

В. А. Фроловский, *Ю. Н. Студнев*, *Т. Л. Гарибова*, *И. П. Галаева*,
В. А. Крайнева, *Т. А. Воронина*

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СВЯЗЫВАЮЩЕГО САЙТА ДИФЕНИНА И ДРУГИХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ — АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ — БЛОКАТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

ГУ Научно-исследовательский институт фармакологии РАМН, Москва

Методом АМ-1 выполнен квантово-механический расчет параметров мест связывания на рецепторном белке антиконвульсантов, механизм действия которых сопряжен с блокадой натриевых каналов. Расчеты и формирование обучающей выборки веществ проводились с учетом требований, заданных к структурам антиконвульсантов.

Конструирование физиологически активных соединений, избирательно действующих на определенный рецептор, требует знания основных геометрических параметров связывающего сайта рецептора, наличия в нем связывающих центров, липофильных или гидрофильных областей. К сожалению, прямое определение топологии связывающего сайта по данным рентгеноструктурного анализа рецепторного комплекса в отсутствие и присутствии лиганда на сегодняшний день весьма проблематично. Поэтому эту задачу приходится решать косвенными методами, например, построением трехмерной модели связывающего сайта рецепторного белка по биологически активной конформации лиганда, комплементарного данному сайту. В настоящей работе рассмотрены некоторые особенности строения связывающего сайта антиконвульсантов (АК) — блокаторов натриевых каналов, используемых при лечении эпилепсии.

На схеме 1 указана локализация дифенин, карбамазепин, ламотриджин, фелбамат и ремасемид мест связывания. Строение данного типа “рецепторов” до конца не изучено. Известно, что они состоят из нескольких белковых субъединиц, которые располагаются в биологических мембранах клеток в радиальном порядке, формируя натриевые каналы.

Для построения моделей связывающего сайта рецепторов широко используют теоретический конформационный анализ (ТКА), по результатам которого можно судить о строении связывающего сайта рецептора, предполагает формирование обучающей выборки структур (ОВ) из максимального числа сходных по строению молекул, обладающих идентичным типом активности, и выбор близких геометрических параметров для всех исследованных молекул. Представленная в работах [1–3] база структур АК, механизм действия которых сопряжен с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, гетерогенна по представленным химическим структурам и мала по объему, чтобы сформировать из нее достаточную для конформационного анализа ОВ. ОВ АК, сформированная только по терапевтическому эффекту, охватывает более широкий круг соединений различных химических классов [1–48]. Представлялось целесообразным отобрать для ТКА соединения из ОВ, сформированной по терапевтическому эффекту. Выбор сходных структур

осуществлялся с учетом представленных в работе [3] структурно-функциональных особенностей и закономерностей строения молекулярного каркаса АК-блокаторов натриевых каналов.

Дифенин (Ia), карбамазепин (IIa) и его производные (IIб, IIв), имея достаточно простые и конформационно жесткие структуры, представляют удобную модель для проведения ТКА и могут служить базовыми соединениями для формирования ОВ. На схеме 2 показаны соединения, вошедшие во вновь сформированную ОВ. На схеме показана также взаимосвязь между структурами, а в ряде случаев для наглядности представлен путь перехода от одной структуры к другой.

В ОВ включено также соединение VIa, не проявляющее противосудорожной активности (ПСА)[4, 6].

При проведении теоретического конформационного анализа ОВ и последующего моделирования связывающего сайта АК мы исходили из следующих предположений:

а) Во взаимодействии с рецептором участвуют атомы с неподеленной электронной парой, π -связь или ароматический секстет в составе фармакофорных фрагментов (ФФ), которые способны образовывать водородные связи [3, 48]. При этом взаимное пространственное расположение ФФ в биологически активных конформациях всех исследуемых молекул должно быть идентичным. Кроме того, такая конформация должна быть энергетически достижимой, т.е. ее энергия не должна превышать энергию наиболее выгодной конформации этой же молекулы более, чем на 5 ккал/моль.

б) При взаимодействии лиганда и рецептора важную роль играют гидрофобные контакты.

в) Молекула лиганда, содержащая как гидрофильные, так и липофильные группы, находясь вблизи рецептора, ориентируется таким образом, что ее гидрофобная составная часть обращена к поверхности рецепторного белка.

Для иллюстрации результатов ТКА ниже приведены примеры пространственных моделей структур Ia, IIб, IIв, III и IXж, занимающих центральное место в ОВ, а также IV и VIa (схема 3).

Пространственное расположение ФФ в соединении Ia считалось приоритетным. Пространственные модели структур ОВ, расположенные в проекциях А, Б и В,

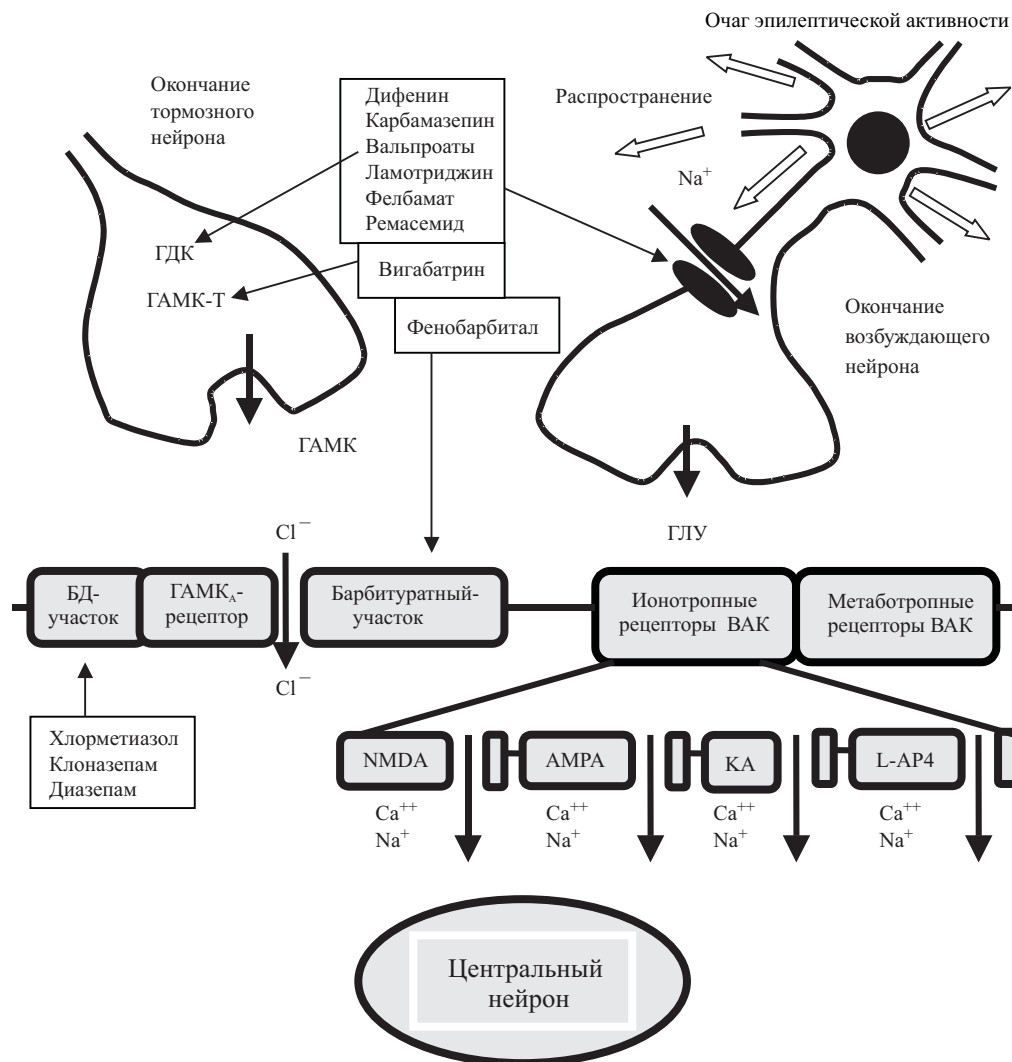


Схема 1. Средства, применяемые при больших и малых эпилептических припадках, и основное направление их действия (ГАМК — γ -аминомасляная кислота, ГЛУ — глутаминовая кислота, ГДК — глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-Т — ГАМК-трансфераза, БД — бензодиазепин, NMDA — N-метил-D-аспарагиновая кислота, AMPA — (\pm)- α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-фосфоно-вая кислота, КА — каиновая кислота, L-AP4 — L-2-амино-фосфономаляная кислота).

позволяют предположить, что связывающий сайт — это полость в рецепторном белке. В полость вписываются все структуры ОВ, а в случае представленных в ОВ объемных молекул именно полость позволяет иметь большую поверхность контакта рецептор-лиганд. Существенный вклад в объем ряда соединений ОВ вносят фенильные группы. Они являются причиной недостаточной активности некоторых соединений ОВ (например, Ia и VIa), т.к. не позволяют ФФ в полной мере взаимодействовать со связывающими центрами рецептора, которые располагаются на стенках внутри полости. Полость имеет ограничения по размеру. На дне полости находится небольшая по объему гидрофобная область для связывания бензольного цикла. Она не только фиксирует лиганд внутри рецепторной полости, но и участвует в ориентации ФФ относительно связывающих центров рецептора.

Наглядным примером, поясняющим изложенное, служит тот факт, что замена в Ia одной из фенильных групп на H, CH₃, C₂H₅ (Ib, Iv и Ig) повышает ПСА соединений. Это результат изменения местоположения

гидантоинового цикла в полости рецептора (см. схему 3, проекции A–B, Ia, Iv). Разрыв связи C(5)–N(1) в гидантоиновом цикле Ia (соединение VIa) приводит к полной потере им ПСА из-за удаления амидного атома азота от связывающего центра рецептора, несмотря на значительное увеличение конформационной подвижности ФФ. Конформация молекулы VIa, полученная в результате совмещения структур Ia и VIa, характеризуется расстояниями между O(C_{аром}–C–C=O)–N(NH₂C=O) и H(C_{аром}–C–H)–N(NH₂C=O), равными 4,277 и 2,421 Å соответственно (для Ia расстояние O(C(4)=O)–N(1) — 3,584 Å). Замена фенильной группы в VIa на H, Cl, Me, Et (VIb–d) ведет к появлению у соединений высокой ПСА [4, 6, 49], связанной с изменением местоположения ФФ внутри рецепторной полости.

О некоторых особенностях строения связывающего сайта можно судить по результатам совмещения ФФ имидазолидинового цикла Ib (схема 4, a, б) и его структурных аналогов 3-фенил-имидазолидин-2,4-диона (Ха) (схема 4, в), обладающего меньшей ПСА по

сравнению с Ib и 3-фенил-4-гидрокси-2-имидазолон (Xб) (схема 4, *з*), не обладающего ПСА [50] с ФФ 1,2,4 триазинового цикла ламотриджина (Xв) (схема 4, *а*) и его производного Xг (схема 4, *б-з*) [1–3].

По-видимому, ослабление ПСА Xа и Xб сопряжено с понижением доли участия во взаимодействии со связывающим центром рецептора атома углерода в положении 5 имидазолидинового цикла (схема 4, *в, з*).

Следует подчеркнуть, что остается неизвестной природа самого связывающего центра. Кроме того, по данным теоретического конформационного анализа сложно судить о конкретных координатах расположения связывающих центров в рецепторной полости. В настоящее время речь может идти исключительно о соотношении расположения связывающих центров относительно, например, бензольного цикла — общего структурного фрагмента ОВ (см. схему 3 проекции *A–B*). Графическая модель связывающего сайта рецептора с размещенными в ней соединениями Ia и Ib (проекция *A* и *B*) представлена на схеме 5.

В случае проекции *B* обозначение липофильной области отсутствует. Более сильное взаимодействие ФФ Ib со связывающими центрами рецептора, чем у ФФ Ia, показанное на модели связывающего сайта, согласуется с данными по активности указанных соединений. Здесь же представлены расстояния между атомами ФФ,

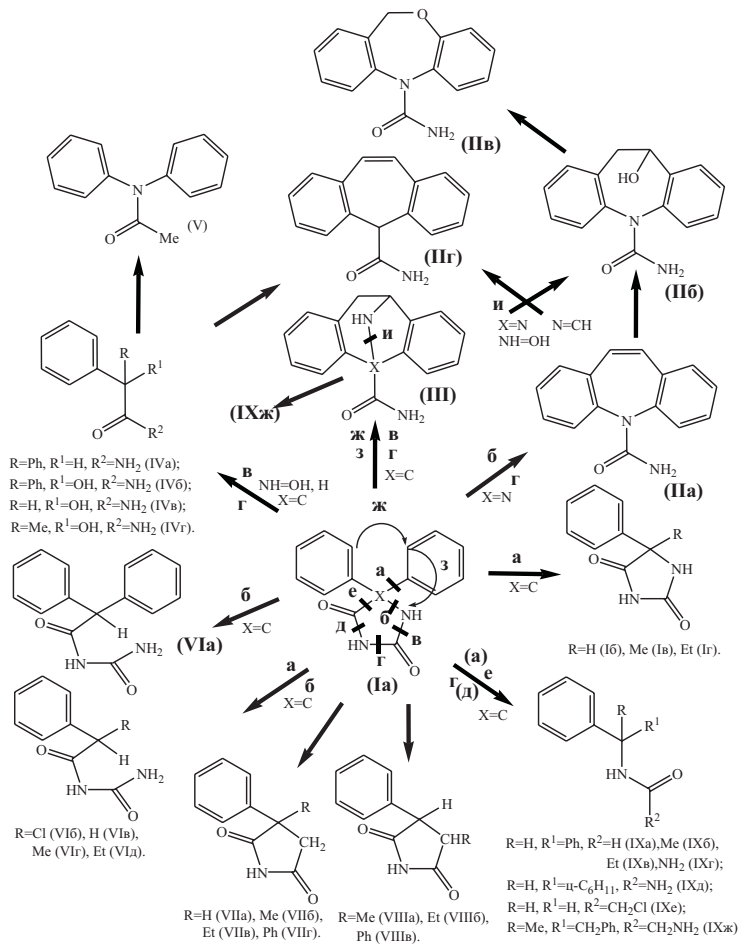
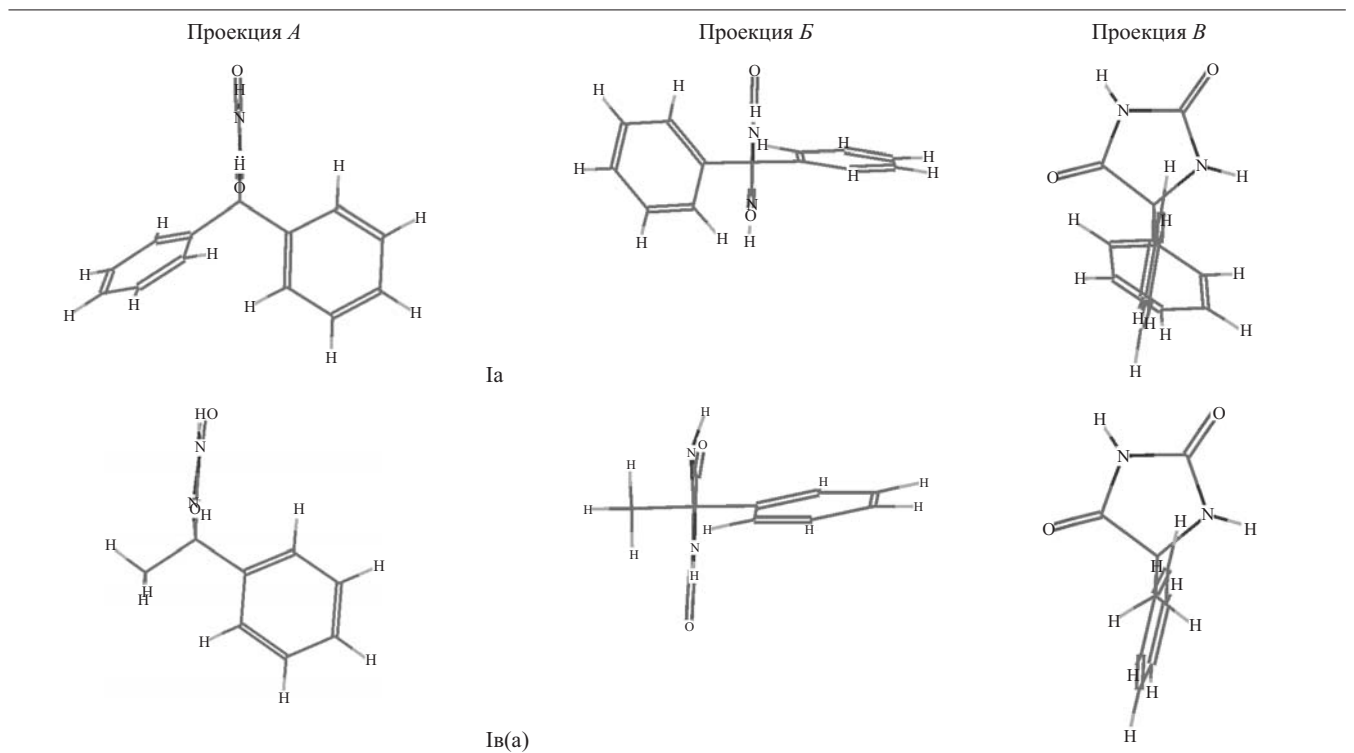
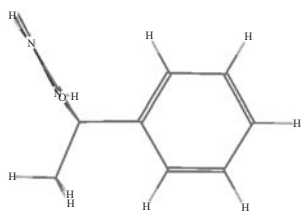
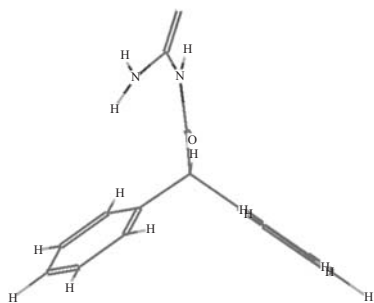
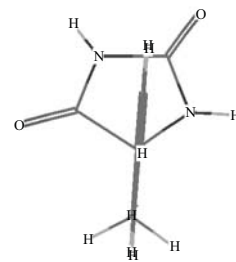
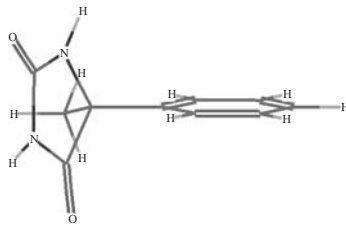


Схема 2. Обучающая выборка структур АК, сформированная для проведения теоретического конформационного анализа.

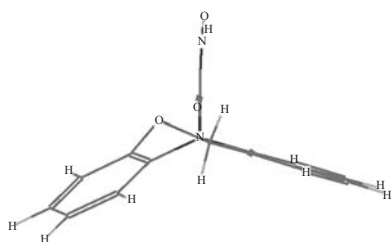
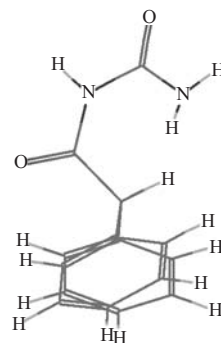
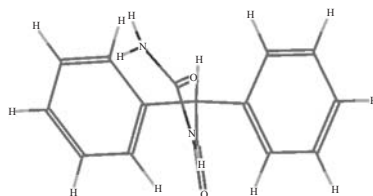




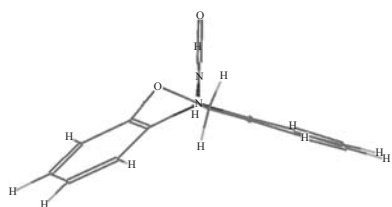
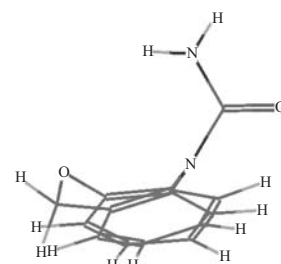
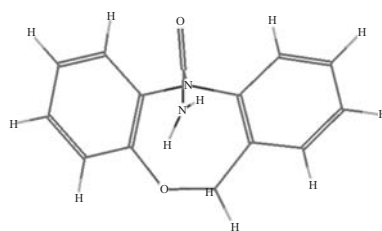
IV(б)



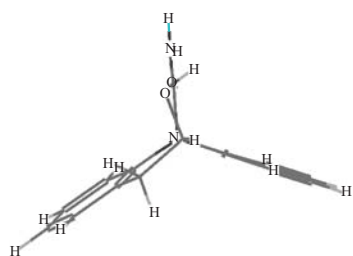
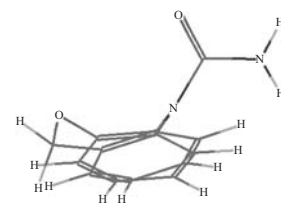
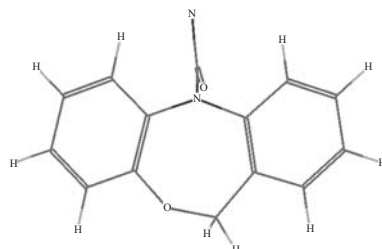
VIa



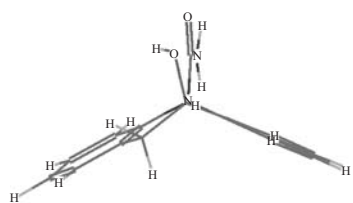
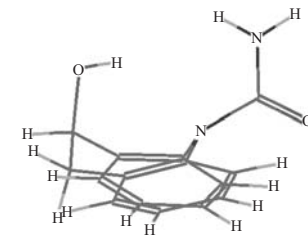
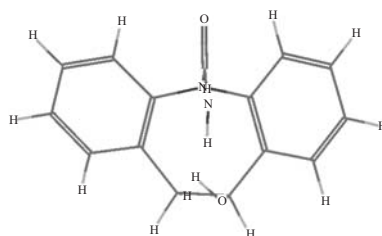
IV(a)



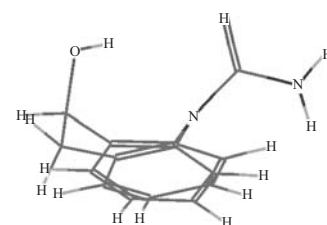
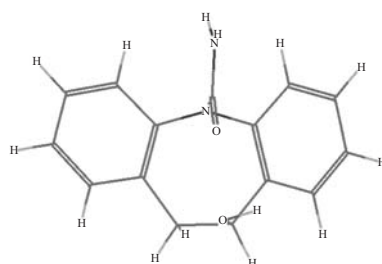
IV(б)



IV(a)



IV(б)



участвующими во взаимодействии с рецептором и границей рецепторной полости.

Как видно из схемы 3 (проекция *Б* и *В*), о ширине рецепторной полости (схема 5, проекция *В*) следует

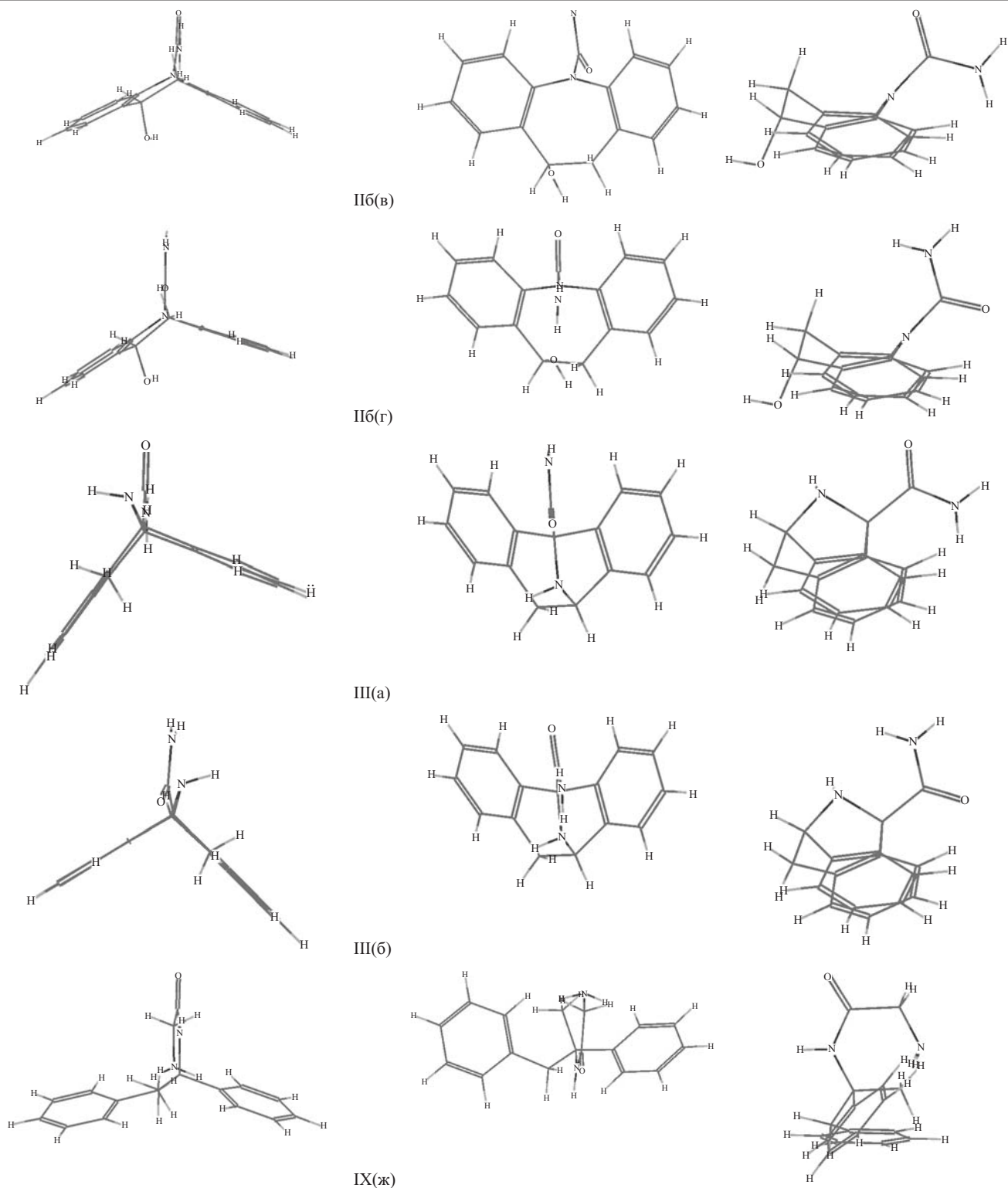


Схема 3. Пространственные модели некоторых противосудорожных средств, полученные в результате квантовомеханических расчетов.

судить не только по расстоянию между элементами ФФ (L_1), участвующими в образовании водородной связи между лигандом и рецептором, но и по размеру липофильной составной части лиганда. Конформационный анализ в случае соединений Пв, Пб и Пб показал, что ширина рецепторной полости составляет

$5,311 \text{ \AA}$ (L_2). Разница между L_1 и L_2 у соединений ОВ указывает на то, что связывающие центры находятся на своеобразных выступах на стенках полости, как показано на схеме 5 (проекция В).

Исходя из модели связывающего сайта рецептора, становится очевидной невысокая ПСА, проявленная

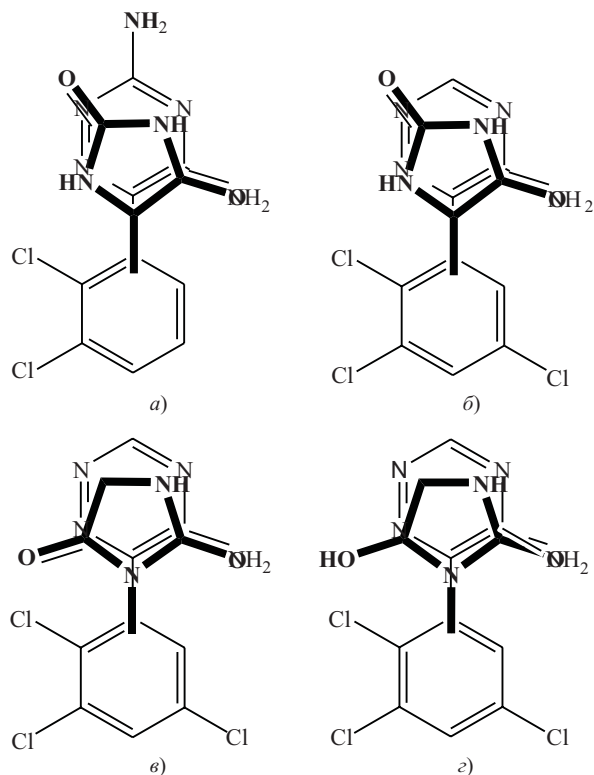


Схема 4. Последовательность совмещения ФФ имидазолидинового цикла Ib (проекция а, б), Xa (проекция в) и Xб (г) с ФФ 1,2,4 триазинового цикла известных АК 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-[1, 2, 4]триазина (ламотриджин) (Xв) (проекция а) и 5-амино-6-(2,3,5-трихлорфенил)-[1, 2, 4]триазина (Xг) (проекция б – г).

Противосудорожная активность соединений на модели судорог, вызванных максимальным электрошоком, у мышей

Вещества	Доза, мг/кг	Количество животных с экстензией задних конечностей, %	Количество погибших животных, %
Контроль	—	100	80
XIa	50	100	88
	100	88	88
XIб	50	62*	38*
	100	100	43*
XIв	50	100	88
	100	62*	50*
XIг	100	100	33*
XIд	100	100	33*
XIе	100	83	66
	200	83	33*
	300	17*	0
XIж	50	100	100
XIз	50	100	100
XIи	50	100	100
XIk	50	100	100
XIl	50	100	100
XIm	50	100	100
XIn	100	100	83
XIо	100	100	67
	200	100	33*

* Достоверность отличий от контроля при $P \leq 0,01$ (критерий χ^2).

соединениями IVa, V, VIIa – г, VIIIa – в и IXa – е [51]. Отметим совместимость модели связывающего сайта рецептора и пространственных моделей структур АК, представленных в работах [1 – 3].

Нами исследована ПСА ряда соединений (XIa – о), имеющих в определенной степени элементы сходства с соединениями, представленными на схеме 2: PhC(O)NHCH₂C(O)NHCH₂Ph (XIa), 2,4-Cl₂C₆H₃C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂Ph (XIб), *n*-ClC₆H₄NHC(O)NHCH₂C(O)NHCH₂Ph (XIв), PhCH₂OC(O)NH₂ (XIг), PhCH₂NHC(O)NH₂ (XIд), (PhCH₂)₂NC(O)NH₂ (XIе), (PhNHNH)₂CO (XIж), Ph₂NC(O)OMe (XIз), Ph₂NNHC(O)NH₂ (XIи), PhC(O)NHCH₂Ph (XIк), 1,3-(NH₂C(O)NH)₂C₆H₄ (XIл), CF₃C(O)NHCH₂Ph (XIм), *n*-MeC₆H₄O(CH₂)₂OC(O)NH₂ (XIн), *n*-ClC₆H₄NHC(O)OCH₂(CF₂)₂H (XIо). Сравнение вычисленных в ходе анализа ОВ структурных параметров моделируемого связывающего сайта Ia с геометрическими параметрами соединений XIa – о позволило выявить недостатки в структуре указанных соединений, не позволяющие им проявить высокую ПСА.

Экспериментальная химическая часть

ТКА проводили с помощью программы по оптимизации параметров молекул МОРАС квантовомеханическим методом AM1 из комплекта компьютерной программы ChemOffice.

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker-250 (DMSO-d₆, внутренний стандарт — ТМС). ИК-спектры записаны на спектрометре Perkin-Elmer 580-B. Вещества исследованы в таблетках КВг. В ИК-спектрах присутствуют характерные полосы поглощения (ν_{\max} , см⁻¹): 3390 – 3320 (NH), 1750 – 1680 (OC=O), 1660 – 1600 (NC=O). Температура плавления определялась на приборе Mettler FP61. Данные элементного анализа соединений на С, Н, N соответствующим расчетным.

N-Бензоилглицина бензиламид (XIa). Смесь 8,3 г (0,04 моль) этилового эфира N-бензоил глицина 5,57 мл (0,05 моль) бензиламина в 60 мл смеси толуол – гептан (1:1) выдерживают при кипении в течение 48 ч, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают смесью толуол – гептан (1:1) и высушивают в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. К осадку добавляют 100 мл 0,4 н. водного раствора гидроксида натрия и 50 мл этилового спирта. Смесь выдерживают при температуре 50°C в течение 2,5 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 7,94 г XIa (74 %), т.пл. 158,7 ± 0,4°C. C₁₆H₁₆N₂O₂. ПМР-спектр, δ, м.д.: 3,92 д (2H, CH₂CO), 4,31 д (2H, CH₂Ph), 7,3 м, 7,5 м, 7,91 м (10H, C₆H₅), 8,45 т (1H, NHBz), 8,82 т (1H, NH).

Аналогично получены из этилового эфира:

N-(2,4-Дихлорбензоил)глицина (XIб). 11,73 г (87 %), т.пл. 189,1 ± 0,4°C. C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₂. ПМР-спектр, δ, м.д.: 3,9 д (2H, CH₂CO), 4,31 д (2H, CH₂Ph),

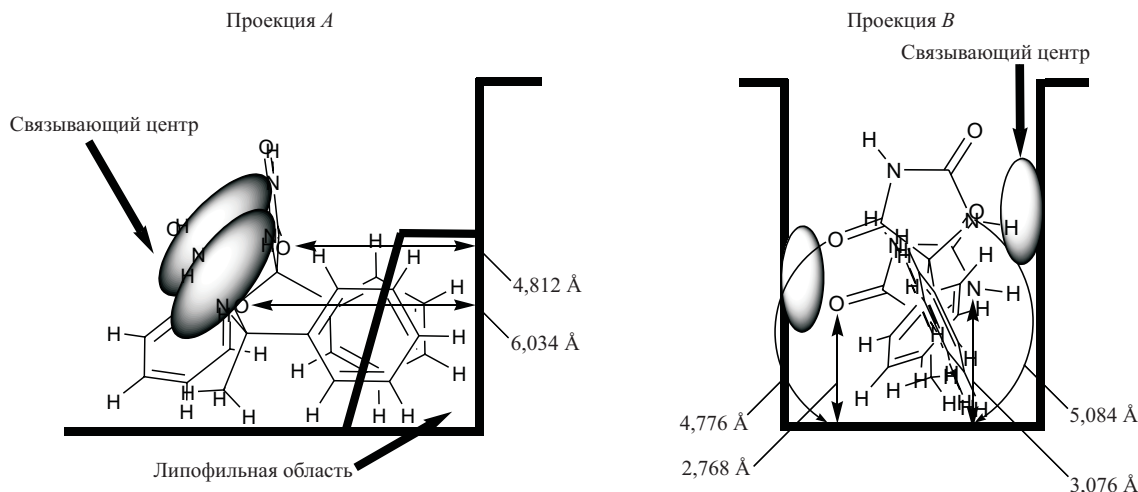


Схема 5. Графическая модель связывающего сайта АК, механизм действия которых сопряжен с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов.

7,27 м (5H, C₆H₅), 7,52 м, 7,68 с (3H, C₆H₃), 8,4 т (1H, NHBz), 8,76 т (1H, NH).

N-(*n*-Хлорфенилкарбамоил)глицина (XIв). 9,53 г (75 %), т.пл. 218,7 ± 0,4°C. C₁₆H₁₆ClN₃O₂. ПМР-спектр, δ, м.д.: 3,77 д (2H, CH₂CO), 4,30 д (2H, CH₂Ph), 6,44 т (1H, NH), 7,30 м, 7,35 дд (9H, C₆H₅, C₆H₄), 8,50 т (1H, NHBz), 8,96 с (1H, NH).

N-Бензоилглицина этиловый эфир. К смеси 14 г (0,1 моль) гидрохлорида этилового эфира глицина и 10,4 мл (0,09 моль) бензоил хлорида в 100 мл хлороформа при температуре 10–15°C прикапывают 27,8 мл (0,2 моль) триэтиламина. Охлаждение убирают и после завершения экзотермической реакции реакционную смесь выдерживают при температуре 50°C в течение 1,5 ч, охлаждают, промывают 0,1 н. раствором соляной кислоты до pH ≈ 2–3, водой, 0,1 н. раствором Na₂CO₃ до pH ≈ 7–8, водой и высушивают MgSO₄. Растворитель упаривают в вакууме, остаток продукт-сырец (16,04 г, 86%, бензоил хлорид) используют в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Т.пл. 58,2 ± 0,4°C (гептан – этилацетат) (т.пл. 59–60°C [52, 53], 58–59°C [54]). ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,21 т (3H, CH₃), 3,96 д (2H, CH₂CO), 4,11 кв (2H, OCH₂), 7,5 м, 7,88 м (5H, C₆H₅), 8,89 т (1H, NH).

Аналогично получены этиловый эфир:

N-(2,4-Дихлорбензоил)глицина. 20,13 г (81%, 2,4-дихлорбензоил хлорид), т.пл. 81,9 ± 0,4°C (гептан – этилацетат) (т.пл. 81,5–83°C [54]). ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,18 т (3H, CH₃), 3,82 д (2H, CH₂CO), 4,07 кв (2H, OCH₂), 7,52 м, 7,68 с (3H, C₆H₃), 8,86 т (1H, NH).

N-(*n*-Хлорфенилкарбамоил)глицина. 17,33 г (75%, *n*-хлорфенилизотиоцианат), т.пл. 160,6 ± 0,4°C (толуол) (т.пл. 160–161°C [55]). ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,16 т (3H, CH₃), 3,85 д (2H, NCH₂), 4,1 кв (2H, OCH₂), 6,52 т (1H, NH), 7,35 дд (4H, C₆H₄), 9,0 с (1H, NH).

Соединения XIг – о авторы использовали в виде готовых веществ.

Экспериментальная фармакологическая часть

Эксперименты проводили на белых, беспородных мышках-самцах массой 18–20 г, которые получали электрические стимулы (50 Гц, 50 мА), длительно – 0,2 с, через краниальные электроды. Используемый показатель – максимальная тоническая экстензия задних конечностей, которая возникает у 100% контрольных животных. В эксперименте оценивалась способность исследуемых веществ предупреждать развитие тонической экстензии и гибель животных при их введении внутрибрюшинно за 30 мин до максимального электрошока. Каждая доза испытывалась на 10–12 животных [56].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием теста Фишера (χ²) (компьютерная программа “Biostat”).

Результаты изучения противосудорожного действия соединений приведены в таблице.

Таким образом, предложена модель связывающего сайта Ia и других антиконвульсантов, механизм действия которых сопряжен с блокадой натриевых каналов. Модель связывающего сайта построена на основании данных ТКА, анализа взаимосвязи структура – активность и поэтому в некоторой степени ее строение упрощено. Тем не менее, нельзя не заметить, что применение простых физических моделей приводит зачастую к весьма обнадеживающим результатам при конструировании соединений с заданной фармакологической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. J. Eadie and F. J. E. Vajda (ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology. Antiepileptic Drugs, Pharmacology and Therapeutics*, V. 138, Springer-Verlag, Berlin (1999).
2. T. Anger, D. Madge, M. Mulla, et al., *J. Med. Chem.*, **44**(2), 115–137 (2001).
3. В. А. Фроловский, Ю. Н. Студнев, Т. Л. Гарибова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(9), 3–15 (2004).
4. Р. Барлоу, *Введение в химическую фармакологию*, ИЛ, Москва (1959).

5. Д. А. Харкевич (ред.), *Успехи в создании новых лекарственных средств*, Медицина, Москва (1973).
6. M. Negwer, *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms*, 7th Edition, Vols. 1 – 3, Akad. Verl., Berlin (1994).
7. P. Kwan, G. Sills, and M. Brodic, *Pharmacol. Ther.*, **90**, 21 – 34 (2001).
8. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, 2, ООО “Новая волна”, Москва (2002).
9. US Pat. 4824951; *Chem. Abstr.*, **110**, 75494n (1989).
10. Fr. Pat. 2618780; *Chem. Abstr.*, **111**, 174133w (1989).
11. A. Chimirri, A. Sarro, and G. Sarro, *J. Med. Chem.*, **32**(1), 93 – 95 (1989).
12. P. Coudert, C. Rubat, J. Couquelet, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **24**(5), 551 – 555 (1989).
13. US Pat. 4772615; *Chem. Abstr.*, **107**, 134212g (1987).
14. S. Katayama, N. Ae, T. Kodo, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(5), 691 – 701 (2003).
15. M. Jansen, H. Potschka, C. Brandt, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(1), 64 – 73 (2003).
16. H. Annoura, K. Nakanishi, M. Uesugi, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **10**(2), 371 – 384 (2002).
17. C. Pedregal, W. Prowse, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**(2), 433 – 436 (2002).
18. P. Yogeewari, D. Sriram, L. Jit, et al., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **37**(3), 231 – 236 (2002).
19. A. Chimirri, R. Gitto, S. Quartarone, et al., *Farmaco*, **57**(9), 759 – 764 (2002).
20. M. Pawlowski, J. Katlabi, S. Jurczyk, et al., *Farmaco*, **57**(9), 697 – 702 (2002).
21. J. Obniska, A. Zejc, and A. Zagorska, *Acta Pol. Pharm.*, **59**(3), 209 – 214 (2002).
22. A. Hadri, A. Abouabdellah, U. Thomet, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(13), 2824 – 2831 (2002).
23. K. Kiec-Kononowicz, C. Mueller, E. Pekala, et al., *J. Heterocycl. Chem.*, **39**(2), 243 – 254 (2002).
24. H. Dogan, A. Duran, S. Rollas, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **10**(9), 2893 – 2898 (2002).
25. N. Eddington, D. Cox, R. Roberts, et al., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **37**(8), 635 – 648 (2002).
26. E. Pirianowick-Chaber, R. Paruszewski, *Acta Pol. Pharm.*, **59**(4), 239 – 242 (2002).
27. Z. Aktuerk, F. Kilic, K. Erol, et al., *Farmaco*, **57**(3), 201 – 206 (2002).
28. E. Goessnitzer, A. Krbavcic, W. Wendelin, et al., *Monatsh. Chem.*, **133**(9), 1177 – 1186 (2002).
29. R. Gitto, M. Zappala, G. Sarro, et al., *Farmaco*, **57**(2), 129 – 134 (2002).
30. I. Collins, C. Moyes, W. Davey, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(8), 1887 – 1900 (2002).
31. B. Masereel, S. Rolin, F. Abbate, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(2), 312 – 320 (2002).
32. С. А. Казарян, К. П. Григорян, Р. Г. Пароникян, и др., *Хим.-фарм. ж.*, **35**(9), 21 – 23 (2001); S. A. Kazaryan, K. P. Grigoryan, R. G. Paronikyan, et al., *Pharm. Chem. J.* [English translation], **35**(9), 485 – 487 (2001).
33. E. Galati, M. Monforte, N. Miceli, et al., *Farmaco*, **56**(5 – 7), 459 – 462 (2001).
34. В. А. Фроловский, Т. Л. Гарибова, Т. А. Воронина, *Хим.-фарм. ж.*, **35**(5), 7 – 9 (2001); V. A. Frolovskii, T. L. Garibova, T. A. Voronina, et al., *Pharm. Chem. J.* [English translation], **35**(5), 239 – 242 (2001).
35. S. Grasso, G. Sarro, A. Sarro, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(4), 463 – 466 (2001).
36. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян, *Хим.-фарм. ж.*, **35**(1), 9 – 11 (2001); E. G. Paronikyan, S. N. Sirakanyan, A. S. Noravyan, et al., *Pharm. Chem. J.* [English translation], **35**(1), 8 – 10 (2001).
37. J.-M. Stutzmann, G. Bohme, A. Boireau, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(9), 1205 – 1210 (2001).
38. A. Chimirri, A. Sarro, G. Sarro, et al., *Farmaco*, **56**(11), 821 – 826 (2001).
39. M. Kubicki and P. Codding, *J. Mol. Struct.*, **561**(1 – 3), 65 – 70 (2001).
40. K. Andersen, J. Soerensen, J. Lau, et al., *J. Med. Chem.*, **44**(13), 2152 – 2163 (2001).
41. H. Bräuner-Osborne, J. Egebjerg, E. Nielsen, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(14), 2609 – 2645 (2000).
42. S. Grasso, G. Sarro, A. Sarro, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(21), 4414 – 4421 (1999).
43. K. Andersen, J. Soerensen, P. Huusfeldt, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(21), 4281 – 4291 (1999).
44. В. А. Фроловский, Г. И. Ковалев, Ю. Н. Студнев, Г. Г. Розанцев, *Хим.-фарм. ж.*, **33**(11), 40 – 44 (1999); V. A. Frolovskii, G. I. Kovalev, Yu. N. Studnev, and G. G. Rozantsev, *Pharm. Chem. J.* [English translation], **33**(11), 611 – 615 (1999).
45. M. Geurts, J. Poupaert, G. Scriba, et al., *J. Med. Chem.*, **41**(1), 24 – 30 (1998).
46. J. Carson, R. Carmosin, P. Pitis, et al., *J. Med. Chem.*, **40**(11), 1578 – 1584 (1997).
47. M. Brown, G. Brown, and W. Brouillette, *J. Med. Chem.*, **40**(4), 602 – 607 (1997).
48. Г. Г. Розанцев, В. А. Фроловский, Ю. Н. Студнев, *Хим.-фарм. ж.*, **32**(7), 3 – 9 (1998); G. G. Rozantsev, V. A. Frolovskii, and Yu. N. Studnev, *Pharm. Chem. J.* [English translation], **32**(7), 345 – 351 (1998).
49. E. Swinyard and J. Toman, *J. Pharmacol.*, **100**, 151 – 157 (1950).
50. S. Cortes, Z. -K. Liao, D. Watson, et al., *J. Med. Chem.*, **28**(5), 601 – 606 (1985).
51. G. Chen, R. Portman, C. Ensor, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **103**, 54 – 61 (1951).
52. B. Johnston, *J. Biol. Chem.*, **221**, 1037 – 1046 (1956).
53. A. Dornow and H. Theidel, *Ber.*, **88**, 1267 – 1275 (1955).
54. S. Conway, R. Perni, *Synth. Comm.*, **28**(9), 1539 – 1545 (1998).
55. С. Р. Белан, К. Д. Шевцова-Шиловская и Н. Н. Мельникова, *Ж. Общ. химии*, **36**(4), 640 – 641 (1966).
56. В. П. Фисенко, Е. В. Арзамасцев, Э. А. Бабаян и др. (ред.), *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА “Ремедиум”, Москва (2000).

Поступила 28.10.04

FEATURES OF THE STRUCTURE OF BINDING SITES OF DIPHENIN AND OTHER ANTICONVULSANTS BELONGING TO THE GROUP OF SODIUM CHANNEL BLOCKERS

V. A. Frolovskii, Yu. N. Studnev, T. L. Garibova, I. P. Galaeva, V. A. Kraineva, and T. A. Voronina

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Quantum-mechanical calculations of the structural parameters of the binding sites of diphenin and other anticonvulsants, whose mechanism of action is based on sodium channel blocking, have been performed using the AM-1 method. A learning set was selected taking into account the known general requirements to the structure of anticonvulsants.