



УДК 539.193:615.78

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ  
БЕТА<sub>2</sub>-АДРЕНОМИМЕТИКОВ.  
ПРЕДСКАЗАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ КОНФОРМАЦИИ  
АГОНИСТОВ И ТОПОГРАФИИ АКТИВНОГО ЦЕНТРА РЕЦЕПТОРА

*Жоров Б. С., Говырин В. А.*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова  
Академии наук СССР, Ленинград*

Методом атом-атомных потенциалов выполнен теоретический конформационный анализ ряда бета-адреномиметиков, проявляющих высокую активность к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов морской свинки. На основании сопоставления наиболее выгодных форм гибких соединений с конформациями полужесткого производного тетрагидронафталина выделена биологически активная конформация бета<sub>2</sub>-адреномиметиков, характеризующаяся (-)-*гош*-конформацией фрагмента Ph-C-C-N, *транс*-конформацией фрагмента C-C-N-R, перпендикулярным расположением бензольного кольца и плоскости, построенной на связях Ph-C-C, и *цис*-расположением мета-гидроксила пирокатехинового кольца и β-гидроксила этаноламиновой цепочки. Обсужден вопрос о влиянии энергии продуктивной конформации субстрата на его биологическую активность. Предложена топографическая модель активного центра бета<sub>2</sub>-адренорецептора.

Современные представления о строении активного центра бета-адренорецептора [1—3] основаны на результатах химико-фармакологических исследований, на сопоставлении химической структуры и фармакологической активности адреномиметиков и адреноблокаторов. Согласно этим представлениям, в активном центре бета-адренорецептора имеются четыре ионогенные группы, комплементарные азоту и гидроксильным группам природного медиатора — норадреналина, а также область связывания бензольного кольца. Поскольку норадреналин и большинство синтетических адреномиметиков — соединения конформационно гибкие, пространственное расположение функциональных групп активного центра бета-адренорецептора остается неясным до тех пор, пока не определена биологически активная (продуктивная) конформация агониста. В то же время именно знание общих и отличительных черт топографии активных центров макромолекул, ответственных за синтез, хранение, высвобождение, рецепцию и инактивацию катехоламинов, может открыть путь к направленному созданию эффективных избирательных лекарственных средств.

В настоящей работе на основании результатов теоретического конформационного анализа 11 бета<sub>2</sub>-адреномиметиков сделана попытка определить их биологически активную конформацию и построить топографическую модель активного центра бета<sub>2</sub>-адренорецептора. Среди большого числа известных бета-адреномиметиков мы выбрали производные норадре-

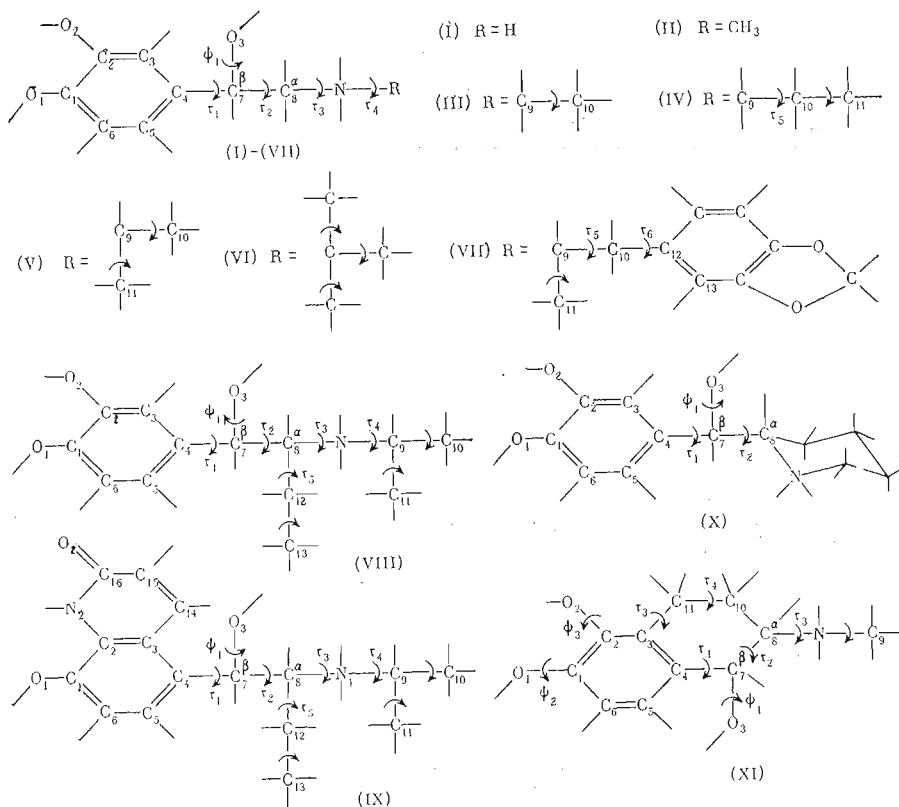


Рис. 1. Модели молекул, обозначения атомов и углов внутреннего вращения

налина [4–6] (соединения (I)–(VIII)), а также ряд соединений, характеризующихся высокой и избирательной активностью по отношению к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам гладких мышц изолированных бронхов морской свинки: прокатерол (IX) [7], римитерол (X) [8], производное тетрагидроафталина (XI) [9]. Структурные формулы перечисленных соединений приведены на рис. 1.

*Модели молекул и потенциальные функции.* В расчетных моделях всех соединений для атома C<sup>β</sup> приняли R-конфигурацию, как у природного медиатора. Для соединения (VIII) рассматривали эритро- и трео-изомеры, для соединений (XI), (X) – наиболее активные эритро-изомеры, а для соединения (XI) – активный трео-изомер. Атом азота считали протонированным. Мета- и пара-гидроксилы соединений (I)–(X) фиксировали в плоскости бензольного кольца так, как показано на рис. 1. Пиперидиновый цикл соединения (X) жестко фиксировали в конформации кресла. В расчете были использованы следующие значения длины связей (Å): C<sub>sp<sup>2</sup></sub>–C 1,54; C<sub>sp<sup>2</sup></sub>–C<sub>sp<sup>2</sup></sub> 1,39; C–H 1,07; C–N 1,47; C–O 1,43; N–H 1,0; O–H 0,96; C<sub>sp<sup>2</sup></sub>–N 1,39; C=O 1,32. Валентные углы атомов углерода метильных групп и атомов пиперидинового цикла приняли тетраэдрическими, атомов C<sub>sp<sup>2</sup></sub> и N (2) (для соединения (IX)) – равными 120°, атомов кислорода O(1) и O(2) – равными 109°. Валентные углы остальных атомов рассматривали как независимые геометрические параметры.

Конформационную энергию вычисляли методом атом-атомных потенциалов с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий, водородных связей, возможности деформации валентных углов. При расчете соединения (VII) принимали во внимание энергию гидратации по методу Гиббсона и Шераги [10]. Невалентные взаимодействия определяли по потенциалу Букинггема с параметрами Дашевского [11].

## Отсчет углов внутреннего вращения

Соединение	Угол	Атомы
(I)–(XI)	$\tau_1$	C(3)–C(4)–C(7)–C(8)
(I)–(X)	$\tau_2$	C(4)–C(7)–C(8)–N
(I)–(IX)	$\tau_3$	C(7)–C(8)–N–C(9)
(III), (V)–(IX)	$\tau_4$	C(8)–N–C(9)–C(10)
(VI), (VII)	$\tau_5$	N–C(9)–C(10)–C
(VIII), (IX)	$\tau_5$	C(7)–C(8)–C(12)–C(13)
(I)–(XI)	$\psi_1$	C(4)–C(7)–O–H
(XI)	$\tau_2$	C(4)–C(7)–C(8)–C(10)
(XI)	$\tau_3$	C(4)–C(3)–C(11)–C(10)
(XI)	$\tau_4$	C(3)–C(11)–C(10)–C(8)
(XI)	$\tau_5$	C(7)–C(8)–N–C
(XI)	$\psi_2$	C(2)–C(1)–O–H
(XI)	$\psi_3$	C(3)–C(2)–O–H

Электростатическую энергию рассчитывали в монополярном приближении. Значения точечных  $\sigma$ -зарядов на атомах устанавливали методом Дель Ре [12]. Значение диэлектрической проницаемости приняли равным 4. Углы внутреннего вращения отсчитывали согласно правилам IUPAC [13] от *цис*-конформаций атомов, номера которых приведены в табл. 1. Торсионные потенциалы приняли в следующей форме [14, 15]:

$$U(C_{sp^3}-C_{sp^2})=U(C_{sp^3}-N)=1,5(1-\cos 3\tau);$$

$$U(C_{sp^3}-C_{sp^2})=0,29(1-\cos 6\tau);$$

$$U(C_{sp^3}-OH)=0,53(1-\cos 3\tau);$$

$$U(C_{sp^2}-OH)=2,0(1+\cos 2\tau).$$

Энергию отклонения валентных углов атомов  $C_{sp^3}$ , N, O относительно их идеальных значений рассчитывали с силовыми постоянными, равными 30, 50 и 90 ккал·моль<sup>-1</sup>·рад<sup>-2</sup> соответственно [16]. Энергию водородных связей N–H...O определяли по потенциалу Морзе [16] с равновесным расстоянием 0...Н 1,8 Å и энергией диссоциации 1 ккал/моль. При этом электростатические взаимодействия атомов, образующих водородные связи, не исключались из рассмотрения. При расчете соединения (IX) имели в виду также возможность образования водородной связи C–H...O между периглеродом нафталиноподобного цикла и  $\beta$ -гидроксилом этаноламинной цепочки [17]. Параметры потенциала водородной связи C–H...O приняли такими же, как для связи N–H...O, однако из-за слабого электростатического притяжения атомов C–H и O суммарная энергия диссоциации водородной связи в первом случае оказывается меньше. Замыкание циклогексенового цикла соединения (XI) обеспечивали стягивающим потенциалом.

При поиске устойчивых конформаций в качестве начальных приближений углов  $\tau_i$  и  $\psi_i$  принимали соответственно значения  $\pm 90$  и  $60^\circ$ , характерные для наиболее выгодных конформаций норадреналина [18], а для остальных двугранных углов — все комбинации заторможенных конформаций соответствующих этаноподобных фрагментов. Градиент энергии в пространстве обобщенных координат вычисляли векторным методом, без использования конечных разностей. Расчеты выполнены с помощью универсальной конформационной программы [19].

*N*-Алкилпроизводные норадреналина. Одной из характерных особенностей молекул бета-адреномиметиков является наличие алкильного заме-

## Энергия (ккал/моль) устойчивых конформаций N-алкилпроизводных норадреналина

Соединение	$\tau_4, \tau_5$	$\tau_2, \tau_3$								
		<i>tt</i>	<i>tg</i>	<i>tg<sup>-</sup></i>	<i>gt</i>	<i>gg</i>	<i>gg<sup>-</sup></i>	<i>g<sup>-</sup>t</i>	<i>g<sup>-</sup>g</i>	<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>
(V)	<i>t</i>	0,6	4,9	0,4	2,8	4,4	3,7	0,0	→	0,6
	<i>g</i>	0,5	2,0	2,3	2,5	1,9	4,6	0,2	1,5	→
	<i>g<sup>-</sup></i>	0,8	5,6	2,1	2,9	4,4	2,9	0,2	→	4,5
(II)	—	0,4	2,3	0,5	2,6	2,3	3,8	0,0	2,1	1,0
(VI)	—	0,6	8,5	4,2	2,7	5,3	→	0,0	→	7,3
(III)	<i>t</i>	0,5	2,3	0,6	2,6	2,1	→	0,0	→	0,9
	<i>g</i>	0,8	2,1	→	2,8	2,3	→	0,4	→	→
	<i>g<sup>-</sup></i>	0,8	→	0,6	3,0	→	→	0,2	→	0,9
(IV)	<i>tt</i>	0,9	2,6	0,9	2,9	2,4	→	0,4	→	1,2
	<i>tg</i>	0,9	2,5	1,0	2,8	1,6	→	0,2	→	1,3
	<i>tg<sup>-</sup></i>	0,9	2,8	0,8	2,7	2,5	→	0,3	→	0,7
	<i>gt</i>	0,9	2,3	→	3,1	2,6	→	0,8	→	→
	<i>gg</i>	0,8	2,0	→	2,6	2,4	→	0,4	→	→
	<i>g<sup>-</sup>t</i>	1,2	→	0,9	3,3	→	→	0,6	→	1,1
	<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>	0,8	→	0,6	3,0	→	→	0,0	→	0,9

Примечания. Стрелка в табл. 2—7 означает, что при минимизации энергии от данного исходного приближения произошел переход в область, соответствующую иному исходному приближению. Конформации *gg<sup>-</sup>* и *g<sup>-</sup>g* *n*-пентапоподобных фрагментов невыгодны по невалентным взаимодействиям и у соединений (III), (IV), (VII) не рассчитывались.

Таблица 3

## Энергия (ккал/моль) устойчивых конформаций протокилола (VII)

$\tau_4, \tau_5$	$\tau_2, \tau_3$						
	<i>tt</i>	<i>tg</i>	<i>tg<sup>-</sup></i>	<i>gt</i>	<i>gg</i>	<i>g<sup>-</sup>t</i>	<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>
Изолированная молекула							
<i>tt</i>	3,6	6,0	6,2	5,7	5,9	1,7	→
<i>tg</i>	2,7	5,1	4,2	4,8	4,0	1,6	1,6
<i>tg<sup>-</sup></i>	2,3	4,8	5,3	3,7	4,0	1,7	→
<i>gt</i>	5,0	9,6	→	6,0	7,7	3,6	→
<i>gg</i>	2,4	8,7	→	1,6	7,8	1,9	→
<i>g<sup>-</sup>t</i>	3,5	→	3,6	5,6	→	2,8	3,7
<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>	1,2	→	2,2	3,8	→	0,0	2,8
Гидратированная молекула							
<i>tt</i>	0,5	4,0	3,1	2,4	3,1	0,4	→
<i>tg</i>	1,2	3,0	3,7	1,5	3,9	0,4	0,4
<i>tg<sup>-</sup></i>	0,3	2,5	3,7	2,3	2,8	0,4	→
<i>gt</i>	2,0	8,1	→	3,1	6,6	0,7	→
<i>gg</i>	1,2	7,2	→	5,0	6,7	1,6	→
<i>g<sup>-</sup>t</i>	0,5	→	1,4	2,7	→	0,0	2,8
<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>	0,4	→	0,4	2,0	→	0,5	1,4

стителю при атоме азота. Выполненный нами теоретический конформационный анализ пяти N-алкилпроизводных норадреналина (табл. 2) показывает, что у всех этих соединений наиболее предпочтительны *g<sup>-</sup>t*- и *tt*-конформации фрагмента Ph-C-C-N-R, а угол  $\tau_1$  приблизительно равен 90°. На основании этих данных можно заключить, что размер N-алкильного заместителя лишь в незначительной степени влияет на конформационные свойства бета-адреномиметиков.

*Протокилол (VII)*. В табл. 3 приведены результаты поиска устойчивых конформаций одного из наиболее активных бета-адреномиметиков —

## Энергия (ккал/моль) устойчивых конформаций изоэтарина (VIII)

Изомер	$\tau_4, \tau_5$	$\tau_2, \tau_3$								
		<i>tt</i>	<i>tg</i>	<i>lg<sup>-</sup></i>	<i>gt</i>	<i>gg</i>	<i>gg<sup>-</sup></i>	<i>g<sup>-</sup>t</i>	<i>g<sup>-</sup>g</i>	<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>
<i>эритро</i> -( $\beta R, \alpha S$ )	<i>tt</i>	4,0	5,1	0,8		5,0	5,3	5,1		1,1
	<i>tg</i>	→		2,5				2,9	5,4	0,9
	<i>lg<sup>-</sup></i>			0,4	6,0		4,0	5,0		3,2
	<i>gt</i>	3,9	4,4	3,7	→	4,4	→	2,4	4,2	→
	<i>gg</i>	3,2		5,0	5,1	5,1	→	0,0	3,9	→
	<i>gg<sup>-</sup></i>	0,4		2,5	2,7		→	2,0		
	<i>g<sup>-</sup>t</i>	→		3,2	→			→		
	<i>g<sup>-</sup>g</i>	5,3		4,6			→	3,4		
	<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>	4,0		2,4				5,3		5,8
	<i>трео</i> -( $\beta R, \alpha R$ )	<i>tt</i>	3,1		2,3	5,7	5,4		3,0	→
<i>tg</i>		0,0	5,2		5,5		0,1	→		
<i>lg<sup>-</sup></i>		2,3		3,2	4,2		0,9	→	3,0	
<i>gt</i>			3,3	2,0		2,4	5,8	2,1	5,3	
<i>gg</i>		2,8	2,3	5,0		4,9	3,1	1,6		
<i>gg<sup>-</sup></i>		4,6	4,9	3,7		3,2	3,8	2,1	5,5	
<i>g<sup>-</sup>t</i>		→		4,2	→	5,3	→	3,5		
<i>g<sup>-</sup>g</i>		2,3					2,7	→		
<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>		5,1		5,2			3,7	→		

Примечания. Энергия глобального минимума *эритро*-изомера превышает энергию глобального минимума *трео*-изомера на 0,1 ккал/моль. Пропуски в таблице соответствуют устойчивым конформациям с энергией 6—15 ккал/моль.

Таблица 5

Энергия (ккал/моль) устойчивых конформаций ( $\beta R, \alpha S$ )-*эритро*-изомера прокатерола (IX) \*

$\tau_2-\tau_5$	$\tau_1^{**}$				$\tau_2-\tau_5$	$\tau_1^{**}$			
	-160°	-90°	+90°			-160°	-90°	+90°	
			a	б				a	б
<i>g<sup>-</sup>lgg</i>	4,7	3,1	4,4	0,4	<i>lg<sup>-</sup>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup></i>		1,7		3,8
<i>llg<sup>-</sup>g</i>	→	0,4		2,0	<i>lg<sup>-</sup>gg<sup>-</sup></i>		2,7		4,0
<i>lg<sup>-</sup>lg<sup>-</sup></i>		0,0		1,8	<i>gtgg<sup>-</sup></i>	4,5	2,9	3,4	1,5
<i>tg<sup>-</sup>tt</i>		0,5	3,7	0,4	<i>g<sup>-</sup>llg</i>				4,5
<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup>lg</i>		4,1		3,7	<i>g<sup>-</sup>lgt</i>		3,4		1,9
<i>g<sup>-</sup>g<sup>-</sup>tl</i>		3,0		1,7	<i>gg<sup>-</sup>lg<sup>-</sup></i>		4,4	4,4	2,9
<i>g<sup>-</sup>lgg<sup>-</sup></i>		2,2	4,8	1,8	<i>gggt</i>				3,7
<i>lg<sup>-</sup>lg</i>	→	2,0		1,4					

\* Пропуски в таблице соответствуют устойчивым конформациям с энергией 5—8 ккал/моль; идентификаторы углов  $\tau_2-\tau_5$  расположены в порядке возрастания энергии соответствующих конформаций ( $\beta R, \alpha S$ )-*эритро*-изоэтарина (табл. 5).

\*\* а — без учета водородной связи C(14)—H...O(3); б — с учетом водородной связи C(14)—H...O(3).

протокилола [4]. Минимизацию энергии проводили с учетом энергии гидратации, а энергию изолированной молекулы получали, вычитая энергию гидратации из общей энергии. Из сравнения табл. 2 и 3 видно, что даже столь большой заместитель при азоте, как у протокилола, не изменяет существенно конформационных свойств фрагмента Ph-C-C-N-R этой молекулы по сравнению с другими N-алкилзамещенными адреномиметиками. Наиболее предпочтительные конформации гидратированной и изолированной молекулы характеризуются одинаковыми значениями углов  $\tau_2-\tau_4$  (*g<sup>-</sup>lg<sup>-</sup>*) и различаются лишь углом  $\tau_5$ .

*Изоэтарин* (VIII) является избирательным бета<sub>2</sub>-адреномиметиком, широко применяемым как в экспериментальных исследованиях, так и в

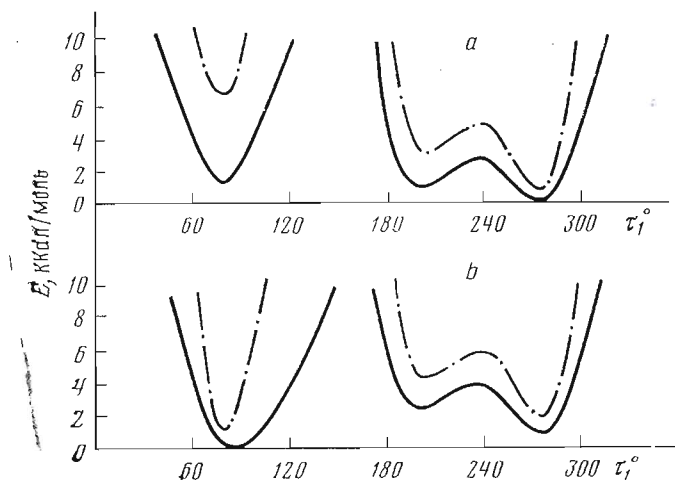


Рис. 2. Зависимость конформационной энергии модельного соединения — фрагмента прокатерола от угла  $\tau_1$ : без учета (а) и с учетом (б) водородной связи С(14)—Н...О. Пунктирные линии — фиксированная геометрия ( $\tau_2 = \psi_1 = -60^\circ$ , тетраэдрические валентные углы у  $C^\alpha, C^\beta$ ); сплошные линии — для каждого значения  $\tau_1$  рассчитаны оптимальные значения  $\tau_2, \psi_1$  и валентных углов при  $C^\beta$

медицинской практике. Результаты минимизации конформационной энергии *эритро*- и *трео*-изомеров (табл. 4) говорят о том, что конформационные возможности фрагмента Ph-C-C-N весьма слабо зависят от конфигурации атома  $C^\alpha$ . Наиболее выгодны (—)-*гош*- и *транс*-конформации этого фрагмента. Невалентное отталкивание  $\alpha$ -этильного радикала от изопропиламинной группы и бензольного кольца существенно ограничивает конформационную свободу изоэтарина — энергией менее 2 ккал/моль обладают лишь 6 конформаций *эритро*-изомера и 3 конформации *трео*-изомера.

*Прокатерол (IX)*. Конформационная специфика этого высокоизбирательного бета<sub>2</sub>-адреномиметика по сравнению с изоэтаринном обуславливается главным образом взаимодействием этаноламинной цепи с группой С(14)—Н. На рис. 2а приведены зависимости конформационной энергии (без учета электростатики) модельного соединения — фрагмента прокатерола с уменьшенной до этанола боковой цепью от угла  $\tau_1$ , рассчитанные с жесткой (пунктирная линия) и оптимизируемой геометрией. Если в первом случае конформер с углом  $\tau_1 + 90^\circ$  проигрывает конформеру с  $\tau_1 - 90^\circ$  более 5 ккал/моль вследствие невалентного отталкивания атома кислорода от группы С(14)—Н, то в модели с упругими валентными углами разница энергии этих двух конформеров снижается до 1 ккал/моль. Учет возможности образования водородной связи С—Н...О делает конформер с  $\tau_1 90^\circ$  наиболее предпочтительным (рис. 2б). Этот эффект водородной связи обуславливается не притяжением атомов кислорода и водорода, а возможностью их сближения до расстояния, меньшего суммы ван-дер-ваальсовых радиусов. Так, в модели с жесткой геометрией выигрыш энергии для конформера с  $\tau_1 90^\circ$  от введения водородной связи составил ~7 ккал/моль при энергии самой связи ~0,5 ккал/моль. Наличие в циклической части соединения (IX) электроотрицательных атомов, по-видимому, благоприятствует образованию водородной связи С(14)—Н...О(3).

При минимизации энергии соединения (IX) в качестве исходных приближений для угла  $\tau_1$  принимали значения 90,  $-160$  и  $-90^\circ$  (рис. 2), а для углов  $\tau_2 - \tau_5$  — значения, соответствующие низкоэнергетическим ( $E < 4,5$  ккал/моль) конформациям *эритро*-изоэтарина. Результаты минимизации приведены в табл. 5. Сближение атомов С(14)—Н и О(3) воз-

Энергия (ккал/моль) устойчивых конформаций ( $\beta R$ ,  $\alpha R$ )-трео-изомера соединения (XI) \*

$\tau_5, \psi_1$	Конформация цикла		$\tau_5, \psi_1$	Конформация цикла	
	диаксиальная	диэкваториальная		диаксиальная	диэкваториальная
$tg$	1,3	0,4	$tg^-$	0,7	0,0
$gg$	1,6	1,7	$gg^-$	0,9	1,6
$g^-g$	3,9	0,9	$g^-g^-$	3,6	0,4

\*  $\psi_2 = \psi_3 = 180^\circ$ ; конформации с  $\psi_1 = 180^\circ$  неустойчивы.

Таблица 7

Свободная энергия (ккал/моль) ассоциации ( $\Delta G = \Delta G_{ассоц}$ ) бета-адренорецепторов и катехоламинов с различными заместителями при азоте (R), ее изменение ( $\Delta \Delta G$ ) с увеличением R и энергия экстракции из воды в липофильную среду заместителей R ( $\Delta G_{экстр}$ )

Соединение	R	Фармакологические данные <sup>1*</sup>			Кинетические данные <sup>2*</sup>			$\Delta G_{экстр}$ [22]
		$pD_2^{3*}$ [5]	$\Delta G^{**}$	$\Delta \Delta G$	$K_g \cdot 10^4, M$ [34]	$\Delta G$	$\Delta \Delta G$	
(I)	H	6,02	-8,32	0	2,7	-4,9	0	0
(II)	Me	7,05	-9,73	-1,41	0,18	-6,55	-1,65	-0,8
(V)	$iPr$	7,69	-10,62	-2,30	0,021	-7,8	-2,9	-1,9

<sup>1\*</sup> Изолированные бронхи морской свинки; <sup>2\*</sup> изолированное сердце лягушки; <sup>3\*</sup>  $pD_2 = -\lg EC_{50}$ ; <sup>\*\*</sup>  $\Delta G = -2,3RT \cdot pD_2$ 

можно лишь при  $\tau_1 \approx 90^\circ$ , поэтому только от этого начального приближения расчет проведен в двух вариантах — с учетом и без учета водородной связи C—H...O. Введение этой связи приводит к дополнительной стабилизации конформеров с  $\tau_1 \approx 90^\circ$ , причем в некоторых случаях этот эффект достигает 4 ккал/моль. Вместе с тем невалентное отталкивание аминоалкильной  $\alpha$ -этильной группы от группы C(14)—H, имеющее место при  $\tau_1 \approx 90^\circ$ , приводит к тому, что область  $\tau_1 \approx -90^\circ$  оказывается все же несколько предпочтительнее.

*Римитерол (X)* — новый избирательный бета<sub>2</sub>-адреномиметик — содержит атом азота в составе пиперидинового цикла, благодаря чему конформационная свобода этого соединения по сравнению с изотарином ограничена. Расчет показал, что при экваториальном расположении заместителя в пиперидиновом цикле энергии (-)-*гош*-, *транс*- и (+)-*гош*-конформаций фрагмента Ph-C-S-N составляют соответственно 0; 0,9 и 3,3 ккал/моль. При аксиальном положении заместителя самая выгодная (+)-*гош*-конформация проигрывает по энергии глобальному минимуму 7,8 ккал/моль.

*Производное тетрагидронафталина (XI)* обладает ограниченной конформационной лабильностью, поэтому изучение его пространственного строения представляет особый интерес для определения продуктивной конформации бета<sub>2</sub>-адреномиметиков. Теоретический конформационный анализ модели гибкого цикла соединения (XI) — (R)-4-метилциклогексена показал, что для него, как и у молекулы циклогексена [20], устойчивы только конформации полукресла. В модели с упругими валентными углами оптимальные конформеры с аксиальным ( $\tau_1 \approx \tau_3 \approx -20^\circ$ ,  $\tau_2 \approx \tau_5 \approx 50^\circ$ ) и экваториальным ( $\tau_1 \approx \tau_3 \approx 20^\circ$ ,  $\tau_2 \approx \tau_4 \approx -50^\circ$ ) расположением метильной группы имеют приблизительно одинаковую энергию. При поиске устойчивых конформаций соединения (XI) (табл. 6) в качестве исходных приближений принимали указанные значения углов  $\tau_1$ — $\tau_4$ . Расчет показал, что из двух ориентаций мета- и пара-гидроксильных, оптимальных в смысле тор-

сионной энергии связей Ph—ОН [15] и возможности образования водородной связи ОН...О, конформации с  $\psi_2 = \psi_3 = 0^\circ$  проигрывают конформациям с  $\psi_2 = \psi_3 = 180^\circ \sim 3$  ккал/моль вследствие невалентного отталкивания между гидроксильной группой О(2)—Н и группой С(11)—Н<sub>2</sub>. В отличие от норадреналина [18] и его производных, где оптимальна лишь одна ориентация  $\beta$ -гидроксильной группы ( $\psi_1 = -60^\circ$ ), у соединения (XI) допустимы конформации с  $\psi_1 = -60^\circ$  и  $\psi_1 = 60^\circ$ . Из двух конформаций полукресла циклогексенового цикла предпочтительнее та, в которой атомы азота и кислорода занимают экваториальные положения и могут образовывать слабую водородную связь N—H...O.

*Об энергетическом критерии выбора продуктивной конформации.* Согласно результатам расчетов, приведенным выше, каждое из соединений (I)—(XI) характеризуется несколькими устойчивыми конформациями. Для выбора продуктивной конформации естественно исключить из числа претендентов те формы, которые недопустимы хотя бы у одного из активных агонистов либо в силу структурных ограничений, либо если их энергия превышает некоторую величину  $\Delta H_{\text{возб}}^A$ , представляющую собой предельно допустимую (с точки зрения активности вещества) энтальпию конформационного возбуждения агониста при его сорбции на рецепторе.

Как по оккупационной теории Кларка, так и по теории скорости Пейтона [21] в условиях равновесия показатель активности агониста  $EC_{50}$  (концентрация агониста, вызывающая эффект, равный половине максимального) определяется в первом приближении соотношением скоростей прямой ( $K_1$ ) и обратной ( $K_{-1}$ ) реакций образования комплекса агониста с рецептором

$$EC_{50} = K_{-1}/K_1 \quad (1)$$

и, таким образом, зависит от изменения свободной энергии системы рецептор — агонист

$$\Delta G_{\text{ассоц}} = -RT \ln (K_1/K_{-1}). \quad (2)$$

Для определения  $\Delta G_{\text{ассоц}}$  воспользуемся уравнением энергетического баланса образования фермент-субстратного комплекса [22], дополнив его энтальпиями конформационного возбуждения рецептора ( $\Delta H_{\text{возб}}^P$ ) и агониста ( $\Delta H_{\text{возб}}^A$ ):

$$\Delta G_{\text{ассоц}} = \Delta G_{\text{сближ}}^A + \Delta G_{\text{экстр}}^A + \Delta H_{\text{возб}}^A + \Delta H_{\text{возб}}^P + \Delta H_{\text{внутр}}^{AP}, \quad (3)$$

где  $\Delta G_{\text{сближ}}^A$  — потеря энтропии лиганда при сближении с рецептором,  $\Delta G_{\text{экстр}}^A$  — изменение свободной энергии, обусловленное экстракцией агониста из воды в область активного центра,  $\Delta H_{\text{внутр}}^{AP}$  — энтальпия взаимодействия рецептора и агониста. Не останавливаясь на численной оценке отдельных членов правой части уравнения (3), отметим, что, если затраты энергии на конформационное возбуждение рецептора представляются функционально оправданными, то конформационное возбуждение агониста должно неизбежно вызывать уменьшение  $\Delta G_{\text{ассоц}}$  и, следовательно, снижение активности вещества по сравнению с вариантом, когда сорбция агониста не вызывает его перехода в энергетически невыгодную конформацию. Мы полагаем рациональным использовать для отбора продуктивных конформаций условие  $\Delta H_{\text{возб}}^A < 3$  ккал/моль, исключающее те формы, которые были бы по крайней мере на 2 порядка менее активны, чем «идеальная» конформация, являющаяся одновременно продуктивной и наиболее выгодной энергетически.

О четкой зависимости величины биологической активности от  $\Delta G_{\text{ассоц}}$  у бета-адреномиметиков свидетельствует хорошо известный факт увеличения активности в ряду норадреналин — адреналин — изопропилнорадреналин (табл. 7). Согласно нашим расчетам (табл. 2), а также данным Кира [23], увеличение в этом ряду заместителя при азоте от водорода до



изопропила практически не отражается на конформационных свойствах соединений. В то же время увеличение гидрофобности заместителя R, характеризующее уменьшением  $\Delta G_{\text{эстр}}^A$ , должно, согласно (3), приводить к увеличению  $|\Delta G_{\text{ассоц}}|$ . Из табл. 7 следует, что между изменением величины  $\Delta G_{\text{ассоц}}$ , оцененной исходя из фармакологических и кинетических данных, и величиной  $\Delta G_{\text{эстр}}^A$  действительно наблюдается удовлетворительное соответствие.

*Биологически активные конформации бета<sub>2</sub>-адреномиметиков.* Используя принятый нами критерий отбора продуктивных конформаций, определим области допустимых значений отдельных углов внутреннего вращения.

*Угол  $\tau_1$ .* Конформационная карта норадреналина [18], отражающая зависимость энергии от углов  $\tau_1, \tau_2$  при идеальных тетраэдрических значениях валентных углов атомов C<sup>α</sup>, C<sup>β</sup>, свидетельствует о том, что минимумам энергии соответствуют значения  $\tau_1 + 90^\circ$  и  $\tau_1 - 90^\circ$ . Плоские конформации с  $\tau_1 0$  и  $180^\circ$  находятся на вершине энергетического барьера (~4 ккал/моль). При квантово-химическом расчете норадреналина для  $\tau_1$  также получены оптимальные значения, равные  $90$  и  $-90^\circ$  [24]. Согласно рентгеноструктурным исследованиям приблизительно 20 производных фенилэтиламина (образ этих работ дан в монографии [25]), в большинстве случаев угол  $\tau_1$  близок к  $90^\circ$ . Плоская конформация фенилэтиламинового фрагмента была обнаружена лишь в кристалле (—)-адреналинтарtrate [26], где затраты энергии на перевод адреналина в невыгодную для изолированной молекулы плоскую конформацию компенсируются энергией кристаллической решетки [27]. Дополнительно дестабилизирует плоскую конформацию α-алкильный заместитель. Расчет α-метилзамещенного фенилэтиламина с упругими валентными углами атомов C<sup>α</sup>, C<sup>β</sup> показал, что вследствие невалентного отталкивания α-метила от орто-водородов бензольного кольца энергия плоской конформации превышает глобальный минимум на 5 ккал/моль, что больше  $\Delta H_{\text{возб}}^A$ .

Еще в большей степени, чем орто-водороды бензольного кольца, препятствует реализации плоских конформаций пери-водород нафталиноподобного цикла. Расчет показывает, что у соединения (IX) допустимые значения угла  $\tau_1$  занимают весьма узкие области вблизи значений  $\pm 90^\circ$ . Таким образом, высокая активность соединений (VIII) и (IX) позволяет предположить, что продуктивными являются конформации с перпендикулярным расположением плоскостей арильной группы и C—C<sup>β</sup>—C<sup>α</sup>.

*Углы  $\tau_2, \tau_3$*  характеризуют конформационное состояние наиболее важного фрагмента Ph-C-C-N-R. У стерически нагруженного соединения (VI) из 9 мыслимых конформаций этого фрагмента 6 конформаций (*tg, gg, gg<sup>-</sup>, g<sup>-</sup>g, g<sup>-</sup>g<sup>-</sup>, tg<sup>-</sup>*) обладают энергией, превышающей  $\Delta H_{\text{возб}}^A$  (табл. 2). Эти же конформации недопустимы вследствие структурных ограничений у соединения (X), а также невыгодны (за исключением *tg<sup>-</sup>*) у соединений (VIII) и (IX). В конформации *gt* электростатическое притяжение между находящимися в *транс*-положении амино- и β-гидроксильной группами ослаблено, вследствие чего энергия этой конформации близка к  $\Delta \ddot{H}_{\text{возб}}^A$  у нескольких соединений. Энергия конформации *tt* колеблется у соединений (I) — (X) от 0,4 до 1,2 ккал/моль.

У всех производных фенилэтиламина, за исключением соединения (IX), глобальному минимуму энергии соответствует одна и та же конформация *g<sup>-</sup>t*. Энергия этой конформации у соединения (IX) зависит от  $\tau_1$  и при  $\tau_1 + 90^\circ$  составляет лишь 0,4 ккал/моль. С увеличением размера заместителя при азоте энергетическое преимущество *g<sup>-</sup>t*-конформации по сравнению с ближайшей к ней *tt*-конформацией, как правило, возрастает. Предпочтительность *g<sup>-</sup>t*-конформации обуславливается, с одной стороны, слабой водородной связью N—H...O, а с другой — невалентным притяжением между арильным радикалом и сближенным с ним N-алкильным

Расстояния (Å) между одноименными атомами при совмещении пирокатехнических колец соединений (II) и (XI)

Конформации		Расстояние			
(II)	(XI)	N	C(9)	O(3)	O(3)—H
<i>pg<sup>-t</sup></i>	<i>aagg</i>	0,56	1,05	1,68	1,06
<i>p<sup>-tt</sup></i>	<i>ectg<sup>-</sup></i>	1,27	2,70	1,49	2,16

Итак, из 9 конформаций фрагмента Ph-C-C-N-P лишь для 2 конформаций (*g<sup>-t</sup>* и *tt*) выполняется условие  $E < \Delta H_{\text{возб}}^A$ . Для ответа на вопрос, какая из этих двух конформаций продуктивна, сравним полужесткое соединение (XI) и его ближайший аналог среди конформационно гибких молекул — адреналин (II). При этом конформационное состояние у соединения (XI) будем обозначать четырьмя символами, из которых первые два характеризуют диаксиальное (*aa*) или диэкваториальное (*ee*) расположение заместителей в циклогексеновом фрагменте, имеющем форму полукресла, а вторые два символа — значения торсионных углов  $\tau_5$  и  $\psi$ . Конформационное состояние адреналина будем обозначать тремя символами, соответствующими углам  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\tau_3$ . Значение угла  $\tau_1 \approx +90^\circ$  обозначим символом *p* (perpendicular), а значение  $\tau_1 \approx -90^\circ$  — символом *p<sup>-</sup>*.

В работе [9] показано, что *транс*-изомеры у соединения (XI) по группе O-C-C-N на порядок активнее *цис*-изомеров. Из анализа молекулярных моделей устойчивых конформаций следует, что *транс*-конформация фрагмента O-C-C-N возможна лишь у *трео*-изомеров соединения (XI) при диаксиальном расположении amino- и  $\beta$ -гидроксильной групп. Благодаря возможности образования водородной связи N—H...O диэкваториальная конформация оказывается несколько предпочтительнее диаксиальной (табл. 6), но для обеих конформаций выполняется условие  $E < \Delta H_{\Delta 6}^{\text{об}}$ .

Поскольку в терминах углов внутреннего вращения ни одна из предпочтительных конформаций адреналина не имеет аналогов среди любых конформаций ( $\beta R, \alpha R$ )-*трео*-изомера соединения (XI), мы сопоставили декартовы координаты наиболее важных атомов N, C(9), O(3) и H—O(3) в системе координат, фиксированной относительно пирокатехнического кольца. При этом наибольшее подобие наблюдалось между двумя парами конформеров: 1) между *pg<sup>-t</sup>*-формой соединения (II) и *aagg*-формой соединения (XI), 2) между *p<sup>-tt</sup>*-формой соединения (II) и *ectg<sup>-</sup>*-формой соединения (XI) (табл. 8). Тот факт, что смещение одноименных атомов друг относительно друга в первом случае значительно меньше, чем во втором, дает основание полагать, что продуктивными являются *pg<sup>-t</sup>*-конформация соединений (II) — (X) и *aagg*-конформация соединения (XI). Сравнение соединений (II) и (XI) позволяет не только определить продуктивные значения углов  $\tau_2$ ,  $\tau_3$ , но и выбрать из двух оптимальных значений угла  $\tau_1$  значение  $\tau_1 + 90^\circ$ , соответствующее *цис*-расположению мета- и  $\beta$ -гидроксильных групп относительно линии, проходящей через атомы C(1) и C(4).

Углы  $\psi_2$ ,  $\psi_3$ . У большинства соединений конформации с  $\psi_2 = \psi_3 = 0^\circ$  и  $\psi_2 = \psi_3 = 180^\circ$  равновероятны, однако у соединения (XI) вторая конформация существенно предпочтительнее. Если предположить, что при взаимодействии с рецептором мета-гидроксил выступает в роли донора протона, то у соединения (IX) эта функция может быть выполнена NH-группой, входящей в нафталиноподобный цикл, причем вследствие структурных ограничений для атомов водорода NH- и OH-групп допустимо лишь одно положение, соответствующее конформации ( $\psi_2 = \psi_3 = 180^\circ$ ) остальных соединений. Это дает основание полагать, что указанная конформация продуктивна.

Остальные углы внутреннего вращения характеризуют конформации специфических фрагментов отдельных соединений. Значения этих углов, соответствующие оптимальным конформациям, даны в табл. 2—5.

Полученные с помощью ЭВМ эскизы продуктивных конформаций некоторых из рассмотренных соединений приведены на рис. 3.

Конформационный анализ относительно лабильных соединений (I) — (X) позволил существенно ограничить число разнообразных конформаций, однако не дал однозначного решения задачи. Решающее значение для окончательного выбора продуктивной конформации фрагмента Ph-C-C-N-R имело сопоставление координат атомов адреналина и полужесткого производного тетрагидронафталина. К сожалению, среди известных нам активных бета<sub>2</sub>-адреномиметиков не оказалось другого такого, который вследствие конформационной жесткости или других структурных ограничений мог бы подтвердить или опровергнуть сделанный выбор. Поэтому существенный интерес представили бы синтез и фармакологическое испытание конформационно жестких соединений, моделирующих как *g*<sup>-t</sup>, так и *tt*-конформации фрагмента Ph-C-C-N-R.

*Топография активного центра бета<sub>2</sub>-адренорецептора.* Установление продуктивной конформации бета<sub>2</sub>-адреномиметиков позволяет высказать определенные предположения о топографии активного центра бета<sub>2</sub>-адренорецептора. На рис. 3 предлагаемая модель активного центра представлена в виде ниши в объеме белковой глобулы с продуктивно сорбированными лигандами различного строения. Нижняя поверхность ниши образована областью связывания бензольного кольца лиганда — арилофильной группой *b* и областью связывания β-гидроксила. Фиксация области *b* с наиболее удаленной от аминогруппы стороны бензольного кольца лиганда осуществлена на том основании, что образование полноценного контакта арилофильной группы рецептора с ближайшей к аминогруппе стороной бензольного кольца встретило бы стericкое затруднение со стороны α-алкильного радикала наиболее активных (βR, αS)-эритро-изомеров соединений (VIII) и (IX), а также со стороны самой N-алкильной группы лиганда.

При совмещении пирокатехиновых колец продуктивных конформаций соединений (II) и (XI) наибольшим является расстояние между атомами кислорода β-гидроксильных групп, которое составляет ~1,7 Å (табл. 9), в то время как расстояние между протонами β-гидроксильных групп равно ~1 Å и может быть уменьшено за счет незначительного варьирования углов ψ. Это дает основание думать, что в комплексе с рецептором β-гидроксильная группа лиганда свойственна протонодонорная, а не протоноакцепторная функция. Об этом же свидетельствует отсутствие бета<sub>2</sub>-адреноблокирующей активности соединений, у которых β-гидроксил заменен оксиметильной группой [28]. Наконец, у соединения (IX) кислород β-гидроксильной группы участвует в двух внутримолекулярных водородных связях, C(14)—H...O...HN, что исключает для него возможность выступать в роли акцептора протона межмолекулярной водородной связи. Перечисленные факты позволяют приписать области β рецептора протоноакцепторное свойство и расположить ее на расстоянии ~2 Å от протона β-гидроксильной группы со стороны, наиболее удаленной от атома кислорода.

Удаленная от наблюдателя внутренняя поверхность ниши рецептора образована нуклеофильной группой *n* и гидрофобной областью *g*, которые расположены у наиболее доступных для межмолекулярных взаимодействий сторон амино- и N-алкильной групп лиганда. Изостеричные адреналину и изопропилнорадреналину соединения, у которых атом азота заменен атомом углерода, сохраняют незначительную адренергическую активность [29]. Это позволяет предположить, что между аминогруппой лиганда и нуклеофильной группой рецептора образуется умеренное электростатическое взаимодействие, а не водородная связь.

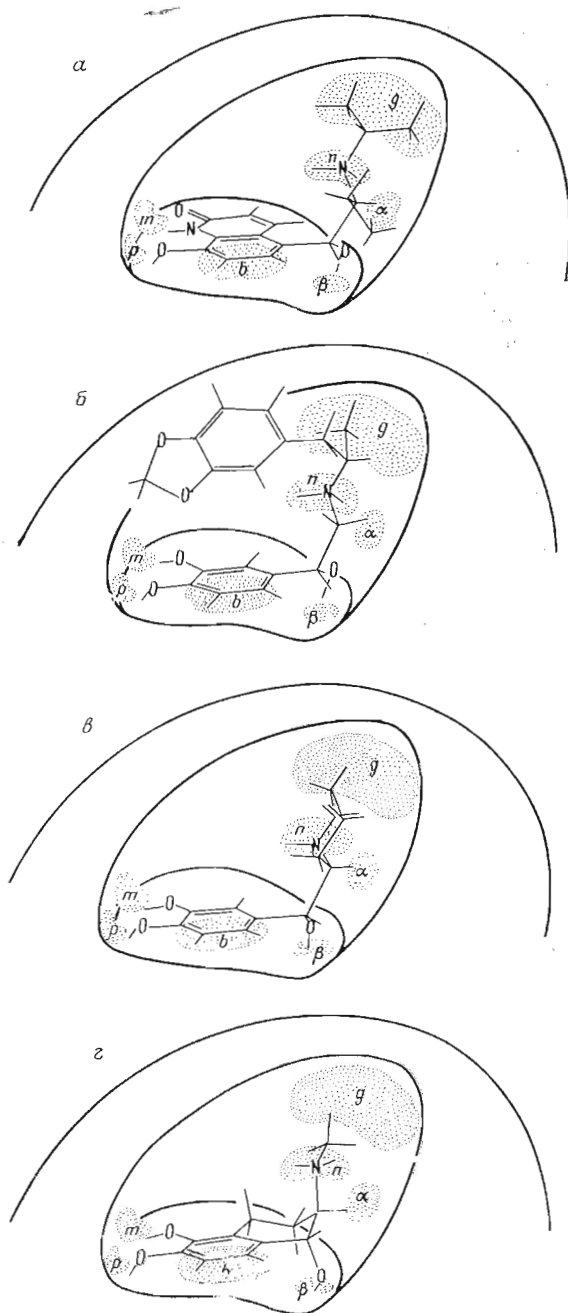


Рис. 3. Предлагаемая модель активного центра бета<sub>2</sub>-адренорецептора с сорбированными продуктивными конформерами прокатерола (*а*), прокилола (*б*), римитерола (*в*) и производного тетрагидронафталина (*г*). Точечной штриховкой обозначены следующие фрагменты рецептора: *n* — нуклеофильная группа; *b* — арилофильная группа; *beta* — протоноакцепторная группа; *m*, *p* — области связывания мета- и пара-гидроксилов лиганда; *g* — гидрофобная область; *alpha* — стерическое препятствие

Размеры гидрофобной области  $g$  приняты такими, чтобы обеспечить оптимальное связывание с  $N$ -изопропильной и  $N$ -*трет*-бутильной группами лигандов (рис. 3а). При связывании в активном центре ( $7R$ ,  $9S$ )-изомера протокилола (VII) с областью  $g$  взаимодействует одна лишь метильная группа (рис. 3б). Примечательно, что у близкого протокилолу соединения наиболее активен ( $7R$ ,  $9R$ )-изомер [30], у которого (если мысленно поменять местами метильную группу и протон у атома С(9), рис. 3б) с областью  $g$  рецептора могут взаимодействовать как метильная, так и метиленовая группы.

В работе [6] показано, что из четырех изомеров изоэтарина (VIII) наиболее активен ( $\beta R$ ,  $\alpha S$ )-*эритро*-изомер. В то же время у соединения (XI) наибольшая активность наблюдается у *трео*-изомеров [9]. С целью объяснения указанного противоречия авторы работы [9] предположили, что продуктивной является (+)-*гош*-конформация фрагмента Ph-C-C-N, закрепленная в полужестком соединении (XI), а *трео*-изомеры изоэтарина неактивны вследствие дестабилизации (+)-*гош*-конформации, вызываемой невалентным отталкиванием  $\alpha$ -этильного заместителя от бензольного кольца. Однако наши расчеты, как и данные ЯМР-спектроскопии [31], показывают, что конфигурация атома С $^\alpha$  не оказывает существенного влияния на конформационные возможности фрагмента Ph-C-C-N изоэтарина. Это позволило нам выдвинуть гипотезу о существовании в активном центре бета-адренорецептора группы, стерически препятствующей продуктивной сорбции  $\alpha R$ -алкиламещенных катехоламинов [32]. В предлагаемой модели активного центра стерическое препятствие находится в правой части ниши на таком расстоянии от протона, связанного с  $S$ -хиральным атомом С $^\alpha$ , чтобы затруднить продуктивную сорбцию не только ( $\alpha R$ )-этил-, но и ( $\alpha R$ )-метилзамещенных соединений (рис. 3а).

Левая часть ниши образована областями  $m$  и  $p$ , связывающими гидроксильные группы пирокатехинового кольца лиганда. Поскольку среди избирательных бета $_2$ -адреномиметиков имеются соединения, у которых указанные гидроксильные группы заменены другими группами, в предлагаемой модели области  $m$  и  $p$  локализованы лишь в первом приближении. Для уточнения топографии этих областей полезным может оказаться конформационный анализ бета $_2$ -адреномиметиков с различными заместителями в бензольном кольце, который мы предполагаем выполнить в дальнейшем.

Известно, что бета $_2$ -адреномиметической активностью обладают полимерные молекулы, у которых боковые радикалы представляют собой остатки адреналина или изопропилнорадреналина, сочлененные с основной цепью макромолекулы азидной связью, отходящей от орто-углерода С(5) бензольного кольца [33]. Предлагаемая модель активного центра согласуется с этим фактом, поскольку при указанном способе сочленения основной цепи с боковыми радикалами вся адреномиметическая макромолекула, за исключением сорбированного остатка катехоламина, оказывается за пределами ниши рецептора.

Таким образом, теоретический конформационный анализ различных по строению бета $_2$ -адреномиметиков позволил определить их продуктивные конформации и предложить модель активного центра бета $_2$ -адренорецептора, объясняющую многочисленные, иногда противоречивые, экспериментальные данные. Можно надеяться, что предложенная модель окажется полезной для направленного поиска эффективных лекарственных препаратов, в первую очередь бронходилататоров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Triggler D. J. Structure activity relations. Chemical constitution and biological activity.— In: Chemical pharmacology of the synapse (Triggler D. J., Triggler C. R., eds). London — New York: Acad Press, 1976, p. 233—430.
2. Алишкова С. В. Избирательное действие медиаторных средств. Л.: Медицина, 1974, с. 231—351.

3. Голиков С. Н., Кузнецов С. Г., Зацепин Э. П. Стереоспецифичность действия лекарственных средств. II: Медицина, 1973, с. 123—130.
4. Ariens E. J. The structure-activity relationships for occupancy of beta-adrenoceptor by agonists and antagonists in whole organ preparation.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, v. 139, p. 606—636.
5. Pratesi P., Villa L., Grana E. Molecular geometry and binding capacity in the series of beta-adrenergic compounds.— *Farmaco. Ed. sci.*, 1975, v. 30, № 5, p. 315—325.
6. Mardle M. J., Smith H., Spicer B. A., Poyser R. H. Bronchodilators giving reduced cardiovascular effects. Relative biological activities of the four isomers of 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoethanol.— *J. Med. Chem.*, 1974, v. 17, p. 513—516.
7. Yoshizaki S., Tamimura K., Tamada S., Yabuuchi Y., Nakagawa K. Sympathomimetic amines having a carbostyryl nucleus.— *J. Med. Chem.*, 1976, v. 19, № 9, p. 1138—1142.
8. Carney I., Daly M. J., Lightower J. E., Pichering R. W. Comparative pharmacology of WG253 (rimiterol hydrobromide), a new bronchodilator.— *Arch. int. pharmacodyn. et ther.*, 1971, v. 194, № 2, p. 334—345.
9. Nishikawa M., Kanno M., Kuriki H., Sugihara H., Motohashi M., Itih K., Miyashita O., Oka Y., Sanno Y. Selective beta-adrenoceptor activities of tetrahydronaphthalene derivatives.— *Life Sci.*, 1975, v. 16, p. 305—314.
10. Scheraga H. A. Calculations of conformations of polypeptides.— *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1968, v. 6, p. 103—184.
11. Дашевский В. Г. Конформации органических молекул. М.: Химия, 1974, с. 111.
12. Del Re G. A simple MO-LCAO method for the calculation of charge distribution in saturated organic molecules.— *J. Chem. Soc.*, 1958, p. 4031—4040.
13. IUPAC-IUB Commission on biochemical nomenclature. Abbreviations and symbols for the description of the conformations of polypeptide chains. Tentative rules (1969).— *Biochemistry*, 1970, v. 9, № 18, p. 3471—3476.
14. Lowe J. P. Barriers to internal rotation about single bonds.— *Progr. Phys. Org. Chem.*, 1968, v. 6, p. 1—80.
15. Fately W. G. Barriers and conformations.— *Pure Appl. Chem.*, 1973, v. 36, p. 109—121.
16. Попов Е. М., Дашевский В. Г., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. Метод расчета конформаций пептидных цепей. Потенциальные функции. Структура N-метил-ацетамида.— *Молекулярн. биология*, 1968, т. 2, № 4, с. 612—621.
17. Jack A., Lander J. E., Klug A. Crystallographic refinement of yeast phenylamine transfer RNA at 2.5 Å resolution.— *J. Mol. Biol.*, 1976, v. 108, № 4, p. 619—649.
18. Жоров Б. С., Говырн В. А. Конформационные свойства молекулы норадrenalина.— *Докл. АН СССР*, 1974, т. 215, № 4, с. 986—989.
19. Жоров Б. С. Моделирование на ЭВМ пространственной структуры органических соединений.— *Автоматрия*, 1975, с. 23—29.
20. Паузов В. А., Дашевский В. Г., Зарипов Н. М. Пространственные затруднения и молекулярная структура циклогексена.— *Докл. АН СССР*, 1969, т. 185, № 3, с. 604—607.
21. Михальсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. О молекулярном механизме действия. Л.: Наука, 1970, с. 63—93.
22. Березин П. В., Мартинек К. Основы физической химии ферментативного катализа. М.: Высшая школа, 1977, с. 24—29.
23. Kier L. B. Molecular orbital properties influencing biological phenomena.— In: *Proceedings of conference on chemical structure—biological activity relationships* (Tichy M., ed.). Budapest: Acad. Kiado, 1976, p. 151—160.
24. Pullman B., Coubeirs J.-L., Courriere P., Gervois J.-P. Quantum mechanical study of conformational properties of phenethyl amines of biological and medicinal interest.— *J. Med. Chem.*, 1972, v. 15, № 1, p. 17—23.
25. Ахрем А. А., Галактионов С. Г., Голубович В. П. Конформации биогенных аминов. Минск: Наука и техника, 1979, с. 49—88.
26. Carlström D. The structure of the catecholamines. IV. The crystal structure of (-)-adrenaline hydrogen (+)-tartrate.— *Acta crystallogr.*, 1973, v. B29, p. 161—167.
27. Caillett J., Claverie P., Pullman B. On the conformational varieties of adrenaline: the free molecule and the molecule in the crystal.— *Acta crystallogr.*, 1976, v. B32, p. 2740—2745.
28. Zaagma J. Beta-adrenoceptor studies. 5. <sup>1</sup>H NMR and IR spectroscopic analysis of the conformation of the hydrohalide salts of beta-adrenoceptor blocking aryloxypropanolamines. Evidence for a seven-membered ring structure with participation of two hydrogen bonds.— *J. Med. Chem.*, 1979, v. 22, № 4, p. 441—449.
29. Villa L., Ferri Y., Grana E., Mastelli O. Preparation and pharmacological study of adrenergic amine C-isomers.— *Farmaco. Ed. sci.*, 1970, v. 25, № 2, p. 118—124.
30. Beale J. P., Stenkinson V. C. X-ray analysis of Th 1165a f(±)-1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-(2-(3-(4-hydroxyphenyl)propanolamino)ethanol hydrobromide) and salbutamol.— *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1972, v. 24, № 4, p. 277—280.
31. Gouven K., Nilsson J., Larsson G. Adrenergic receptor agonists. Conformation of erythro and threo forms of compounds related to ephedrine and isocharine.— *Acta pharm. succ.*, 1977, v. 14, № 1, p. 30—36.

32. Zhorov B. S., Govyrin V. A. Relationship between spatial structure and pharmacological activity of a series of beta-adrenomimetics.— *Int. J. Quant. chem.*, 1979, v. 16, p. 517–525.
33. Verlander M., Venter J., Goodman M., Karlin N. Biological activity of catecholamines covalently linked to synthetic polymers: proof of immobilized drug theory.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, v. 73, № 4, p. 1009–1013.
34. Hancock A. A., De Lean A. L., Lefkowitz R. J. Quantitative resolution of beta-adrenergic receptor subtypes by selective ligand binding: application of a computerized model fitting technique.— *Mol. Pharmacol.*, 1979, v. 16, № 1, p. 1–9.

Поступила в редакцию  
23.XII.1980  
После доработки  
4.II.1981

## THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF BETA<sub>2</sub>-ADRENOMIMETICS. PREDICTION OF AGONIST BIOLOGICALLY ACTIVE CONFORMATIONS AND RECEPTOR ACTIVE SITE TOPOGRAPHY

ZHOROV B. S., GOVYRIN V. A.

*I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,  
Academy of Sciences of the USSR, Leningrad*

Theoretical conformational analysis of the beta<sub>2</sub>-adrenomimetics exhibiting high activity on the guinea pig bronchi smooth muscles has been performed. Based on the comparison between the most preferable conformations of the flexible molecules and a semirigid tetrahydronaphthalene derivative, biologically active conformations of the beta<sub>2</sub>-adrenomimetics are distinguished which have (-)*gauche* conformation of the Ph-C-C-N fragment, *trans* conformation of the C-C-N-R fragment, perpendicular disposition of the phenyl and Ph-C-C planes, and *cis* arrangement of the hydroxyls in the meta and beta positions of the catechol ring and ethanolamine, respectively. A possible relationship between the energy of substrate productive conformation and biological activity is discussed and a model for the topography of the beta<sub>2</sub>-adrenoreceptor active site is suggested.