УДК 615.214

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛ(ГИДРАЗИНОКАРБОНИЛМЕТИЛ)ФОСФИНОВЫХ КИСЛОТ

[1]Макарова Е.А., [1]Семина И.И., [1]Байчурина А.З., [1]Шиловская Е.В., [2]Тарасова Р.И., [1]Мустафин Р.И.

[1]ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;
[2]ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань, e-mail: seminai@mail.ru

С целью оптимизации скрининга новых психотропных соединений с использованием компьютерной программы PASS был осуществлен прогноз психотропной активности 47 новых соединений, относящихся к ряду арил(гидразинокарбонилметил)фосфиновых кислот, из которых были выделены 16 наиболее перспективных. Психотропная активность этих веществ была изучена на лабораторных животных с использованием поведенческих моделей. Для этих соединений была прогнозирована мнемотропная активность (Pa = 0,742 – 0,840), антидепрессивная активность (Pa = 0,543 – 0,663) и анксиолитическая активность (Pa = 0,330 – 0,642). Результаты экспериментального изучения психотропной активности производных арил(гидразинокарбонилметил)фосфиновых кислот показали, что соединения оказывают мнемотропное, антидепрессивное и анксиолитическое действие в дозах, составляющих 1/100 и 1/1000 от $ДЛ_{50}$. Результаты экспериментального изучения мнемотропной, антидепрессивной и анксиолитической активности в целом совпадают с данными компьютерного прогноза по программе PASS.

Ключевые слова: психотропная активность, PASS, компьютерный прогноз, арил(гидразинокарбонилметил) фосфиновые кислоты

A STUDY OF PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF ARYL(HYDRAZINOCARBONYLMETHYL)PHOSPHINIC ACIDS

[1]Makarova E.A., [1]Semina I.I., [1]Baychurina A.Z., [1]Shilovskaya E.V., [2]Tarasova R.I., [1]Mustafin R.I.

[1]Kazan State Medical University, Kazan;
[2]Kazan National Research Technological University, Kazan, e-mail: seminai@mail.ru

In order to optimize the screening of new psychotropic compounds by means of the computer program PASS psychotropic activity of 47 new compounds, related to aryl(hydrazinhyidrazinocarbonylmethyl)phosphinic acids, was predicted. 16 most perspective compounds were analyzed. Psychotropic activity of these substances was studied on laboratory animals by means of behavioral tests. For these compounds mnemotropic activity (Pa = 0,742 – 0,840), antidepressant activity (Pa = 0,543 – 0,663) and anxiolytic activity (Pa = 0,330 – 0,642) were predicted. The results of the experimental study of psychotropic activity of aryl(hydrazinhyidrazinocarbonylmethyl)phosphinic acids has shown that these compounds posess mnemotropic, antidepressant and anxiolytic activities in doses 1/100 and 1/1000 from DL_{50}.The results of the experimental study of mnemotropic, antidepressant and anxiolytic activities mainly correlated with the computer prognosis of the PASS program.

Keywords: psychotropic activity, PASS, computer prognosis, aryl(hydrazincarbonylmethyl)phosphinic acids

Производные фосфорилированных карбоновых кислот, содержащие четырехкоординированный атом фосфора в составе фосфорильного фрагмента, привлекают внимание исследователей в качестве потенциальных психотропных препаратов [1, 5, 6, 7]. С целью оптимизации скрининга фармакологически активных веществ все шире используются методы компьютерного прогнозирования [2, 3, 11].

Проведенными ранее исследованиями было установлено, что компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [10] перспективна для прогноза психотропной активности гидразиниевых солей фосфорилированных карбоновых кислот и выявлена ведущая роль фосфорильного фрагмента в реализации мнемотропной и антидепрессивной активности [9]. В данном исследовании в результате компьютерного дизайна химической структуры и прогноза психотропной активности 47 новых производных арил(гидразинокарбонилметил)-фосфиновых кислот (АГКМФК) были синтезированы 16 наиболее перспективных соединений, различающихся структурой катионного и анионного фрагментов молекулы, и экспериментально изучена их психотропная активность.

Цель настоящей работы – осуществить компьютерный прогноз психотропной активности производных АГКМФК и экспериментально изучить мнемотропные, антидепрессивные и анксиолитические свойства наиболее перспективных соединений.

Материалы и методы исследования

Объектами для компьютерного прогноза явились 47 производных АГКМФК с общей формулой 4-XPhP(O)(O⁻)CH_2NHNH_2•[Z^+].

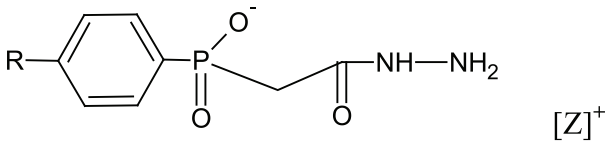
Результаты прогноза вероятной биологической активности представлены в виде списка видов активностей с расчетными оценками вероятности наличия (Pa) или отсутствия (Pi) от 0 до 1.

Объектами фармакологических исследований явились 16 наиболее перспективных соединений с показателями Pa от 0,330 до 0,840, химические формулы соединений и $ДЛ_{50}$ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Химические формулы производных АГКМФК и их $ДЛ_{50}$ при внутрибрюшинном введении мышам

Общая формула производных арил(гидразинокарбонилметил)фосфиновых кислот



№ п/п	Шифр соединения	R	Z^+	$ДЛ_{50}$
1	A6	Cl	H	5000 ± 15
2	S7	Cl	Na^+	7430 ± 25,2
3	S8	Cl	$NH_3^+CH(Me)Ph$ (dl)	980 ± 33,8
4	S9	Cl	$NH_3^+CH(Me)Ph$ (l)	631,0 + 39,2
5	S10	Cl	$NH_3^+CH(Me)Ph$ (d)	715 ± 28,2
6	S11	Cl	NH_4^+	3480 ± 35,7
7	S12	Cl	$NH_3^+CH_2CH_2COOEt$	5045 ± 21,8
8	S16	H	$NH_3^+CH(Me)Ph$ (l)	950 ± 34,2
9	S17	F	$NH_3^+CH(Me)Ph$	1010 ± 37,0
10	S18	Me	$NH_3^+CH(Me)PhMe$	990 ± 72,3
11	S19	Me_2N	$NH_3^+CH(Me)PhNH_2$	975 ± 29,9
12	S21	Cl	$NH_3^+(CH_2)_3NC_4H_8O$	710 ± 45,2
13	S24	H	$NH_3^+CH(Me)Ph$ (dl)	1015 ± 30,8
14	S28	Cl	$NH_3^+CH(CH_3)CH(OH)Ph$	980 ± 35
15	S29	F	$NH_3^+CH(CH_3)CH(OH)Ph$	2490 ± 45
16	S30	Cl	$NH_3^+(CH_2)_3C(O)Oet$	520 ± 38,8

Эксперименты проведены на 1152 белых беспородных мышах – самцах массой 18–22 г. До начала экспериментов все животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ З 51000.3-96 и 51000.4-96). Все исследования были одобрены комитетом по этической экспертизе.

Экспериментальные работы по исследованию спектра психотропной активности соединений были проведены согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [4].

Для изучения двигательной и исследовательской реакции животных использовали метод «открытое поле» (Buccafusco J.J., 2009) на установке «Открытое поле» (НПК Открытая Наука, Москва, Россия). Мнемотропное действие исследовали на модели условной реакции пассивного избегания (УРПИ) (при силе тока 0,4 мА – 1 с). (Bures J., 1983), анксиолитическую активность – на модели «конфликтная ситуация с водной депривацией» (Vogel J.R., et al., 1971), антидепрессивное действие – на модели «поведенческое отчаяние» (Porsolt R.D. et. al., 1977).

Исследуемые соединения вводили в дозах, составляющих 1/100 и 1/1000 от $ДЛ_{50}$, внутрибрюшинно за 40 мин до эксперимента. Контрольным группам животных вводили соответствующие объемы физиологического раствора. В качестве препаратов сравнения использовали пирацетам (200 мг/кг,

«Марбиофарм», Россия), мелипрамин (7 мг/кг, «Эгис», Венгрия), диазепам (2 мг/кг, «Гедеон Рихтер», Венгрия), а также соединение 2-хлорэтоксипара-N-диметиламинофенилфосфорилацетогидразид (КАПАХ) (1 и 10 мг/кг), проходящее заключительную стадию доклинических исследований [7, 8].

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Прогнозируемая мнемотропная, антидепрессивная и анксиолитическая активность производных АГКМФК по структуре анионного фрагмента представлена на табл. 2.

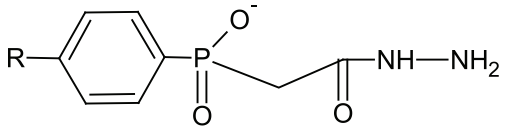
Значения прогноза мнемотропной активности по структуре анионного фрагмента были наибольшими для соединений S16, S24 (Pa = 0,840) и наименьшими для соединения S19 (Pa = 0,747). Антидепрессивная активность была прогнозирована для всех изучаемых соединений (Pa = 0,543–0,663). Значения вероятности наличия анксиолитической активности находятся в диапазоне 0,330–0,642, наибольшая вероятность была прогнозирована для соединения S19 (Pa = 0,642), а наименьшая – для соединений S17, S29 (Pa = 0,330).

Прогноз по структуре катионных фрагментов также выявил наличие мнемотропной, антидепрессивной и анксиолитической активностей, однако значения Pa были несколько ниже, чем для анионных фрагментов.

Мнемотропная активность была подтверждена экспериментально на модели УРПИ. Большинство соединений улучшали процессы обучения и памяти, удлиняя латентный период захода мышей в темный отсек экспериментальной камеры на 2-й день тестирования (рис. 1).

Таблица 2

Прогнозируемая в программе PASS мнемотропная, антидепрессивная и анксиолитическая активность производных АГКМФК по структуре анионного фрагмента



Шифр соединений	*R*	Мнемотропная активность (P_a)	Антидепрессивная активность (P_a)	Анксиолитическая активность (P_a)
S16, S24	H	0,840	0,663	0,564
S17, S29	F	0,805	0,659	0,330
A6, S7, S8, S9, S10, S11, S12, S21, S28, S30	Cl	0,767	0,652	0,343
S19	$N(CH_3)_2$	0,742	0,543	0,642
S18	OCH_3	0,755	0,577	0,542

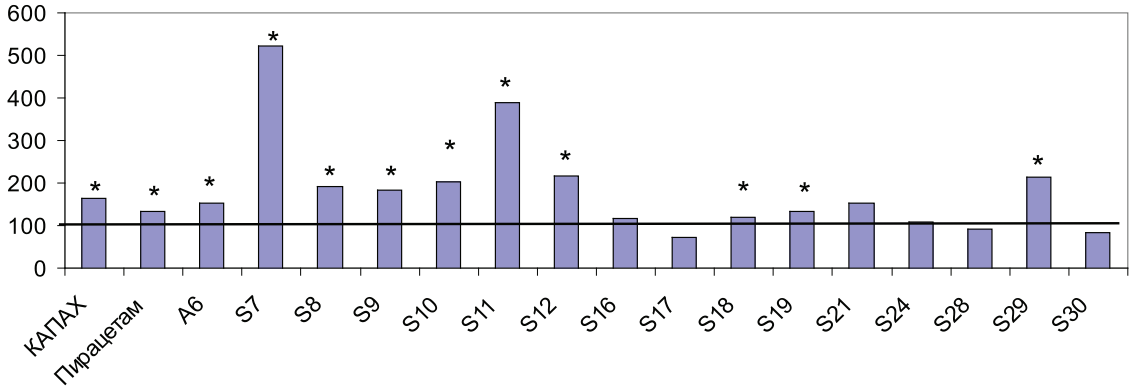


Рис. 1. Влияние производных арил(гидразинокарбонилметил)фосфиновых кислот на латентный период захода мышей в темный отсек камеры на модели УРПИ в дозах, составляющих 1/100 от ДЛ$_{50}$.
По оси ординат – латентный период захода мышей в %, по оси абсцисс – соединения.
** – p < 0,05 по сравнению с показателями контрольной группы, принятыми за 100%*

В дозе, составляющей 1/100 от $ДЛ_{50}$, наибольшую мнемотропную активность проявили соединения S7 и S11, содержащие атом хлора в пара-положении фенильного радикала в анионном фрагменте. Длительность латентного периода захода животного в темный отсек камеры была выше, чем у препаратов сравнения. Мнемотропная активность большинства соединений сохранялась и в дозах, составляющих 1/1000 от $ДЛ_{50}$, исключением явились соединения S7 и S11.

В дозах, составляющих 1/100 от $ДЛ_{50}$, большинство соединений проявляли антидепрессивную активность, наиболее выраженную у соединений S7 и S16. При их введении периоды неподвижности у мышей укорачивались в 1,3 и 1,4 раза соответственно (рис. 2).

Наибольшая антидепрессивная активность в дозах, составляющих 1/1000 от $ДЛ_{50}$, отмечена у соединений S7 и S19.

Данные компьютерного прогноза подтвердились и в отношении анксиолитической активности соединений. В дозах, составляющих 1/100 от $ДЛ_{50}$, на модели «конфликтная ситуация» наибольшую активность проявили соединение S19, содержащее диметиламиногруппу в пара-положении фенильного радикала в фосфорильном фрагменте, и соединения с незамещенным (S24) и хлорфенильным (S11, A6) радикалами, что выражалось в увеличении количества взятий воды из поилки (рис. 3).

В дозах, равных 1/1000 от $ДЛ_{50}$, анксиолитические свойства проявили соединения S7, S11, S19 и S30, которые увеличивали количество взятий воды из поилки по сравнению с контрольной группой животных в 1,3–1,6 раза. КАПАХ в исследуемых дозах не проявил активности в данном тесте.

Соединения, эффективные на модели «конфликтной ситуации», как правило, угнетали ориентировочно-исследовательскую реакцию мышей в «открытом поле». Однако соединение S7, напротив, увеличивало количество заглядываний в отверстия в 1,4 раза по сравнению с контролем.

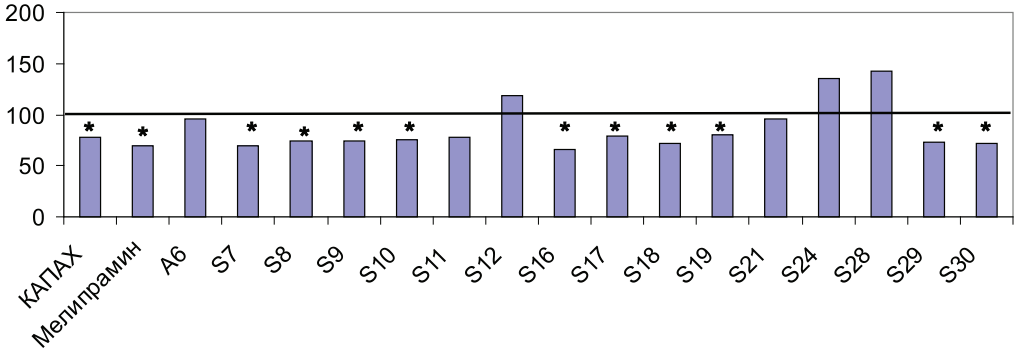


Рис. 2. Влияние производных арил(гидразинокарбонилметил)фосфиновых кислот на длительность периодов неподвижности у мышей на модели «поведенческое отчаяние» в дозах, составляющих 1/100 от $ДЛ_{50}$.
По оси ординат – длительность периодов неподвижности в %, по оси абсцисс – шифр соединения.
** – $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы, принятыми за 100%*

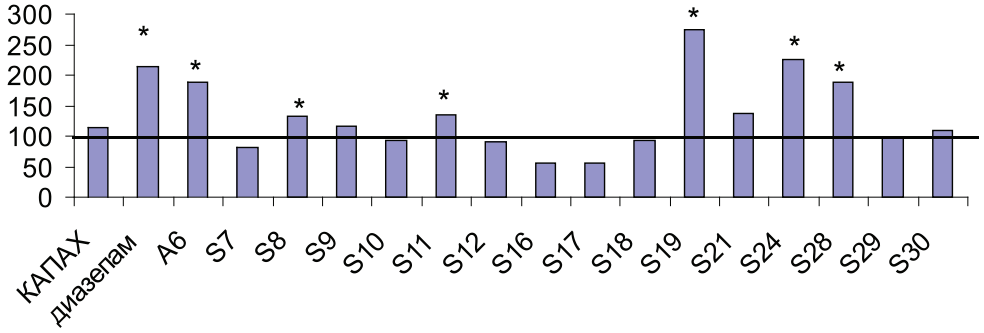


Рис. 3. Анксиолитическая активность производных арил(гидразинокарбонилметил)фосфиновых кислот на модели «конфликтная ситуация» у мышей в дозах, составляющих 1/100 от $ДЛ_{50}$.
По оси ординат – количество взятий воды из поилки в %, по оси абсцисс – шифр соединения.
** – $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы, принятыми за 100%*

Таким образом, результаты скрининга нового ряда соединений АГКМФК позволяют предположить наличие у них антидепрессивной, анксиолитической активности и способности улучшать память и обучение в дозах, составляющих 1/100 и 1/1000 от $ДЛ_{50}$. Результаты экспериментальных исследований совпадают с данными компьютерного прогноза.

Выводы

1. Производные арил(гидразинокарбонилметил)фосфиновых кислот в дозах, составляющих 1/100 и 1/1000 $ДЛ_{50}$, проявляют мнемотропные, антидепрессивные и анксиолитические свойства на лабораторных животных.

2. Результаты экспериментального изучения мнемотропной, антидепрессивной и анксиолитической активности в целом совпадают с данными компьютерного прогноза по программе PASS с вероятностью (Pa) в диапазонах 0,742-0,840, 0,543-0,663 и 0,330-0,642 соответственно.

Исследования поддержаны грантом РФФИ № 12-04-97095 (2012-2014).

Список литературы

1. Заиконникова И.В. Фармакологическая характеристика транквилизирующего действия гидифена / И.В. Заиконникова, А.В. Вальдман, М.М. Козловская // Фармакология и токсикология. – 1980. – Т. 43, № 4. – С. 334–336.

2. Мартынова Н.Б. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности низкомолекулярных пептидов и пептидомиметиков / Н.Б. Мартынова, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Биоорганическая химия. – 2000. – Т. 26, № 5. – С. 330–339.

3. Поройков В.В. Сравнение результатов предсказания спектра биологической активности химических соединений компьютерной системой PASS и экспертами / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, А.П. Будунова // Научно-техническая информация. – 1993. Сер. 2, № 6. – С. 11–13.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под ред. Р.У. Хабриева. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

5. Семина И.И. Изучение антидепрессивного эффекта гидразида О-β-хлорэтил-пара-N-диметиламинофенилфосфинилуксусной кислоты (амфазида) / И.И. Семина, А.З. Байчурина, Р.С. Гараев // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – № 5. – С. 538–540.

6. Семина И.И. Мембранотропное действие гидразида 2-(хлорэтокси)-пара-N-диметиламинофенилфосфинилуксусной кислоты / И.И. Семина, Н.А. Байчурина // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, № 8. – С. 175–177.

7. Семина И.И. Синтез и фармакологическая активность гидразида (2-хлорэтокси-4'-диметиламинофенил)фосфорилуксусной кислоты и его метаболита – N-ацетильного производного / И.И. Семина, В.П. Балашов, Т.В. Курмышева, Р.И. Тарасова, Е.В. Шиловская, О.В.Воскресенская, А.З. Байчурина, М.И. Альмяшева // Химико-фарм.журн. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 29–31.

8. Тарасова Р.И. Синтез и некоторые аспекты фармакологического действия фосфорилацетилгидразонов и фосфорилацетилгидразинов / Р.И. Тарасова, И.И. Семина, О.В. Воскресенская, Т.В. Курмышева, В.П. Балашов, В.В. Москва // Химико-фарм.журн. – 2002. – Т. 36, № 6. – С. 17–20.

9. Шиловская Е.В. Компьютерный прогноз, синтез и психотропные свойства гидразиниевых солей фосфорилацетогидразидов / Е.В. Шиловская, И.И. Семина, Р.И. Тарасова, А.З. Байчурина, И.П. Пашина, О.В. Воскресенская, Ш.А. Фаттахов, М.Б. Газизов, Р.С. Гараев // Химико-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 4. – С. 28–30.

10. Filimonov D. A. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource / D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Gloriozova, A.V. Rudik, D.S. Druzhilovskii, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. Vol. 50, № 3. – P. 444–457.

11. Poroikov V.V. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction / V.V. Poroikov, D.A. Filimonov // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2002. – Vol. 16, № 11. – P. 819–824.

References

1. Zaikonnikova I.V. Farmakologicheskaya xarakteristika trankviliziruyushhego dejstviya gidifena / I.V. Zaikonnikova, A.V. Valdman, M.M. Kozlovskaya // Farmakologiya i toksikologiya. 1980. T. 43, no. 4. pp. 334–336.

2. Martynova N.B. Kompyuternoe prognozirovanie spektra biologicheskoj aktivnosti nizkomolekulyarnyx peptidov i peptidomimetikov / N.B. Martynova, D.A. Filimonov, V.V. Porojkov // Bioorganicheskaya ximiya. 2000. T 26, no. 5. pp. 330–339.

3. Porojkov V.V. Sravnenie rezultatov predskazaniya spektra biologicheskoj aktivnosti ximicheskix soedinenij kompyuternoj sistemoj PASS i ekspertami/ V.V. Porojkov, D.A. Filimonov, A.P. Budunova // Nauchno-texnicheskaya informaciya. 1993. Ser. 2, no. 6. pp. 11–13.

4. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv // Pod red. R.U. Xabrieva. M.: OAO Izdatelstvo «Medicina», 2005. 832 p.

5. Semina I.I. Izuchenie antidepressivnogo effekta gidrazida O-β-xloretil-para-N-dimetilaminofenilfosfiniluksusnoj kisloty (amfazida) / I.I. Semina, A.Z. Bajchurina, R.S. Garaev // Byull. eksperimentalnoj biologii i mediciny. 1996. no. 5. pp. 538–540.

6. Semina I.I. Membranotropnoe dejstvie gidrazida 2-(xloretoksi)-para-N-dimetilaminofenilfosfiniluksusnoj kisloty / I.I. Semina, N.A. Bajchurina // Byull. eksperimentalnoj biologii i mediciny. 1998. T. 126, no. 8. pp. 175–177.

7. Semina I.I. Sintez i farmakologicheskaya aktivnost gidrazida (2-xloretoksi-4-dimetilaminofenil)fosforiluksusnoj kisloty i ego metabolita – N-acetilnogo proizvodnogo / I.I. Semina, V.P. Balashov, T.V. Kurmysheva, R.I.Tarasova, E.V. Shilovskaya, O.V. Voskresenskaya, A.Z. Bajchurina, M.I. Almyasheva // Ximiko-farm.zhurn. 2013. T. 47, no. 1. pp. 29–31.

8. Tarasova R.I. Sintez i nekotorye aspekty farmakologicheskogo dejstviya fosforilacetilgidrazonov i fosforilacetilgidrazinov / R.I. Tarasova, I.I. Semina, O.V. Voskresenskaya, T.V. Kurmysheva, V.P. Balashov, V.V. Moskva // Ximiko-farm. zhurn. 2002. T. 36, no. 6. pp. 17–20.

9. Shilovskaya E.V. Kompyuternyj prognoz, sintez i psixotropnye svojstva gidrazinievyx solej fosforilacetogidrazidov / E.V. Shilovskaya, I.I. Semina, R.I. Tarasova, A.Z. Bajchurina, I.P. Pashina, O.V. Voskresenskaya, Sh.A. Fattaxov, M.B. Gazizov, R.S. Garaev // Ximiko-farm. zhurn. 2013. T. 47, no. 4. pp. 28–30.

10. Filimonov D.A. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource / D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Gloriozova, A.V. Rudik, D.S. Druzhilovskii, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014. Vol. 50, no. 3. pp. 444–457.

11. Poroikov V.V. How to acquire new biological activities in old compounds by computer prediction / V.V. Poroikov, D.A. Filimonov // Journal of Computer-Aided Molecular Design. 2002. Vol. 16, no. 11. pp. 819–824

Рецензенты:

Залялютдинова Л.Н., д.м.н., профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань;

Валеева И.Х., д.б.н., старший научный сотрудник, ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 06.03.2015.