

КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА АКТИВНІСТЬ 3-АЛКІЛОКСІПОХІДНИХ-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

Дідух Г. І.¹, Халімова К. І.², Смутьський С. П.²

Науковий керівник – проф. каф. «Органічних та фармацевтичних технологій»,
док. хім. наук Куншенко Б. В.

¹ Одеський національний політехнічний університет

² Фізико-хімічний інститут ім. А.В. Богатського НАН України

Кислотно-основні властивості лікарських засобів регулюють їхню розчинність у воді, ліпофільність та інші фізико-хімічні параметри. Регулювання фізико-хімічних властивостей у більшій мірі визначає здатність лікарських речовин долати різні фізіологічні бар'єри організму людини і взаємодіяти з біологічними мішенями (ферментами, рецепторами ті ін.).

У Фізико-хімічний інститут ім. А.В. Богатського НАН України протягом багатьох років займаються дослідженнями в області QSAR. У результаті цих досліджень було встановлено, що кислотно-основні властивості (рКа) 3-алкілоксіпохідних-1,4-бенздіазепін-2-онів корелюють з фармакологічною активністю цих сполук.

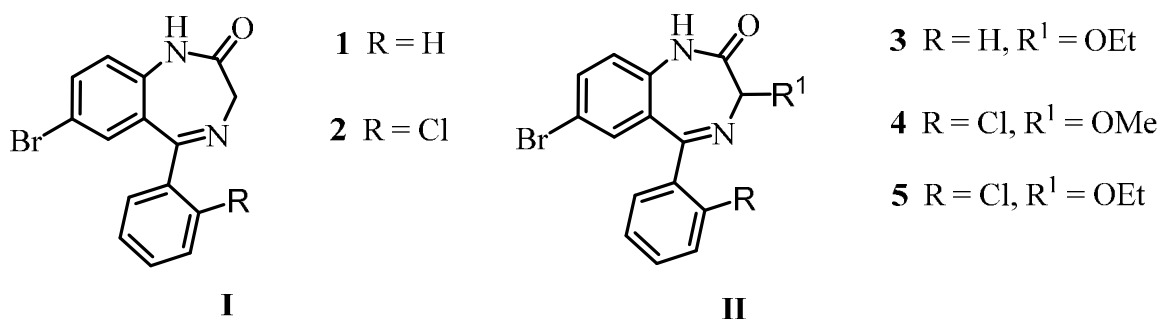


Рис. 1 Структурні формули дослідних речовин (II) та речовин-стандартів (I)

Для визначення величини рКа 3-алкілоксіпохідних-1,4-бенздіазепін-2-онів було обрано метод спектрофотометричного титрування в ультрафіолетових областях у комбінації з потенціометричним методом.

Таблиця 1. Отримані значення константи іонізації, середньої ефективної дози,
 ліпофільності та константа інгібування

№ сполуки	Ряд	R	R ¹	pK _a (± 0,05)	ЕД ₅₀ , мг/кг	logP	K _i , нмоль
1	I	H	H	3,53*	-	3,01	10
2	I	Cl	H	2,42*	-	3,57	3
3	II	H	O-Et	1,13	0,57 ± 0,15	4,05	н.а.
4	II	Cl	O-Me	0,26	1,69 ± 0,42	4,27	н.а.
5	II	Cl	O-Et	0,22	0,31 ± 0,09	4,61	17,6
Індометацин		-	-	-	1,50 ± 0,26	-	-
Диклофенак-натрій		-	-	-	10,00 ± 1,80	-	-

* pK_a сполук, які були визначені раніше

Проаналізував отримані дані, було зроблено наступні висновки:

1) введення алкілокси заступника у третє положення та атома хлору в орто-положення 5-фенильного кільця знижує основність. Але вплив алкілокси радикала більший, ніж хлору в орто-положенні.

2) довжина алкільного радикалу у заступника у третьому положенні практично не впливає на величину pK_a.

3) у сполук I ряду відсутня анальгетична активність. Між величиною pK_a і афінитетом немає залежності, тому, можливо, що механізм анальгетичної дії не зв'язаний з взаємодією з бенздіазопіновими рецепторами.