

УДК 547.857.4:[615.31:615.272.014.425]-047.37

Д. Г. ІВАНЧЕНКО

Запорізький державний медичний університет

ПОШУК СПЛУК З АНТИОКСИДАНТНОЮ ДІЄЮ СЕРЕД 1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ

Проблема пошуку високоефективних антиоксидантів є актуальною та перспективною. Показано, що використання антиоксидантів виправдане як для корекції наслідків метаболічного синдрому, так і для запобігання його розвитку. Встановлено, що похідні теоброміну виявляють антиоксидантну активність. Для ряду 1,8-дизаміщених теоброміну були розраховані молекулярні та фармакологічні дескриптори та вивчена антиоксидантна активність. Показано вплив замісників у положенні 1 та 8 молекули теоброміну на антиоксидантну активність.

Ключові слова: теобромін; антиоксидантна дія; метаболічний синдром

ВСТУП

Метаболічний синдром (МС) являє собою сукупність фізіологічних і антропометричних аномалій [7] і визнається як важливий чинник ризику виникнення серцево-судинних захворювань і діабету II типу [8]. МС може призвести до оксидативного стресу [10, 13] і знизити антиоксидантний захист організму [6, 12]. Доведено роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі розвитку ішемії міокарда та реперфузії ішемізованих кардіоміоцитів, що супроводжується активізацією вільнорадикальних процесів і ускладненням цих станів [4]. З іншого боку, оксидативний стрес веде до гіперпродукції активних форм кисню, які, порушуючи інсуліновий каскад за рахунок серинового фосфорилування білка IRS (Insulin receptor substrate), виступають фактором розвитку інсулінорезистентності [5]. Таким чином, використання антиоксидантів виправдане як для корекції наслідків метаболічного синдрому, так і для запобігання його розвитку.

Раніше нами було встановлено, що похідні теоброміну виявляють антиоксидантну активність [2, 3]. Отже, проблема пошуку високоефективних антиоксидантів серед похідних теоброміну є актуальною та перспективною.

Метою даної роботи є пошук антиоксидантів серед 1,8-дизаміщених теоброміну.

МЕТОДИ ТА ОБ'ЄКТИ

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховувались за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення [1]. В якості препаратів порівняння використовували аскорбінову кислоту та тіотриазолін.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для ряду 1,8-дизаміщених теоброміну були проведені розрахунки властивостей на відповідність «правилам п'яти» Ліпінські [11], адже сполуки з поганою проникністю вважаються малоперспективними. Було встановлено, що всі одержані сполуки відповідають вимогам «правил п'яти», тобто індекс Ліпінські для всіх речовин дорівнює 0 (табл. 1). Надалі був використаний фільтр Гхоша [9]. Як видно з наведених у табл. 1 даних, значення полярної поверхні (Polar Surface Area) та молекулярної рефракції не перевищують 140 \AA^2 та $130 \text{ м}^3/\text{моль}$ відповідно, а отже сполуки відповідають критеріям Гхоша.

Використання ACD/Percepta Platform дало змогу розрахувати проникність через гематоенцефалічний бар'єр похідних теоброміну. Як видно з наведених у табл. 1 даних, для всіх отриманих речовин характерна добра проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

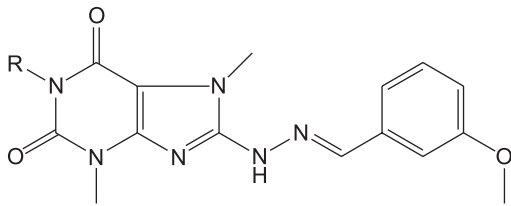
Як видно з наведених у табл. 2 даних, у концентрації 10^{-3} моль/л всі сполуки активніші за еталони порівняння. Аналізуючи вплив замісників у положенні 8, можна сказати, що введення метоксигрупи в мета-положення, порівняно з п-метоксипохідними, приводить до зростання антиоксидантної активності 1-етил(1)- та 1-п-метилбензилтеоброміну (3) в усіх концентраціях.

Введення в положення 1 алільного замісника (2, 5) призводить до незначного зменшення активності в концентрації 10^{-3} моль/л порівняно з 1-етилпохідними (1, 4). Слід відзначити, що для 1-аліл-8-п-метокси-

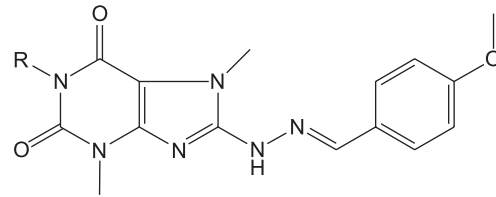
© Іванченко Д. Г., 2015

Таблиця 1

ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДЕСКРИПТОРІВ СИНТЕЗОВАНИХ СПЛУК (1-6)



1-3



4-6

| Сполука | R | M, Да | Кількість | | | LogP | TPSA, Å ² | Molar Refractivity, m ³ /mole | Blood-Brain Barrier Transport | | |
|---------|---------------------------------------|-------|-----------|------------------------|---------------------------|-------------|----------------------|--|-------------------------------|-------|-------------------|
| | | | атомів | донорів H ⁺ | акцепторів H ⁺ | | | | LogPS | LogPB | Log(PS*fu, brain) |
| 1 | CH ₃ -CH ₂ - | 356 | 46 | 1 | 5 | 2,46 ± 0,45 | 95,44 | 98,421 | -1,7 | 0,39 | -2,7 |
| 2 | CH ₂ =CH-CH ₂ - | 368 | 47 | 1 | 5 | 2,64 ± 0,38 | 95,44 | 102,836 | -1,6 | 0,49 | -2,8 |
| 3 | | 433 | 56 | 1 | 5 | 3,88 ± 0,39 | 95,44 | 123,327 | -1,3 | 0,36 | -3,1 |
| 4 | CH ₃ -CH ₂ - | 356 | 46 | 1 | 5 | 2,46 ± 0,44 | 95,44 | 98,421 | -1,7 | 0,39 | -2,7 |
| 5 | CH ₂ =CH-CH ₂ - | 368 | 47 | 1 | 5 | 2,64 ± 0,38 | 95,44 | 102,836 | -1,6 | 0,49 | -2,8 |
| 6 | | 433 | 56 | 1 | 5 | 3,88 ± 0,39 | 95,44 | 123,327 | -1,3 | 0,36 | -3,1 |

Таблиця 2

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ 1,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОБРОМІНУ (1-6)

| Сполука | АОА, % | | |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | C = 10 ⁻³ моль/л | C = 10 ⁻⁵ моль/л | C = 10 ⁻⁷ моль/л |
| 1 | 90,64 | 65,11 | 52,34 |
| 2 | 68,75 | 62,5 | 62,5 |
| 3 | 93,33 | 60,96 | 47,62 |
| 4 | 87,66 | 62,13 | 50,64 |
| 5 | 75,17 | 21,38 | 11,72 |
| 6 | 75,61 | 26,83 | 14,63 |
| Аскорбінова кислота | 65,31 | 39,13 | 43,59 |
| Тіотриазолін | 33,90 | 22,60 | 7,63 |

бензилденгідразинотеоброміну (5) спостерігається «класичне» зменшення АОА зі зменшенням концентрації, а для 8-метоксипохідного (2) відмічається майже однакова активність в усіх концентраціях. Саме 1-аліл-8-метоксибензилденгідразинотеобромін (2) у концентрації 10⁻⁷ моль/л є найактивнішим антиоксидантом серед досліджуваних сполук та за показником АОА в даній концентрації активніший на 18,91 % за аскорбінову кислоту.

ВИСНОВКИ

Розраховано молекулярні (LogP, TPSA, AMR) та фармакологічні (LogPS, LogPB, Log(PS*fu, brain)) дескриптори для прогнозування властивостей ряду 1,8-дизаміщених теоброміну.

Вивчено антиоксидантну активність групи 1,8-дизаміщених теоброміну та встановлено вплив замісників у положенні 1 та 8 молекули теоброміну на показник АОА.

Встановлені пріоритети подальших досліджень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Беленічев І. Ф., Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Коваленко С. І. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах *in vitro*: [метод. рекомендації]. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
- Іванченко Д. Г. Синтез та вивчення антиоксидантної активності 8-R-аміно-1-бензилтеобромінів /

- [Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова та ін.] // Вісник фармації. – 2009. – № 1 (57). – С. 3-6.
3. Іванченко Д. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. I. 1-бензил-8-амінотеоброміни / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2012. – № 1 (8). – С. 36-39.
 4. Лексина К. С. Оксидативний стресс и возможности его коррекции ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / [К. С. Лексина, Н. Ю. Тимофеева, В. С. Задионченко и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиол. – 2007. – № 2. – С. 53-58.
 5. Ткачук В. А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В. А. Ткачук, А. В. Воротников // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 29-40.
 6. Antoniadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis: from basic research to clinical practice / [C. Antoniadis, D. Tousoulis, C. Tentolouris et al.] // Herz. – 2003. – Vol. 28, № 7. – P. 628-638.
 7. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) // J. of the American Medical Association. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486-2497.
 8. Ferrannini E. Hyperinsulinaemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome / E. Ferrannini, S. M. Haffner, B. D. Mitchell, M. P. Stern // Diabetol. – 1991. – Vol. 34, № 6. – P. 416-422.
 9. Ghose A. K. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases / A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski // J. Comb. Chem. – 1999. – № 1. – P. 55-68.
 10. Giugliano D. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? / D. Giugliano, A. Ceriello, G. Paolisso // Metabolism. – 1995. – Vol. 44, № 3. – P. 363-368.
 11. Lipinski Ch. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Ch. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Adv. Drug Del. Rev. – 2001. – № 46. – P. 3-26.
 12. Penckofer S. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants / S. Penckofer, D. Schwartz, K. Florczak // J. of Cardiovascular Nursing. – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 68-85.
 13. West I. C. Radicals and oxidative stress in diabetes / I. C. West // Diabetic Medicine. – 2000. – Vol. 17, № 3. – P. 171-180.

УДК 547.857.4:[615.31:615.272.014.425]-047.37

Д. Г. Иванченко

ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ СРЕДИ 1,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОБРОМИНА

Проблема поиска высокоэффективных антиоксидантов актуальна и перспективна. Показано, что использование антиоксидантов оправдано как для коррекции последствий метаболического синдрома, так и для предупреждения его развития. Установлено, что производные теобромина проявляют антиоксидантную активность. Для ряда 1,8-дизамещенных теобромина рассчитаны молекулярные и фармакологические дескрипторы и изучена антиоксидантная активность. Показано влияние заместителей в положении 1 и 8 молекулы теобромина на антиоксидантную активность.

Ключевые слова: теобромин; антиоксидантное действие; метаболический синдром

UDC 547.857.4:[615.31:615.272.014.425]-047.37

D. G. Ivanchenko

THE SEARCH FOR THE COMPOUNDS WITH AN ANTIOXIDANT ACTION OF 1,8-DISUBSTITUTED THEOBROMINE

The problem of searching highly efficient antioxidants is relevant and promising. It has been shown that the use of antioxidants is warranted both for the correct of the consequences of metabolic syndrome and the prevention of its development. It has been established that theobromine derivatives exhibit an antioxidant activity. For the 1,8-disubstituted theobromine we have calculated some molecular and pharmacological descriptors and studied an antioxidant activity. The influence of substituents has been shown at the position of 1 and 8 molecules of theobromine on an antioxidant activity.

Key words: theobromine; antioxidant action; metabolic syndrome

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

E-mail: ivanchenkodima@yandex.ua.

Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 19.08.2015 р.