

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ КРОВИ**

**Сергеенкова А.А., Кочетов А.Н., Носикова Л.А., Кудряшова З.А.**

МИРЭА-Российский технологический университет, РФ, 117571, Москва, проспект Вернадского. 86, E-mail: alinenok1998@mail.ru

Одним из подходов к конструированию новых антикоагулянтов является модифицирование стартовых темплатов уже применяющихся соединений, включая расчет геометрии молекул и моделирование/оценка их свойств. Важнейшим показателем, который подвергается теоретической и экспериментальной оценке является жирорастворимость (липофильность) и, следовательно, способность к кумуляции в организме млекопитающих. Высокая липофильность осложняет быструю коррекцию содержания антикоагулянтов в крови пациентов, что делает такие производные малопривлекательными в традиционной терапевтической практике тромбозаболеваний человека. С другой стороны, именно такие производные будут интересны как новые родентицидные препараты (борьба с грызунами), где способность к повышенной кумуляции является приоритетной [1].

Экспериментальными показателями липофильности являются время удерживания в ОФ ВЭЖХ и коэффициент перераспределения вещества в водно-органической фазе (октанол:вода). Данные характеристики при сопоставлении не дают однозначной интерпретации в оценке липофильности одних и тех же субстанций. Использование показателя острой токсичности (LD50) как дополнительного маркера по липофильности не привносит ясности, поскольку в литературе приводятся противоречивые данные разных авторов, что можно объяснить исключительно качеством проведения токсикологического эксперимента. Мы вынуждены были использовать дополнительную оценку липофильности, в качестве которой выбрали расчетный метод определения полярности исследованных производных (дипольный момент). Для вычисления был использован базовый продукт для обучения квантовой химии NupurChem 6.03 и полуэмпирические методы AM1 и PM3, частично учитывающий вклад интегралов перекрытия.

Вычисления дипольного момента более простым методом AM1 (по сравнению с PM3) хорошо коррелируют с экспериментальными значениями липофильности, полученными из хроматограммы смеси 10 антикоагулянтов крови, используемых в терапевтической практике и медицинской дератизации. Несколько неожиданно было обнаружить факт корректности вычислений дипольного момента и, одновременно, хорошую корреляцию с экспериментальными значениями для различных групп и поколений антикоагулянтов (производные индандиона-1,3 и кумарина), что позволяет рекомендовать метод AM1 для предварительной теоретической оценки липофильности.

### **Литература.**

1. Кочетов А.Н., Кузьмина Л.Г., Шестаков К.А. Пути создания новых антикоагулянтных родентицидов // Дезинфекционное дело, № 2, 2009. Стр. 68-77.