УДК 615.281.8:615.014:547.584

О.Г. Сечко, магистр фарм. наук, ст. преп.;
В.М. Царенков, д-р фарм. наук, проф. (БГМУ, г. Минск).

СРАВНЕНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ГИБРИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗАМИДА НА ОСНОВЕ ИЗОФТАЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И [2(3)-ФТОРБЕНЗОИЛ]-ПИПЕРАЗИНА С ХИМИЧЕСКИМИ СТРУКТУРАМИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Исследуемое нами соединение 3-(4-(2-флюоробензоил) пиперазин-1-карбонил)-N-(3-трифлюорометил)фенил) бензамид является гибридным производным бензамида (ГПБ) на основе изофталевой кислоты и [2(3)-фторбензоил]-пиперазина и имеет в своей структуре различные фармакофорные фрагменты. Ожидаемый фармакологический эффект определяется фармакотерапевтическим потенциалом препарата, который детерминирован совокупностью его фармакодинамических и фармакокинетических показателей, обусловленными его ключевыми характеристиками – химическое строение (последовательность атомов и пространственная организация), физико-химические свойства, доза, лекарственная форма, способ и скорость введения и длительность применения [1]. Данное исследование посвящено химическому строению. Для более полного понимания противотуберкулезной активности ГПБ, необходимо обладать информацией о схожести его химической структуры с химическими структурами противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП) которые имеют доказанную эффективность в отношении возбудителя туберкулеза Mycobacterium tuberculosis [2].

Цель исследования – сравнение химической структуры ГПБ на основе изофталевой кислоты и [2(3)-фторбензоил]-пиперазина с химическими структурами ПТЛП и выявление схожих химических фрагментов.

Результаты и их обсуждение: ПТЛП классифицируют на 2 ряда – препараты высокой эффективности (I ряд) и препараты средней эффективности (резервные) (II ряд). К I ряду относят: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. К II ряду относят: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин), капреомицин, канамицин, амикацин, стрептомицин, бедаквилин, деламанид, парааминосалициловая кислота (ПАСК), имипенем-циластатин, меропенем, амоксициллин-клавунат и тиоацетазон [3].

Химическая формула ГПБ представлена на рисунке.

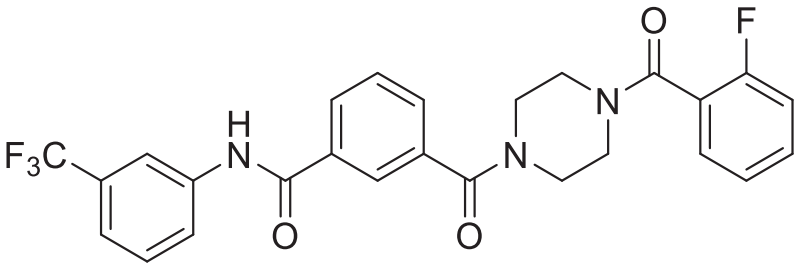

Рисунок – Структурная формула 3-(4-(2-флюоробензоил) пиперазин-1-карбонил)-N-(3-трифлюорометил)фенил) бензамида

Сходства в структуре ГПБ с ПТЛП I ряда:

- с изониазидом – фрагменты «-CO-NH-» и «шестичленный азотсодержащий цикл»;
- с рифампицином – фрагменты «пиперазин», «бензольное кольцо», «шестичленный углеродсодержащий цикл»; «-CO-NH-» и «-CO-»;
- с пиразинамидом – фрагменты «шестичленный азотсодержащий цикл» и «-CO-»;
- с этамбутолом – фрагмент «-NH-CH_2-».

Сходства в структуре ГПБ с ПТЛП II ряда:

- с левофлоксацином – фрагменты «фторбензол», «пиперазин» и «-CO-»;
- с моксифлоксацином – фрагменты «фтор в качестве заместителя бензольного кольца», «бензольное кольцо», «шестичленный азотсодержащий цикл» и «-CO-»;
- с гатифлоксацином – фрагменты «фтор в качестве заместителя бензольного кольца», «пиперазин» и «-CO-»;
- с капреомицином – фрагменты «шестичленный цикл с двумя атомами азота» и «-CO-NH-»;
- с канамицином – фрагмент «шестичленный углеродсодержащий цикл»;
- с амикацином – фрагменты «шестичленный углеродсодержащий цикл» и «-CO-NH-»;
- со стрептомицином – фрагменты «шестичленный углеродсодержащий цикл» и «-CO-»;
- с бедаквилином – фрагменты «бензольное кольцо», «шестичленный азотсодержащий цикл» и «галоген в качестве заместителя бензольного кольца»;
- с деламанидом – фрагменты «бензольное кольцо, связанное с гетероатомом», «шестичленный азотсодержащий цикл» и «-C_6H_4-CF_3»;

- с ПАСК – фрагменты «бензольное кольцо» и «-CO-»;
- с имипенемом – фрагменты «азотсодержащий цикл» и «-CO-»;
- с меропенемом – фрагменты «азотсодержащий цикл» и «-CO-»;
- с амоксициллином – фрагменты «бензольное кольцо», «азотсодержащий цикл», «-CO-NH-» и «-CO-»;
- с тиоацетазоном – фрагменты «бензольное кольцо», «-CO-NH-» и «-NH-».

Заключение: с каждым из ПТЛП I и II ряда выявлены схожие химические фрагменты – с ПТЛП I ряда выявлено 10 сходств, с ПТЛП II ряда выявлено 36 сходств в химическом строении. Полученные данные свидетельствуют о схожести фармакофорных фрагментов исследуемого нами соединения с фармакофорными фрагментами ПТЛП. Результаты сравнения химических формул позволяют в процессе фармацевтической разработки модифицировать исследуемое гибридное соединение, опираясь на уже имеющиеся данные о влиянии фармакофорных фрагентов ПТЛП на фармакологический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митрофанова, И. Системологическое представление фармако-терапевтического эффекта / И. Ю. Митрофанова, А. В. Яницкая, Д. В. Бутенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 4. – 86 с.

2. Bahuguna, A. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets. / A. Bahuguna, D. S. Rawat // Medicinal research reviews. – 2020. – Т. 40. – №. 1. – 263 с.

3. Об утверждении клинического протокола [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 4 апр. 2019 г., № 26 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934251p&p1=1. – Дата доступа: 14.12.2021