

2. Висильев В. Ю. Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 20, 3, 306, 1975.
3. Гурацц Б. Я. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1979.
4. Дорофеев Г. Н., Кожемякин Л. А., Ноашкин В. Т. Циклические нуклеотиды и адаптация организма. Л., 1978.
5. Каверина Н. Б. Фармакология и токсикология, 21, 1, 39, 1958.
6. Смирнова В. М. Кардиология, 23, 10, 96, 1983.
7. Федоров Н. А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов. М., 1979.
8. Agostoni E., Chinnola J. E., Daly M., de Burchi, Murray J. G. J. *Physiol.*, 125, 1, 182, 1957.
9. Daly M., de Burchi, Evans D. H. L. J. *Physiol.*, 120, 4, 579, 1953.
10. Dietman K., Roesch E., Schanmann W., Juhren W. *Biochem. Pharmacol.*, 21, 16, 2193, 1972.
11. Krause E.—i. *Abh. Akad. Wiss. DDR; Abt. Math., Naturwiss., Geol., 1*, 215, 1981.
12. Ople L. H. *Cardiov. Res.*, 16, 9, 483, 1982.
13. Poch G., Kukovec W. R. *Life Sci.*, 10, 133, 1971.
14. Singh J., Flithey F. W. *Biochem. Pharmacol.*, 30, 12, 1475, 1981.
15. Warbanow W., Weidenberger A. *Life Sci.*, 31, 15, 1603, 1982.

Поступило 16.VII 1986 г.

Биолог. ж. Армении, т. 40, № 2, с. 132—136, 1987

УДК 541.69.54 744.615.213

КОНСТАНТЫ АССОЦИАЦИИ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУКЦИНИМИДОВ С ФЕНОЛОМ

Л. В. ХАЖАКЯН, С. К. ХАЧАТРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна,
АН Армянской ССР, Ереван

Аннотация — Методом ИК-спектроскопии измерены константы ассоциации (K) производных сукцинимидов с фенолом. Полученные данные сопоставлены с противосудорожной активностью сукцинимидов. Выказано предположение, что сила биологического действия этих препаратов зависит от величины отрицательного заряда карбонильного сукцинимидов. Данные подтверждают также, что пространственное расположение рецептора, ответственное за стрихнинные судороги и ЛД₅₀, создает меньше затруднений при взаимодействии с изучаемыми препаратами сукцинимидов, чем рецепторы, ответственные за побочное наркотическое действие и коразоловые судороги.

Անոտացիա — Ի՞նչ սպեկտրալ ախտիզի մեթոդով չափված են սուկցինիմիդների ասոցիան (K) հաստատունները ֆենոլի հետ: Համեմատելով ուսումնասիրվող կլոթիերի հակացնդոմալի հատկությունների և K-ը հաստատունների կորերի ընթացքը կարելի է նկատել, որ կորագույնի և մկնդեղալին ցնդումների համար պատասխանատու կենսաբանական ընկալիչների թիմիական կառույցը ստեղծում է ավելի մեծ տարածական զմայրություններ ուսումնասիրվող կլոթիերի հետ փոխներդրման, քան թմրադեղի և ԼԼԾ₅₀-ի ազդեցության համար պատասխանատու ընկալիչների հետ փոխազդելիս:

Abstract — The association constants ("K") of succinimide derivatives with phenol have been measured by IR-spectroscopy.

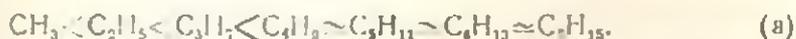
The obtained data have been compared with the anticonvulsive activity of succinimides. It is suggested that the strength of the biologi-

cal action of these preparations depends on the intensity of the negative charge of the succinimide carbonyl.

By comparing the course of the curves of the anticonvulsive properties of succinimides determined according to their antagonism to corazolic and strychninic convulsions, to their secondary narcotic action and their toxic effects characterized by the LD₅₀ value with that of the curve of the association constant "K", it may be assumed that the spatial disposition of the receptor responsible for the strychninic and LD₅₀ convulsions creates a smaller hindrance during interaction with the succinimide preparations under study than the receptors responsible for the secondary narcotic action and corazolic convulsions.

Ключевые слова: сукцинимид, межмолекулярное взаимодействие, биологическая активность, противосудорожные свойства.

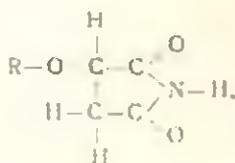
Для получения новых противосудорожных препаратов и изучения их биологического действия был синтезирован ряд α-замещенных алкокси-фенилсукцинимидов [1]. Синтез сукцинимидов, изучение их противосудорожных свойств и результаты клинических испытаний описаны в работах Миллера и Лонга [8], Восена [11], Чена [6] и др. Миджоян [3] биологическую активность этих препаратов связывает с их способностью к таутомеризации. В работе [5] величина биологического эффекта некоторых карбонилсодержащих препаратов ставится в зависимость от отрицательного заряда карбонила, который в свою очередь является функцией индуктивного эффекта радикалов, увеличивающего этот заряд. Если этим радикалом является алкильная цепь, то плотность заряда у карбонила будет меняться в ряду:



Дальнейшее увеличение R не будет влиять на заряд карбонила. По литературным данным, биологический эффект препаратов с радикалами до C₅H₁₁ меняется симбиотно с изменением заряда карбонила, но после максимума у C₄H₉—C₅H₁₁ кривая активности резко падает. В такой последовательности меняется биологический эффект многих аминокетонов [4, 9], аминоэфиров [7], аминокислот [4].

Не вдаваясь в подробности механизма метаболизма препарата, можно сказать, что первичное взаимодействие лекарственного препарата с рецептором организма будет осуществляться за счет атомов с наибольшим зарядом, если, конечно, пространственные затруднения не мешают сближению взаимодействующих молекул. Аналогичная связь будет наблюдаться и у производных сукцинимида, где самый большой заряд в молекуле несет карбонил. Для выяснения этого вопроса надо сопоставить величину заряда карбонила изучаемых соединений с их биологическим действием.

Материал и методика. Объектом исследования были следующие производные сукцинимида:



где R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, изо-C₄H₉, изо-C₅H₁₁.

Ввиду того, что абсолютные значения заряда карбонила нельзя измерить, экспериментально определяли прочность образования ассоциатов между этим карбонилем и фенолом. Константа этого взаимодействия «К» эквивалентна заряду карбонила. Вопрос о том, какой из карбониллов ответствен за биоактивность, в данном случае не имеет значения. Фенол взят как протодонор и приближенная модель биорецептора, так как входит в состав некоторых биогенных аминокислот и в более концентрированных растворах ИК спектров появляется в виде мономера, что облегчает определение «К». Чистоту препаратов определяли методом ГЖ-хроматографии, ИК- и ЯМР-спектроскопией.

Определение значения «К» проводили методом ИК-спектроскопии на приборе УР-20, по изменению высоты пика мономера ν -ОН фенола в хлороформе.

Константы ассоциации были вычислены по формуле.

$$K = \frac{A - A_0}{A_0 \cdot C_0}$$

где A_0 —интенсивность поглощения фенола в хлороформе $C = 0,01$ моль/л в области 3580 см^{-1} , A —интенсивность поглощения фенола с веществом, $C_0 = 0,01$ моль/л, $C_{\text{асс}} = 0,005$ моль/л, в той же области.

Результаты и обсуждение. Полученные данные приведены в табл. 1 и 2, где представлены в убывающем порядке значения «К» и биоактивности, полученные Акоюн Н. Е. [2] и определяемые по антагонизму с коразоловыми и стрихнинными судорогами, их побочного наркотического действия и токсических эффектов, характеризуемых величиной ЛД₅₀. На основе полученных данных выведены кривые (рис. 1 и 2). Следо-

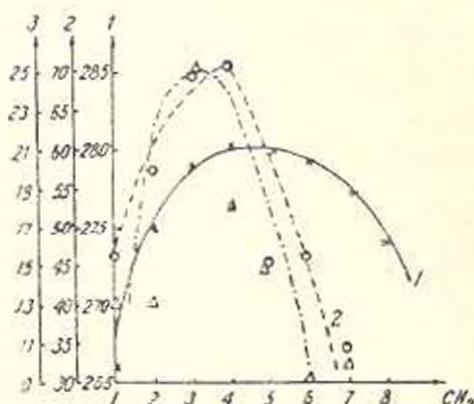


Рис. 1. Сравнительные кривые:
1. $K \cdot 10^{-3}$, 2. Коразол $\cdot 10^{-4}$,
3. Наркланк $\cdot 10^{-5}$.

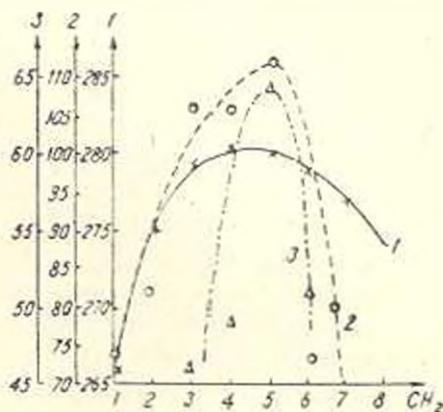


Рис. 2. Сравнительные кривые.
1. $K \cdot 10^{-3}$, 2. ЛД₅₀ $\cdot 10^{-5}$,
3. Стрихнин $\cdot 10^{-4}$.

вало ожидать (исходя из ряда «а»), что кривая «К», дойдя до максимума при $R = C_4H_9 - C_5H_{11}$, при удлинении R пойдет параллельно оси абсцисс, так как после $R = C_4H_9 - C_5H_{11}$ индуктивный эффект больше не действует и заряд карбонила не увеличивается. Но, как видно из рис. 1 и 2, с увеличением R значение «К» уменьшается и кривая падает. Это объясняется тем, что молекуле сукцинимида с длинным R труднее ориентироваться в растворе своим карбонилем по отношению к ОН фенола. Чем длиннее R, тем больше трудности. Если не учитывать ради-

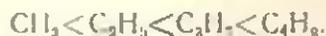
калов с изо-строением, то примерно с такой же последовательностью меняются и биологические свойства сукцинимидов.

Сравнение данных табл. 2 со значением «К» показывает, что самые низкие значения биоактивности по всем тестам имеют препараты с $R = CH_3, C_2H_5$, характеризующиеся низкими значениями «К», т. е. препараты, у которых заряд карбонила меньше, а также препараты с $R = C_6H_{13}$ и C_7H_{15} , у которых, хотя заряд карбонила и имеет большое значение, но из-за пространственных затруднений взаимодействие между сукцинимидом и рецептором осложнено. По данным таблиц, активными препаратами являются те, у которых выше значение заряда карбонила и сравнительно меньше пространственных затруднений: $R = C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}$. Такая последовательность характерна как для «К», так и для биологической активности, проверенной по всем четырем тестам. Только в случае с LD_{50} препарат с $R = \text{изо-}C_3H_7$ не укладывается в полученные закономерности. О доминирующем значении пространственных затруднений при взаимодействии препарата с рецептором свидетельствует и тот факт, что кривые биоактивности после максимума (рис. 1 и 2) резко падают, так как небольшие изменения при увеличении объема радикала R приводят к резкому снижению биоактивности, в то время как кривая «К» после максимума имеет более плавный спуск, так как при взаимодействии фенол (рецептор) — сукцинимид (акцептор) возникшие пространственные затруднения менее значительны, чем при взаимодействии организм — сукцинимид.

Эти данные подтверждают предположение о значении величины заряда карбонила и пространственных эффектов при взаимодействии изучаемых препаратов с организмом.

Если в постановке данного вопроса мы на верном пути, то те радикалы, которые имеют большой электроотталкивающий эффект и сравнительно малый радиус, должны повысить биологическую активность. Такими могут быть алкильные радикалы с изо-строением. Данные табл. 1 и 2 подтверждают наше предположение: вещества с изо-радикалами имеют самое большое значение «К» и биоактивности*.

По методу коразоловых судорог радикалы чередуются точно по убыванию индуктивного эффекта:



Такая зависимость от длины радикала показывает, что пространственные затруднения, вызванные рецепторами, не больше, чем затруднения, вызванные фенолом при определении «К». По данным, полученным при изучении побочного наркотического действия, самый большой эффект имеет препарат с $R = C_3H_7$. По всей вероятности, пространственные эффекты в этом случае имеют первостепенное значение.

* Соединение с $R = \text{изо-}C_3H_7$ утверждено Фармакологическим комитетом МЗ СССР как противоспазмолитический препарат «Пуфемид».

Таблица 1. Константы ассоциации α -замещенных сукцинимидов и параметры их противосудорожного действия

№№	R	K	Дозы, вызывающие гибель 50% животных, LD ₅₀ в мг/кг	Дозы, вызывающие спонтанное действие у 50% животных, ED ₅₀ (марк.) в мг/кг	Дозы, преупреждающие у 50% животных суфорог, вызываемые коралолом ЭД ₅₀ (марк.) в мг/кг	Дозы, преупреждающие у 50% животных во-никновении судорог, вызываемых стрихнином, LD ₅₀ (стрих) в мг/кг
1	-CH ₃	0,266	0,00073	0,00130	0,00460	
2	-C ₂ H ₅	0,275	0,00082	0,001300	0,00570	
3	-C ₃ H ₇	0,279	0,00106	0,00250	0,00690	0,0046
4	-C ₄ H ₉		0,00105	0,00180	0,00710	0,0048
5	-C ₅ H ₁₁	0,283	0,00112	0,00150	0,00450	0,0064
6	-C ₆ H ₁₃	0,279	0,00072	0,00090	0,00460	0,0051
7	-C ₇ H ₁₅	0,278	0,00080	0,00100	0,00360	
8	изо-C ₃ H ₇	0,332	0,00047	0,00139	0,01250	0,0091
9	изо-C ₅ H ₁₁	0,285	0,00520	0,00169	0,00812	0,0073

Таблица 2. Замещенные сукцинимиды, приведенные в порядке убывания значений «K» и биоактивности в зависимости от радикалов

К*	Стрихин	Корзол	LD ₅₀	Наркотик
изо-C ₃ H ₇	изо-C ₃ H ₇	изо-C ₅ H ₁₁	изо-C ₅ H ₁₁	C ₃ H ₇
изо-C ₅ H ₁₁	изо-C ₅ H ₁₁	C ₅ H ₁₁	C ₅ H ₁₁	C ₁ H ₃
C ₆ H ₁₃	C ₅ H ₁₁	C ₁ H ₃	C ₃ H ₇	изо-C ₅ H ₁₁
C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	C ₅ H ₁₁
C ₇ H ₁₅	C ₄ H ₉	C ₇ H ₁₅	C ₃ H ₇	изо-C ₃ H ₇
C ₅ H ₁₁	C ₃ H ₇	CH ₃ , C ₆ H ₁₃	C ₇ H ₁₅	CH ₃ , C ₂ H ₅
CH ₃		C ₅ H ₁₁	CH ₃	C ₇ H ₁₅
		C ₇ H ₁₅	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
			изо-C ₃ H ₇	

Авторы выражают благодарность к. х. н. Аветисян С. С. за предоставление препаратов и к. б. н. Герасимян Д. А. за ценные консультации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян С. Л., Миджоян О. Л. Арм. хим. ж., 23, 4, 1970.
2. Герасимян Д. А., Акопян Н. Е. Мат-лы конф., посвящ. новому противосудорожному препарату пуфемиду, 14—20, Ереван, 1980.
3. Миджоян О. Л. Мат-лы конф., посвящ. новому противосудорожному препарату пуфемиду 3—13, Ереван, 1980.
4. Миджоян О. Л., Подосаян Г. М. Изв. АН АрмССР, сер. хим. наук, 13, 5, 1960.
5. Хачалян Л. В., Лукьяненко Н. Л., Алиев Р. К., Георгян Г. А. Арм. хим. ж., 25, 6, 1972.
6. Chen G., Portmann R., Enson C., Bratton A. C. J. Pharm. exp. Ther., 103, 54, 1958.
7. Levy G. A., Nisbet H. R. J. Chem. Soc., July, 1053, 1938.
8. Miller C. A., Long I. M. J. am. Ch. Soc., 73, 4895, 1951.
9. Proft E., Jumar A. Pharmazie, 11, 5, 313, 1956.
10. Von R. Vossen. Dtsch. Med. Woch., 83, 1227, 1958.

Поступило 12.XI 1985 г.