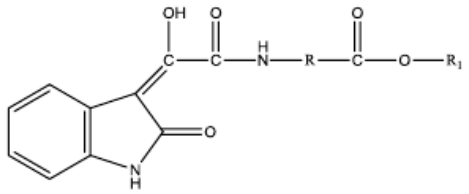

где R = CH_2; $(CH_2)_2$; $(CH_2)_3$; $(CH_2)_4$; $(CH_2)_5$; $CH(CH_3)$; $CH(CH(CH_3)_2)$; $CH(CH_2CH(CH_3)_2)$; $CH_2CH(C_6H_5)CH_2$; R_1 = CH_3; C_2H_5; C_3H_7

Результати. Аналіз впливу структури молекул досліджуваних сполук на їх ліпофільні властивості показав, що збільшення кількості метиленових груп в аліфатичному фрагменті амінокислот приводить до зростання їх гідрофобності. Зміна структури вуглеводневого радикалу в складноестерному фрагменті молекул збільшує ліпофільні властивості у відповідності зі збільшенням розміру вуглеводневого радикалу.

Скринінг-контроль фармакологічної активності даної групи сполук показав, що за рівнем ноотропної дії вони перевершують активність пірацетама, гліцину та гамма-аміномасляної кислоти. Аналіз впливу ліпофільних властивостей на рівень прояву ними ноотропної активності дозволив зробити висновок, що найбільш активними є сполуки, що мають максимальну гідрофільність в даному ізоструктурному ряді.

Висновки:

1. Проаналізовано вплив структури молекул похідних аліфатичних амінокислот на їх ліпофільні властивості.
2. Встановлений вплив ліпофільних властивостей на ноотропну активність аліфатичних амінокислот.
3. Одержані дані враховуються для молекулярного дизайну активних ноотропів в даному ізоструктурному ряді.

ЗАЛЕЖНІСТЬ «СТРУКТУРА - МІКРОБІОЛОГІЧНА ДІЯ» У РЯДУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ N-R-АМІНІВ

Голік М.Ю., Криськів О.С.*

Кафедра аналітичної хімії, кафедра неорганічної хімії,*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

У сучасній практиці конструювання нових лікарських засобів важливу роль відіграє встановлення кількісного зв'язку між структурою речовини і її властивостями шляхом побудови кількісних співвідношень «структура-дія», які можуть бути використані при оцінки властивостей сполук, зокрема, механізмів біологічної дії.

Важливим є розуміння впливу хімічної структури на біологічну активність, що зумовило прогрес у використанні кількісних методів співвідношення структура-активність (QSAR). Одним з раціональних шляхів досягнення цієї мети є комп'ютерний молекулярний дизайн на основі математичних моделей «кількісний зв'язок структура - активність», що вимагає набагато менше часу і матеріальних ресурсів, ніж експериментальні дослідження, а створені моделі дозволяють оцінювати властивості недосліджених хімічних сполук і передбачати нові структури із заданими властивостями.

Серед фізико-хімічних дескрипторів, одержуваних методами комп'ютерної хімії найчастіше використовують ліпофільність, молярну рефракцію, молекулярну масу, дескриптори водневого зв'язку, молекулярні об’єми і площі поверхні молекул, дипольний момент, заряди атомів, константи Гаммета і Тафта, сорбційні характеристики молекул тощо. Мета даної роботи – встановлення кількісних залежностей «структура – мікробіологічна дія» у ряду функціональних похідних N-R-амінів.

Раніше нами вивчено антимікробну дію N-R-амінів та обговорено ймовірні залежності «структура-дія» у даному ряду. Нами також були розраховані значення коефіцієнтів розподілу для зазначених сполук за різними алгоритмами і показано доцільність подальшого використання одержаних значень AlogPs для встановлення кількісних співвідношень з експериментально одержаними даними біологічної активності. Відомо, що кореляційно-регресійний аналіз є потужним засобом для встановлення кореляції між незалежними змінними і залежною змінною, зокрема, біологічною активністю.

Тому логічним наступним кроком стало встановлення можливих кореляцій та кількісних співвідношень експериментально одержаних даних біологічної активності з розрахованими значеннями коефіцієнту розподілу AlogPs.

Розрахунки кількісних залежностей протимікробної дії сполук від значень AlogPs проведено з використанням програми STATISTIKA 8. Згідно вимог математичної статистики, про тісноту зв'язку між ознаками свідчить коефіцієнт кореляції: при значеннях менше 0,3 – зв’язок відсутній, у межах 0,3 – 0,7 – середній, понад 0,7 – сильний.

Усього в статистичну вибірку включено 20 сполук. Під час статистичної обробки результатів досліджень при аналізі вибірки довжиною у 20 випадків статистично достовірними вважають значення коефіцієнтів кореляції Пірсона, більші 0,40 ($p \leq 0,05$).

Залежність мікробіологічної дії отриманих сполук від AlogPs має нелінійний характер, і сягає максимальних значень для сполук, значення AlogPs яких знаходиться близько –3, –2 та 1,5. Мінімальні значення активності спостерігаються для високогідрофільної сполуки (AlogPs = –3,34), та сполук, числові значення розрахованого AlogPs перебувають у діапазоні від -1 до

0. Максимальні значення активності усіх сполук спостерігаються щодо грам-позитивних мікроорганізмів (B. subtilis та S. aureus), дещо менші – для грам-негативних (E. coli, P. vulgaris, P. aeruginosa) та грибів (C. albicans), що може бути пов'язане зі структурними особливостями клітинної стінки.

Аналіз одержаних результатів статистичної обробки вказує на те, що розраховані значення коефіцієнта ліпофільності AlogPs корелюють (у %, негативні значення коефіцієнтів кореляції) з експериментальними даними антимікробної активності сполук щодо S. aureus (r = –0,8234), E. coli (r = –0,8580), P. vulgaris (r = –0,7893), P. aeruginosa (r = –0,7682), B. subtilis (r = –0,7931) та C. albicans (r = –0,7680) і є статистично достовірними.

Вказані поєднання коефіцієнтів кореляції Пірсона та показників значимості свідчать про достовірність графіків та рівнянь.

Таким чином, висловлені раніше міркування щодо наявності зв'язку «структура-дія» і ступінь його прояву кількісно підтверджені розрахунковими методами. Одержані результати дають змогу прогнозувати наявність та рівень виявлення біологічної дії у ряду N-R-амінопохідних і проводити цілеспрямований пошук біологічно активних речовин у зазначеному ряду.

На основі з вищесказаного можна зробити наступні висновки:

1. З метою виявлення кількісних залежностей «структура-дія» проведено кореляційно-регресійний аналіз розрахованих значень AlogPs та результатів експериментального вивчення антимікробної активності згаданих сполук.

2. Встановлено статистично достовірні значення кореляції показника AlogPs зі значеннями протимікробної дії N-R-амінопохідних щодо S. aureus, E. coli, P. vulgaris, P. aeruginosa, B. subtilis та C. albicans, що кількісно підтверджує висловлені раніше припущення щодо наявності зв'язку «структура-дія» у даному ряду сполук та ступінь його прояву.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СУБСТАНЦІЙ СЕРЕД ПОХІДНИХ ОРТО-ГАЛОГЕН НІТРОБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ

Бризицький О.А.

Кафедра аналітичної хімії

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

alexchemis@rambler.ru

Серед ароматичних кислот важливе місце займають заміщені нітробензойної кислоти та їх похідні, інтерес до яких обумовлений високою хімічною активністю, що дозволяє