

Еремина А.А., Перехода Л.А., Сыч И.А.

ПРЕДИКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИССЛЕДОВАНИИ 6-НИТРО-N-(R)-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ И ИХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

E-mail: annerem2012@gmail.com

Цель: Протестировать синтезированные нами 6-нитро-N-(R)-фенилантраниловые кислоты (1а-1к) и их метиловые эфиры (2а-2и) на соответствие «Правилам Пяти» Липински с последующей элиминацией нежелательных молекул для оптимизации дальнейшего фармакологического скрининга.

Методы: Физико-химические свойства молекул лекарственных веществ играют важную роль в фармакокинетических процессах при оценке потенциальной способности соединения преодолевать клеточные мембраны (молекулярная масса, молярная рефракция, коэффициент распределения), степени ионизации соединения (pK_a), а также прочности его связывания в активном центре фермента или рецептора (количество доноров и акцепторов водородной связи). Ряд средних значений физико-химических параметров (молекулярная масса, молярная рефракция, коэффициент распределения, количество доноров и акцепторов водородной связи), определяющих биодоступность, для тестируемых веществ были рассчитаны нами с помощью компьютерных программ ACD/Labs и Molinspiration и сравнены с оптимальными и максимально допустимыми согласно концепции «сходство с лекарствами» (табл. 1).

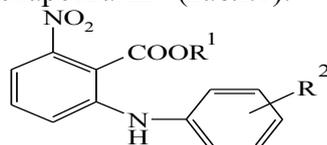


Таблица 1.

Физико-химические свойства 6-нитро-N-(R)-фенилантраниловых кислот и их метиловых эфиров

| Соединение | Дескриптор | | | | |
|---------------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| | MW ¹ | MR (см ³) ² | Log P ³ | nOHNH ⁴ | nON ⁵ |
| 1а | 258,23 | 69,10 | 3,36 | 2 | 6 |
| 1б | 272,26 | 73,92 | 3,37 | 2 | 6 |
| 1в | 272,26 | 73,92 | 3,81 | 2 | 6 |
| 1г | 286,28 | 78,75 | 4,19 | 2 | 6 |
| 1д | 288,26 | 75,78 | 3,42 | 2 | 7 |
| 1е | 302,28 | 80,41 | 3,80 | 2 | 7 |
| 1ж | 316,31 | 85,04 | 4,30 | 2 | 7 |
| 1з | 292,67 | 73,99 | 4,04 | 2 | 6 |
| 1и | 337,13 | 76,79 | 4,17 | 2 | 6 |
| 1к | 381,14 | 83,72 | 4,52 | 2 | 7 |
| 2а | 272,26 | 72,20 | 3,62 | 1 | 6 |
| 2б | 286,28 | 77,02 | 4,03 | 1 | 6 |
| 2в | 286,28 | 77,02 | 4,07 | 1 | 6 |
| 2г | 300,31 | 81,85 | 4,45 | 1 | 6 |
| 2д | 302,28 | 78,87 | 3,68 | 1 | 7 |
| 2е | 302,28 | 83,51 | 4,06 | 1 | 7 |
| 2ж | 330,33 | 88,14 | 4,56 | 1 | 7 |
| 2з | 306,70 | 77,09 | 4,30 | 1 | 6 |
| 2и | 351,16 | 76,79 | 4,43 | 1 | 6 |
| Интервал значений | 258,23-381,14 | 69,10-88,14 | 3,36-4,56 | 1-2 | 6-7 |
| Среднее значение | 302,35 | 78,10 | 4,01 | 1,5 | 6,5 |
| Максимально допустимое значение | 460 | 130 | 5,6 | 5 | 10 |
| Оптимальное значение | 357 | 97 | 2,52 | - | - |

Где,

1а: R¹=H, R²=H

1б: R¹=H, R²=2'-CH₃

2а: R¹=CH₃, R²=H

2б: R¹=CH₃, R²=2'-CH₃

1в: $R^1=H, R^2=4'-CH_3$
1г: $R^1=H, R^2=3',4'-(CH_3)_2$
1д: $R^1=H, R^2=4'-OCH_3$
1е: $R^1=H, R^2=4'-OC_2H_5$
1ж: $R^1=H, R^2=4'-OC_3H_7$
1з: $R^1=H, R^2=4'-Cl$
1и: $R^1=H, R^2=4'-Br$
1к: $R^1=H, R^2=2'-COOH-4'-Br$

2в: $R^1=CH_3, R^2=4'-CH_3$
2 г: $R^1=CH_3, R^2=3',4'-(CH_3)_2$
2д: $R^1=CH_3, R^2=4'-OCH_3$
2е: $R^1=CH_3, R^2=4'-OC_2H_5$
2ж: $R^1=CH_3, R^2=4'-OC_3H_7$
2з: $R^1=CH_3, R^2=4'-Cl$
2и: $R^1=CH_3, R^2=4'-Br$

Примечания.

1 - молекулярная масса; 2 - молярная рефракция; 3 - коэффициент распределения; 4 - количество доноров водородной связи; 5 - количество акцепторов водородной связи.

Результаты: Результаты расчетов физико-химических параметров для выборки из девятнадцати 6-нитро-N-(R)-фенилантраниловых кислот (1а-1к) и их метиловых эфиров (2а-2и) приведены в табл. 1. Как следует из табл. 1, все синтезированные соединения имеют средние значения вышеназванных параметров, близкие к оптимальным, что может обеспечить хорошую биодоступность вещества при пероральном приеме.

Выводы: Все девятнадцать тестируемых соединений по совокупности физико-химических свойств соответствуют современным требованиям, предъявляемым к новым соединениям на стадии тестирования их биологической активности. Таким образом, они могут быть рекомендованы для дальнейших фармакологических исследований.

Литература: 1. Lipinski С. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution / Lipinski С.А. // Drug Discovery Today: Technologies. - 2004. – Volume 1, Issue 4. – P. 337–341.

2. Пшенкина Н. Предиктивные технологии в исследовании новых лекарственных веществ / Пшенкина Н.Н. // Биомедицинский журнал. – 2011. – Т. 12. - С.1048–1066.