине в качестве средств для лечения гипертонической болезни (пропранолол, метопролол, атенолол), блокирующих β -адренорецепторы. Вещества, близкие по строению, проявляют гипотензивную и местно-анестезирующую [4, 5] и другие виды активности [6]. Ранее была исследована острая токсичность производных арилоксиалкиламинов [7].

С целью изучения влияния веществ на уровень артериального давления был синтезирован ряд гидрохлоридов 2-(2'-метилфенокси)-N-

алкилэтанаминов. Общая структурная формула соединений представлена на рис. 1.

Гипотензивную активность 7 синтезированных веществ исследовали на наркотизированных животных [8]. Вещества вводили в дозе 5 мг/кг растворенными в 3 мл изотонического раствора натрия хлорида в бедренную вену в течение 2 мин. Артериальное давление (АД) измеряли в сонной артерии прямым способом с помощью ртутного манометра, фиксируя уровень давления на ленте кимографа через определенные промежутки времени.

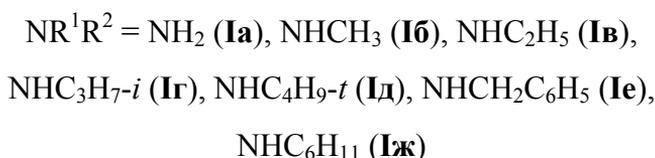
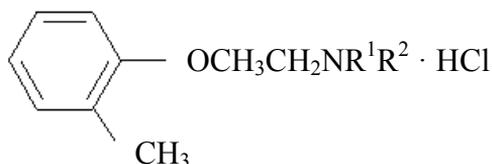


Рис. 1. Общая структурная формула соединений

Результаты определения гипотензивной активности соединений приведены в табл. 1. В основу оценки действия веществ были положены следующие наиболее важные для определения гипотензивной активности критерии: степень снижения АД и продолжительность эффекта. Соединения, снижающие АД менее чем на 15 %, считались неактивными.

Таблица 1

Гипотензивная активность
гидрохлоридов 2-(2'-метилфенокси)-N-алкилэтанаминов

Соединение		Степень снижения АД, %	Продолжительность эффекта, мин
Шифр	NR ¹ R ²		
Ia	NH ₂	н/а	-
Iб	NHCH ₃	н/а	-
Iв	NHC ₂ H ₅	н/а	-
Iг	NHC ₃ H ₇ -i	18,8	150
Iд	NHC ₄ H ₉ -t	17,3	60
Iе	NHCH ₂ C ₆ H ₅	18,9	60
Iж	NHC ₆ H ₁₁	32,2*	540
Пропранолол		47,2*	60

**p* < 0,05 по сравнению с исходным АД.

Как видно из табл. 1, природа заместителя при атоме азота существенно влияет на степень снижения АД исследуемых соединений. При удлинении алкильного заместителя происходит усиление гипотензивной активности веществ (рис. 2).

Учитывая близкие электронные характеристики, проявляемые заместителями при атоме азота, и существенное различие соединений в активности, можно полагать, что причиной различия является липофильность заместителей. С целью проверки данного предположения была исследована корреляционная зависимость значений степени снижения АД от липофильных констант (π) заместителей при атоме азота, значения которых взяты из справочника [9].

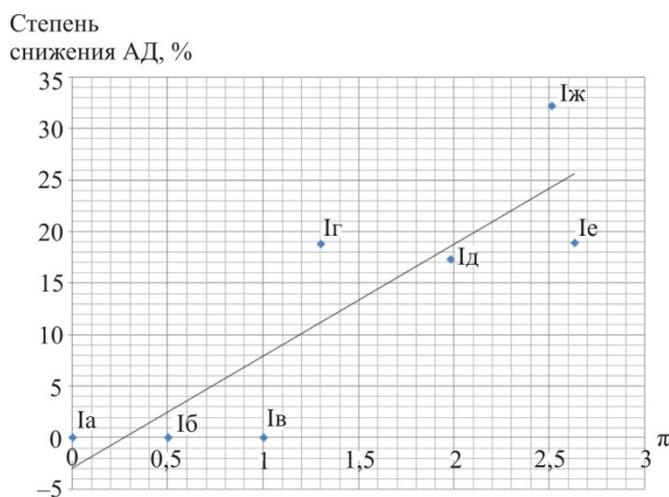


Рис. 2. Зависимость степени снижения АД от липофильных констант заместителей при атоме азота

В качестве количественной меры степени понижения АД целесообразно использовать значения $\lg 1/L$, где L – разность между 1 и степенью понижения АД в условных единицах – относительный показатель пониженного давления как результат гипотензивной активности изучаемых соединений (табл. 2).

Было получено корреляционное уравнение, подтверждающее зависимость значений $\lg 1/L$ от констант (π) заместителей при атоме азота, для семи гидрохлоридов 2-(2'-метилфенокси)-N-алкилэтанаминов ($n = 7$) [10]. Уравнение регрессии имеет вид

$$\lg 1/L = 0,0549 \cdot \pi - 0,016. \quad (1)$$

Средняя квадратическая ошибка составляет $s = 0,031$.

Липофильные константы заместителей
и количественные меры степени снижения АД
гидрохлоридов 2-(2'-метилфенокси)-N-алкилетанаминов

Соединение		π	Степень снижения АД, %	L^*	$\lg 1/L$
Шифр	NR^1R^2				
Ia	NH_2	0	0	1	0
Iб	$NHCH_3$	0,5	0	1	0
Iв	NHC_2H_5	1	0	1	0
Iг	NHC_3H_7-i	1,3	18,8	0,812	0,0904
Iд	NHC_4H_9-t	1,98	17,3	0,827	0,0825
Iе	$NHCH_2C_6H_5$	2,63	18,9	0,811	0,0910
Iж	NHC_6H_{11}	2,51	32,2	0,678	0,1688

L^* – относительный показатель пониженного давления, рассчитываемый по формуле $L = 1 - АД\%$.

Данное уравнение показывает, что с увеличением значения липофильной константы (π) заместителей при атоме азота увеличивается гипотензивная активность соединения.

Уравнение регрессии дополняется показателем тесноты связи между изучаемыми величинами. При использовании линейной регрессии таким показателем является линейный коэффициент корреляции r [10],

$$r = 0,85.$$

Полученный коэффициент корреляции r близок к 1, что указывает на достаточно тесную связь в линейной форме между π и $\lg 1/L$.

Для оценки качества подбора линейного уравнения регрессии находят коэффициент детерминации $R^2 = 0,67$ ($0 \leq R^2 \leq 1$), который характеризует долю вариации $\lg 1/L$, объясненную с помощью уравнения регрессии [11].

Таким образом, 67 % вариаций $\lg 1/L$ объясняется уравнением регрессии.

Оценка значимости уравнения регрессии (т.е. качество оценивания) осуществляется с помощью критерия Фишера (F -критерий) [12]:

$$F = R^2(n - 2)/(1 - R^2) = 18.$$

Величина F имеет распределение Фишера с $\nu_1 = 1$, $\nu_2 = n - 2$ степенями свободы.

По таблице распределения Фишера с $\nu_1 = 1$, $\nu_2 = 5$ и уровнем значимости $\alpha = 0,05$ находим критическое значение критерия $F_{кр} = 6,61$.

Поскольку $F = 18 > F_{кр} = 6,61$, то полученное уравнение регрессии значимо, т.е. зависимость значений $\lg 1/L$ от констант (π) заместителей при атоме азота существует и ее можно выразить через уравнение линейной регрессии (1).

Экспериментальные точки удовлетворительно ложатся на линию регрессии (рис. 3).

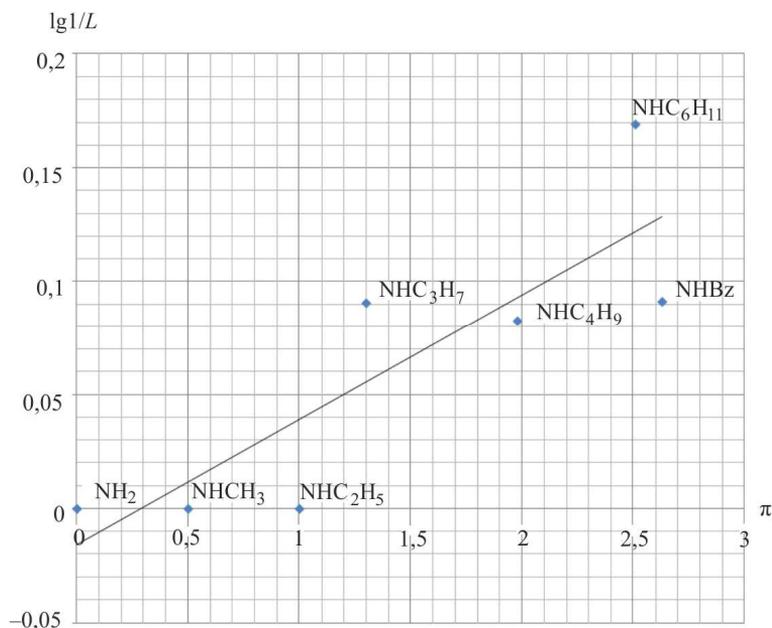


Рис. 3. Зависимость количественной меры степени понижения АД от липофильных констант заместителей при атоме азота

Таким образом, степень снижения АД как один из критериев проявления гипотензивной активности производных 2-(2'-метилфенокси)-N-алкилэтанаминов в большой степени связан с наличием липофильных заместителей при атоме азота аминогруппы. Можно предположить, что при увеличении количества заместителей при атоме азота будет происходить увеличение активности третичных аминов.

Список литературы

1. Григорьев В.Ю. Количественные модели «структура–свойство» органических соединений: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. – Черногловка, 2013. – 46 с.
2. Концепция молекулярного подобия и ее использование для прогнозирования свойств химических соединений / М.И. Скворцова, И.В. Станкевич, В.А. Палюлин [и др.] // Успехи химии. – 2006. – Т. 75, № 11. – С. 1074–1093.

3. Оценка острой внутривенной токсичности органических соединений по отношению к мышам на основе межвидовых корреляций, параметров липофильности и физико-химических дескрипторов / А.Н. Раздольский, Я.В. Липлавский, О.Е. Раевская [и др.] // Человек и лекарство: материалы XVIII Рос. нац. конгр. – М., 2011. – С. 629.

4. Пат. 2303026 РФ, МПК C07C217/18. N-(2-метилфеноксиэтил)-N-циклогексиламина гидрохлорид, обладающий гипотензивной активностью / Панцуркин В.И., Сыропятов Б.Я., Семеновых Е.В. – Опубл. 20.07.2007.

5. Семеновых Е.В., Сыропятов Б.Я., Панцуркин В.И. Местноанестезирующая активность производных этанаминов // Фармация. – 2006. – № 6. – С. 38–39.

6. Колла В.Э., Сыропятов Б.Я. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных. – М.: Медицина, 1998. – 263 с.

7. Баньковская Е.В., Тонкоева И.В. Исследование корреляционной зависимости острой токсичности веществ от липофильных констант заместителей // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Химическая технология и биотехнология. – 2018. – № 3. – С. 16–23.

8. Методические указания по изучению гипотензивной активности фармакологических веществ / В.И. Петров, О.С. Медведев, М.Ю. Соломин, А.Н. Мурашев // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 220–223.

9. Hansch C., Leo A., Hoekman D. Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. – Washington: ACS, 1995. – 347 p.

10. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика: учеб. пособие. – 12-е изд., перераб. – М.: Юрайт, 2010. – 479 с.

11. Гмурман В.Е. Руководство к решению задач по теории вероятностей и математической статистике: учеб. пособие. – 11-е изд., перераб. – М.: Юрайт, 2010. – 404 с.

12. Новиков А.И. Эконометрика: учеб. пособие. – М.: ИНФРА-М, 2003. – 106 с.

References

1. Grigor'ev V.Iu. Kolichestvennye modeli «struktura-svoistvo» organicheskikh soedinenii [Quantitative structure – property models of organic compounds]. Abstract of Doctor's degree dissertation. Chernogolovka, 2013, 46 p.

2. Skvortsova M.I., Stankevich I.V., Paliulin V.A. et al. Kontseptsiiia molekulyarnogo podobiiia i ee ispol'zovanie dlia prognozirovaniia svoictv ximicheskix soedinenii [The concept of molecular similarity and her use for forecasting of properties of chemical connections]. *Uspehi himii*, 2006, vol. 75, no. 11, pp. 1074-1093.

3. Razdol'skii A.N., Liplavskii Ya.V., Raevskaia O.E. et al. Otsenka ostroi vnutrivvennoi toksichnosti organicheskikh soedinenii po otnosheniiu k mysham na osnove

mezhdvidovykh korrelyatsii, parametrov lipofil'nosti i fiziko-khimicheskikh deskriptorov [Assessment of acute intravenous toxicity of organic compounds with respect to mice based on interspecific correlations, lipophilicity parameters and physicochemical descriptors]. *Chelovek i lekarstvo. Materialy XVIII Rossiiskogo natsional'nogo kongressa*. Moscow, 2011, pp. 629.

4. Pantsurkin V.I., Syropyatov B.Ia., Semenovych E.V. N-(2-metilfenoksietil)-N-tsiklogeksilamina gidrokhlid, obladaiuschii gipotenzivnoi aktivnost'iu [N-(2-methylphenoxyethyl)-N-cyclohexylamine hydrochloride, which has antihypertensive activity]. Patent Rossiiskaia Federatsiia no. 2303026 (2007).

5. Semenovych E.V., Syropiatov B. Ia., Pantsurkin V.I. Mestnoanesteziroiuushaia aktivnost' proizvodnykh etanaminov [Local anesthesia activity of etanamin derivatives]. *Farmatsiia*, 2006, no. 6, pp. 38-39.

6. Kolla V.E., Syropyatov B.Ya. Dozy lekarstvennykh sredstv i khimicheskikh soedinenii dlia laboratornykh zhivotnykh [Doses of drugs and chemical for laboratory animals]. Moscow, Meditsina, 1998, 263 p.

7. Bankovskaya E.V., Tonkoeva I.V. Issledovanie korrelyatsionnoi zavisimosti ostroi toksichnosti veshchestv ot lipofilnykh konstant zamestitelei [The study of correlations of acute toxicity of substances from lipophilic constants of the substituents]. *PNRPU Chemical technology and biotechnology Bulletin*, 2018, no. 3, pp. 16-23.

8. Petrov V.I., Medvedev O.S., Solomin M.Iu., Murashev A.N. Metodicheskie ukazaniia po izucheniiu gipotenzivnoi aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv [Methodical instructions on studying of hypotensive activity of pharmacological substances]. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow, 2000, pp. 220-223.

9. Hansch C., Leo A., Hoekman D. Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Wash.: ACS, 1995, 347 p.

10. Gmurman V.E. Teoriia veroiatnostei i matematicheskaiia statistika [Probability theory and mathematical statistics]. Moscow, Iurait, 2010, 479 p.

11. Gmurman V.E. Rukovodstvo k resheniiu zadach po teorii veroiatnostei i matematicheskoi statistike [The management to the solution of tasks in probability theory and mathematical statistics]. Moscow, Iurait, 2010, 404 p.

12. Novikov A.I. Ekonometrika [Econometrics]. Moscow, INFRA-M, 2003, 106 p.

Получено 06.02.2019

Об авторах

Баньковская Екатерина Владимировна (Пермь, Россия) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химических технологий Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: albit2302@mail.ru).

Тонкоева Ирина Валерьевна (Пермь, Россия) – старший преподаватель кафедры высшей математики Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: irinatonkoeva@yandex.ru).

About the authors

Ekaterina V. Bankovskaya (Perm, Russian Federation) – Ph.D. of Pharmaceutical sciences, Department of Chemical Technologies, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990; e-mail: albit2302@mail.ru).

Irina V. Tonkoeva (Perm, Russian Federation) – Department of Mathematics, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990; e-mail: irinatonkoeva@yandex.ru).