

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СИНТЕЗ І АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН І ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної
конференції з міжнародною участю, присвяченої
80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,
професора О. М. Гайдукевича

12-13 квітня 2018 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2018

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ СТРУКТУРА-ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ В ІЗОСТРУКТУРНОМУ РЯДІ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Свечнікова О.М., Колісник С.В.^{*}, Винник О.Ф.

*Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди,
Харків, Україна*

^{}Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

kaf-chemistry@hnpu.edu.ua

s_kolesnik@nuph.edu.ua

Встановлення зв'язку між структурою речовини і її біологічною активністю – одна з актуальніших проблем молекулярного дизайну потенційних фармацевтичних препаратів, бо є єдиною альтернативою тотальному високозатратному біологічному скринінгу.

Одним із найпоширених методів QSAR є метод Ханша, що базується на лінійній залежності процесу від фізико-хімічних параметрів сполуки, які вважаються незалежними перемінними. За цією моделлю біологічна дія сполуки обумовлена її проникненням крізь біомембрану та подальшою взаємодією з рецептором. Перший процес визначається транспортними властивостями молекули, які характеризуються параметрами її гідрофобності. Другий обумовлений електронною структурою молекули. Параметри гідрофобності – логарифми коефіцієнтів розподілу ($\lg P$) заміщених N-фенілантранілової кислоти (N-ФАК) в системі октанол-вода, визначені експериментально. Як параметр, залежний від електронної структури молекули, використані експериментально визначені pK_a міра біовідгуку – логарифм індексу протизапальної активності ($\lg \Pi$). Розрахунок оптимальних кореляційних рівнянь виконувався методом багатofакторного аналізу з включенням перемінних.

Оптимальна математична модель зв'язку $\lg \Pi - f(pK_a, \lg P)$ описується рівнянням:

$$\lg \Pi = 1,829 - 0,020 \cdot pK_a - 0,027 \cdot \lg P - 0,011 \cdot \lg^2 P \quad (1)$$

$$n = 37 \quad S = 0,032 \quad R = 0,945$$

Згідно з (1) $\lg \Pi$ лінійно залежить від кислотно-основних властивостей: збільшення кислотності симбатно підвищує антифлогістичну дію. Залежність $\lg \Pi - f(\lg P)$ досягає максимуму при $\lg P = -2,6$, що суттєво нижче експериментальних значень.

Тобто реально спостережені $\lg P$ розташовані на спадній ділянці параболи, тобто зростання $\lg P$ призводить до послаблення протизапальної дії. Висока прогноуюча здатність рівняння (1) доведена на численних заміщених N-ФАК, у тому числі лікарських препаратах.

Аналогічні залежності одержані для солей, естерів, окиалкіламідів, гідрозидів, тіосемікарбазидів заміщених N-ФАК, що вказує на однотипність механізму протизапальної дії сполук цих ізоструктурних серій.