УДК 615.31
© 2007

М. І. Загородний

Квантово-фармакологічні властивості корвазану (карведілолу)

(Представлено академіком НАН України В. Д. Походенком)

The quantum-pharmacological properties of korvasan (carvedilol) that are important for understanding the primary pharmacological reaction of this drug are described.

Блокатори адренорецепторів широко застосовують для лікування серцево-судинних захворювань [1–5]. Однак молекулярні механізми дії цих медикаментів вивчені недостатньо. За останні роки світова фармакологічна наука зосередила увагу на вивченні молекулярних механізмів дії лікарських засобів за допомогою фізико-хімічних та квантово-хімічних методів [6, 7]. Дана робота присвячена дослідженню квантово-хімічних властивостей α-β-адреноблокатора корвазану з метою визначення хімічних груп медикаменту, які зумовлюють специфічну клініко-фармакологічну активність цього препарату.

Матеріали і методи дослідження. Хімічно чистий корвазан наданий фармацевтичною фірмою "Артеріум". Дослідження квантово-хімічних властивостей молекули корвазану проведено за допомогою програми HyperChem 7.0. Геометричну оптимізацію молекули корвазану здійснено методом молекулярної механіки ММ+ та напівемпіричним методом РМ3 [8, 9]. Квантово-хімічні показники розраховували, використовуючи алгоритм Рібера–Полака. Визначали такі показники молекули корвазану: величину кутів (град) між зв'язками молекули; дипольний момент молекул (D); відстані між атомами (Å); загальну енергію напруги молекул (ккал/моль); заряди на атомах; енергію зв'язування (ккал/моль); електронну енергію (ккал/моль); енергію між'ядерної взаємодії (ккал/моль); локалізацію та енергію вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вільної (НВМО) молекулярних орбіталей (еВ); теплоту утворення (ккал/моль). Абсолютну жорсткість молекули корвазану (η', еВ) визначали за формулою:

$$\eta' = \frac{1}{2}(E_{\text{нвмо}} - E_{\text{взмо}}),$$

де $E_{\text{нвмо}}$ — енергія нижчої вільної молекулярної орбіталі; $E_{\text{взмо}}$ — енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі.

Результати дослідження та їх обговорення. Корвазан за хімічною будовою 1-(карбазол-4-ілокси)-3-[[2-(орто-метоксифенокси)етил]аміно]-2-пропанол, тобто він є похідним спирту пропанолу-2. Розрахована на основі геометричної оптимізації модель молекули корвазану наведена на рис. 1. Молекула корвазану має один асиметричний атом вуглецю, зв'язаний з гідроксигрупою, у структурі пропанолу-2. Корвазан є модифікованим — карбазолвмісним — аналогом β-адреноблокаторів.

Розраховані заряди на кожному з атомів молекули корвазану наведені на рис. 1. У молекулі цього $\alpha - \beta$-адреноблокатора найбільші негативні заряди мають атоми кисню гідроксильної групи (−0,305), карбазол-4-ілоксигрупи (−0,199), метоксигрупи (−0,193), феноксигрупи (−0,176). Карбазольний атом азоту має позитивний заряд (0,191), азот етиламіногрупи несе незначний негативний заряд (−0,063). Атоми вуглецю (крім тих, що зв'язані

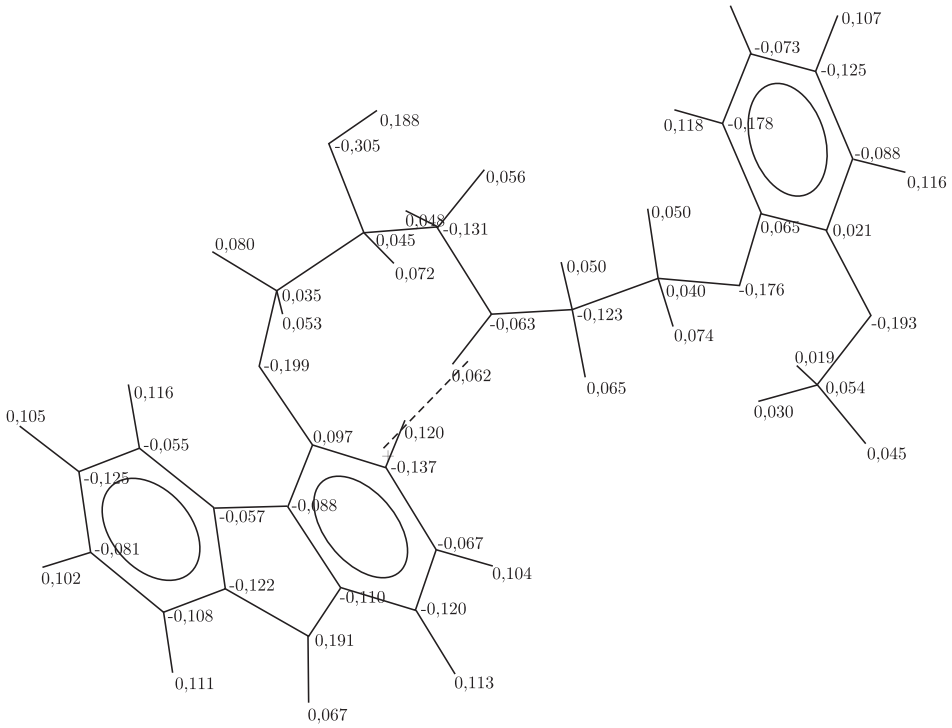


Рис. 1. Розрахована модель хімічної структури молекули корвазану

з киснем) мають негативні заряди від $-0{,}057$ до $-0{,}178$. Молекула корвазану виявляє як нуклеофільні, так і електрофільні властивості. Найбільш негативно заряджені атоми молекули (атоми кисню) потенційно можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, атоми з дефіцитом електронної щільності, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Наприклад, атоми водню здатні утворювати водневі зв'язки з киснем, азотом та іншими електронегативними атомами тканин організму.

За нашими розрахунками молекула корвазану має такі геометричні параметри:

відстань між атомами, Å: O_1-C_3 2,47027; O_1-N_6 3,78547; O_1-C_7 5,23003; O_1-O_4 3,36952; O_1-C_8 6,12681; O_4-C_8 5,36873; O_4-C_2 2,36412; C_3-N_6 2,48084; C_3-C_7 3,82998; $Ar-O_4$ 4,36685;

значення кутів між зв'язками, град: $\Delta C_2-C_3-O_4$ 105,639; $\Delta Ar-O_1-C_2$ 114,311; $\Delta O_1-C_2-C_3$ 112,506; $\Delta O_3-C_5-N_6$ 109,981; $\Delta N_6-C_7-C_8$ 108,827.

Відстані між атомами та значення кутів між зв'язками у своїй сукупності можуть бути фармакологічними дескрипторами β-адреноблокаторної активності досліджуваного препарату [10, 11].

Розподіл зарядів у просторі кожної хімічної структури утворює диполь. Диполь в молекулі корвазану розміщується паралельно до карбазольного фрагмента. Отримані результати про значення дипольного моменту для корвазану (2,049 Д) корелюють з даними про ліпо- та гідрофільність молекули цього медикаменту.

Каркас молекули корвазану утворюють позитивно заряджені ядра всіх атомів, у просторі вони оточені негативною електронною хмарою. Залежно від її наближення до ядра ця негативно заряджена електронна хмара має різну щільність. На рис. 2 показаний розподіл електронної щільності тільки зовнішніх валентних електронів корвазану. Саме валентні

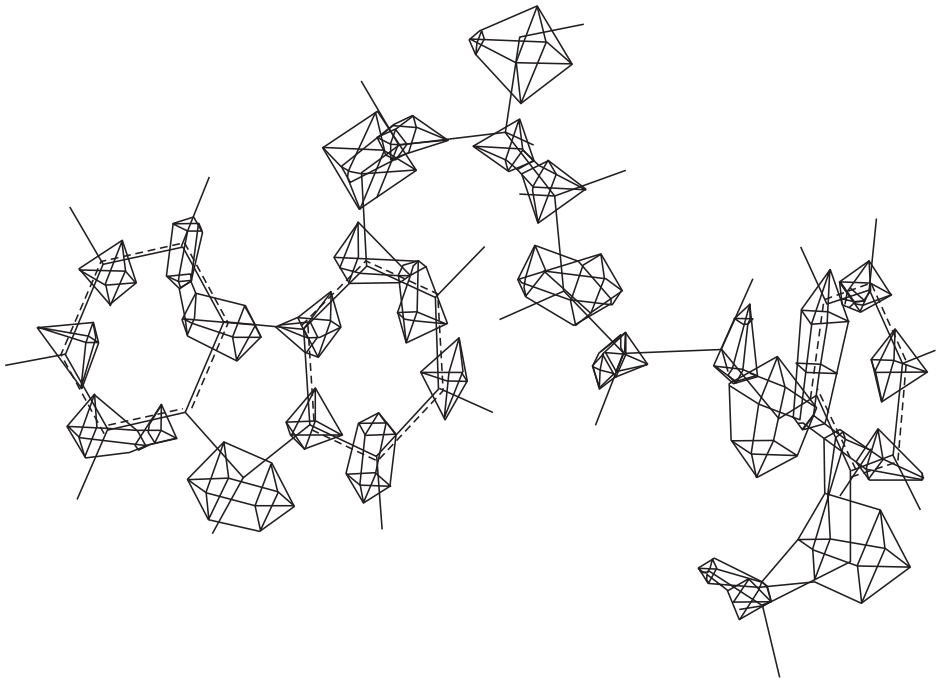


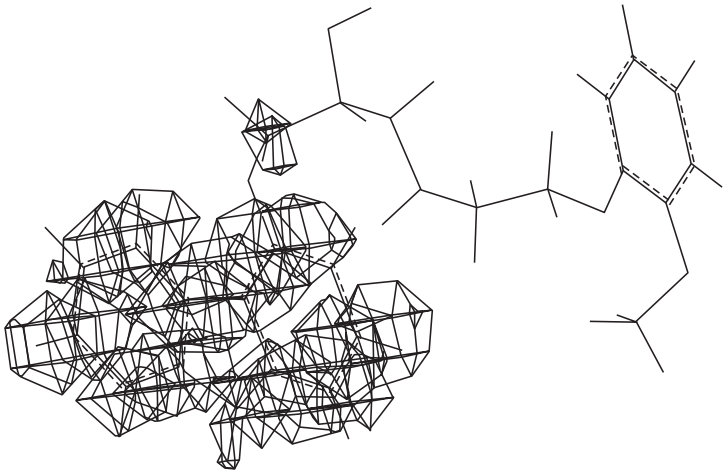
Рис. 2. Розподіл електронної щільності зовнішніх валентних електронів молекули корвазану

електрони беруть участь в утворенні комплексів або хімічній реакції. З рис. 2 видно, що найбільша електронна щільність оточує електронегативні атоми кисню і азоту, а менша — атоми вуглецю.

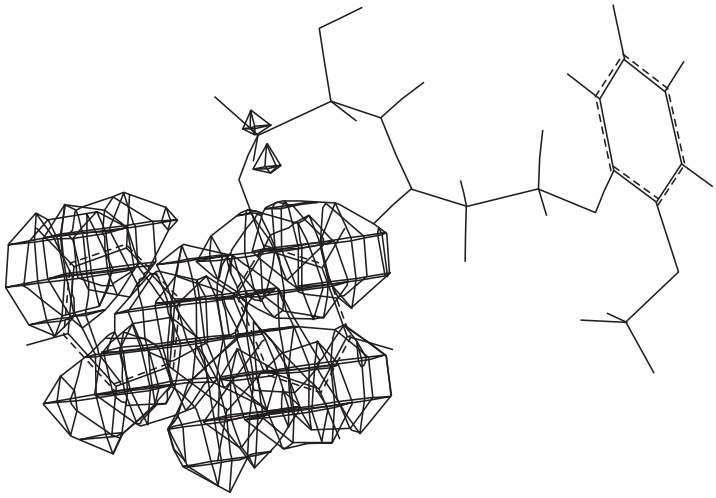
Значення і локалізація ВЗМО і НВМО характеризують реакційну активність молекули хімічної речовини, визначаючи характер можливих хімічних перетворень [9, 11]. За нашими даними, значення енергії ВЗМО і НВМО молекули корвазану становлять −8,602684 та −0,4775891 еВ відповідно. Локалізація граничних орбіталей корвазану показана на рис. 3. За результатами квантово-хімічних досліджень, ВЗМО зумовлює взаємодію молекули з електроноакцепторами, а НВМО — з електронодонорами. У молекулі корвазану ВЗМО та НВМО локалізуються в районі карбазольного кільця. Отже, вказані атомні угруповання будуть визначати реакційну активність молекули корвазану при взаємодії з різноманітними лігандами.

Нами розраховані енергетичні показники молекули корвазану:

Загальна енергія, ккал/моль	−109348,7734
Енергія зв'язування, ккал/моль	−5989,047852
Електронна енергія, ккал/моль	−939918,125
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	830569,3125
Теплота утворення, ккал/моль	−68,80005646
ВЗМО, еВ	−8,602684
НВМО, еВ	−0,4775891
Абсолютна жорсткість (η), еВ	4,0625
Дипольний момент по осі X, Д	−0,79012
Дипольний момент по осі Y, Д	−0,79561
Дипольний момент по осі Z, Д	1,71545
Дипольний момент сумарний, Д	2,04940



а



б

Рис. 3. Локалізація енергії вищої зайнятої (*а*) та нижчої вільної (*б*) молекулярних орбіталей корвазану

Величини енергій ВЗМО і НВМО дають змогу розрахувати абсолютну жорсткість молекули корвазану: −4,0625 еВ. Отримані значення жорсткості молекули даної молекули дозволяють зробити висновок, що корвазан належить до м'яких реагентів. Тому особливо активно цей медикамент буде взаємодіяти з м'якими речовинами лужного характеру — лужними амінокислотами, ненасиченими і ароматичними сполуками.

Таким чином, згідно з результатами дослідження, найбільша електронна щільність за показниками зарядів на атомах корвазану локалізована навколо атомів кисню, незначний надлишок електронів — біля атомів азоту. Корвазан можна віднести до м'яких реагентів, що зумовлює можливість молекули даного препарату взаємодіяти з лужними біолігандами (амінокислоти, ароматичні речовини).

1. *Свищенко Е. П., Коваленко В. Н.* Артериальная гипертензия. Практическое руководство. – Киев: Морион, 2001. – 528 с.
2. *Сиренко Ю. Н., Радченко С. А., Полищук С. А., Сидоренко П. И.* Антигипертензивная эффективность карведилола (кардилола) в комплексном лечении больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью // Мистецтво лікування. – 2004. – № 07/13. – С. 84–87.

3. *Brody T., Larner J., Minneman K.* Human Pharmacology. Molecular to Clinic. – Mosby, 1998. – 1001 p.
4. *CIBIS-II* Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. – 1999. – **353**. – P. 9–13.
5. *Poole-Wilson P. A., Swedberg K., Cleland J. G. et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – **362**. – P. 7–13.
6. *Апостолова Е. С., Михайлюк А. И., Цирельсон В. Г.* Квантово-химическое описание реакций. – Москва: ИЦ МОРФ, 1999. – С. 43–48.
7. *Головенко Н. Я.* Фізико-хімічна фармакологія. – Одеса: Астропринт, 2004. – 585 с.
8. *Соловьев М. Е., Соловъев М. М.* Компьютерная химия. – Москва: Солон-пресс, 2005. – С. 175–185.
9. *Фленигeн М., Коморницки Э., Мак-Ивер Дж.* // Полуэмпирические методы расчета электронной структуры / Под ред. Дж. Сигала. – Москва: Мир, 1980. – Т. 2. – С. 5–64.
10. *Ландау М. А.* Молекулярные механизмы действия физиологически активних соединений. – Москва: Наука, 1981. – 262 с.
11. *Минкин В. И., Симкин Б. Я., Миняев Р. М.* Теория строения молекул. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – 560 с.

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

Надійшло до редакції 21.11.2006