

Андрюков Константин Вячеславович

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ
СООТНОШЕНИЙ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ» В
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора
фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор фармацевтических наук, профессор

Коркодинова Любовь Михайловна

Официальные оппоненты:

Белоусов Михаил Валерьевич - доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтического анализа, заведующий кафедрой;

Оганесян Эдуард Тоникович - доктор фармацевтических наук, профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра органической химии, заведующий кафедрой;

Мельникова Нина Борисовна - доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», кафедра медицинской химии, профессор.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится « 30 » марта 2021 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, тел. (342) 233-55-01).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46) и на сайте (<http://www.pfa.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одной из задач фармацевтической химии на современном этапе является изучение связи «структура – активность» для целенаправленного синтеза биологически активных соединений. Исследование данной зависимости связано с использованием физико-химических дескрипторов, характеризующих распределение веществ в организме, их биологическую доступность и токсичность.

Прогресс фармацевтической химии тесно связан с непрерывным поиском и созданием новых лекарственных средств (ЛС) на основе биологически активных веществ (БАВ). Современная фармацевтическая химия накопила достаточный опыт, который позволяет путем подбора заместителей, вводимых в родоначальную структуру ЛС, целенаправленно усиливать конкретный вид активности. Поиск новых БАВ проводится по нескольким направлениям: эмпирический путь (метод «проб и ошибок») и целенаправленный поиск, основанный на молекулярном конструировании.

Эмпирический путь длителен, трудоёмок и сложен, положительный результат достигается случайно.

Направленный поиск, который включает в себя элементы молекулярного конструирования с использованием компьютерных программ, даёт не только качественную, но и количественную зависимость между структурой и активностью БАВ.

Перспективными для направленного поиска БАВ являются методы компьютерной химии: 1) квантово-химические расчёты электронной структуры; 2) теоретический расчёт констант липофильности ($\log P$) и ионизации (pK_a и pK_b); 3) молекулярный докинг.

Производные антрапиловой кислоты являются одним из перспективных классов соединений, обладают широким спектром биологической активности: противовоспалительной (ПВА), анальгетической (АА), гипогликемической (ГГА) и противомикробной (ПМА). Молекулярное конструирование биологически активных соединений среди производных антрапиловой кислоты является актуальным и перспективным направлением для фармацевтической науки.

Известно, что открытие и разработка нового ЛС в настоящее время требует 10 - 12 лет исследований и больших финансовых затрат от 500 млн. до 1,9 млрд. долларов [Кубиньи Г. В. и др., 2006]. Одним из перспективных путей для решения данной проблемы является использование предложенного алгоритма комплексного подхода, в сочетании с молекулярным конструированием на основе качественных и количественных моделей «структура-активность». С помощью комплексного подхода можно проводить отбор БАВ и прогнозировать степень биологической активности в рядах веществ, уменьшить материальные затраты и время на разработку эффективных ЛС.

Цель исследования.

Разработка подходов и методов на основе качественных и количественных исследований «структура-активность», с использованием физико-химических констант и молекулярного докинга, для целенаправленного синтеза биологически активных веществ, производных антрапиловой кислоты.

Для реализации поставленной цели необходимо решение следующих задач:

1. Провести анализ банка данных кафедры фармацевтической химии ФОО Пермской государственной фармацевтической академии по противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностям производных антрапиловой кислоты.
2. Рассчитать наиболее значимые молекулярные дескрипторы в структуре соединений производных антрапиловой кислоты с привлечением физико-химических методов исследования и квантово-химических расчётов.
3. Изучить взаимодействие производных антрапиловой кислоты с молекулярными мишенями: циклооксигеназа 1 и 2, гидролаза *E.coli* и *S.aureus* методом молекулярного докинга, лежащих в основе анализируемых биологических активностей.
4. Выполнить качественные и количественные исследования «структура-активность» производных антрапиловой кислоты для моделирования противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической и противомикробной активностей.
5. Разработать компьютерные программы для расчёта физико-химических дескрипторов и скоринговых функций, и прогнозирования биологических активностей.
6. Провести виртуальный скрининг биологически активных веществ, производных антрапиловой кислоты с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями, с целью проведения целенаправленного синтеза.
7. Осуществить синтез биологически активных веществ производных антрапиловой кислоты. Подтвердить строение полученных соединений с помощью современных физико-химических методов анализа ЯМР ^1H - спектроскопии, ИК- и масс-спектрометрии.
8. Выбрать по экспериментальным результатам перспективное вещество для дальнейших исследований.

Научная новизна работы.

1. Предложены методологические подходы применения функционально-ориентированного дизайна на основе качественной и количественной зависимости «структура-активность» для конструирования биологически активных производных антрапиловой кислоты.
2. Впервые проведены исследования взаимодействия анализируемых веществ, производных антрапиловой кислоты методом молекулярного докинга с молекулярными мишенями, для прогнозирования противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностей.

3. Для теоретического расчёта физико-химических дескрипторов: констант липофильности и ионизации, выполнены исследования «структура-свойство» и разработана программа АК_QSAR (logP, pKa, pKb).
4. Построены модели молекулярного докинга по ферментам циклооксигеназа 1 и 2, и гидролаза *E.coli* и *S.aureus* и получены программы АК_QSAR (молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2, молекулярный докинг гидролаза *E.coli* (*S.aureus*)).
5. Получены модели качественного поиска биологически активных веществ среди производных антралиловой кислоты, с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями, на основе физико-химических дескрипторов и скоринговых функций.
6. Проведены исследования «структура-активность», в результате найдены регрессионные зависимости, которые предназначены для количественного прогнозирования биологической активности новых соединений из исследуемого ряда, и на их основе, получены компьютерные программы АК_QSAR (противовоспалительная активность, анальгетическая активность и противомикробная активность).
7. Разработана методика получения 4- метилфениламида N-бензоил-5- бромантралиловой кислоты (метфенак) с выраженной противовоспалительной активностью и низкой токсичностью.
8. Проведена стандартизация субстанции метфенак (приложения 3 и 8).

Научная новизна подтверждена 5 патентами на изобретение (№2342361 (заявка №2007114382), № 2679892 (заявка № 2017138163), №2706265 (заявка №2017138161), №2706366 (заявка №2017138164), №2717247 (заявка №2017138162)) и 2 заявками на получение патента №2017138160 и №2020113169.

Теоретическая ценность исследования заключается в создании научно обоснованных методических подходов к целенаправленному синтезу биологически активных веществ на основе виртуального скрининга.

Результатом, подчеркивающим значимость методологического подхода, явилось создание программ серии АК_QSAR для виртуального скрининга производных антралиловой кислоты с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями, до проведения их синтеза и фармакологических испытаний.

Практическая значимость работы и внедрение результатов исследования.

Проведено исследование зависимости физико-химических дескрипторов от структуры с использованием квантово-химических расчетов: «структура-липофильность» и «структура-ионизация». Получена модель «структура – свойства» для прогнозирования физико-химических дескрипторов и разработана компьютерная программа на её основе: АК_QSAR (logP, pKa, pKb), на которую в ОФЭРНиО (объединенный фонд электронных ресурсов «наука и образова-

ние») получено свидетельство о регистрации электронного ресурса №24143, дата регистрации 22 июля 2019 года, авторы Андрюков К.В., Коркодинова Л.М. (приложение 2).

Исследована зависимость «структура-свойство», скоринговых функций от структуры, полученных методом молекулярного докинга, по ферментам циклооксигеназа 1 и 2, и гидролаза *E.coli* и *S.aureus* с использованием квантово-химических, физико-химических и структурных дескрипторов. В результате разработаны две компьютерные программы, зарегистрированные в ОФЭРНиО 22 июля 2019 года, авторы Андрюков К.В., Коркодинова Л.М.: АК_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2) и АК_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза *E.coli*(*S.aureus*)), свидетельства о регистрации №24146 и №24145, соответственно.

Проведены исследования «структура-активность» с целью получения моделей качественного и количественного поиска БАВ, с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями. Разработка моделей проводилась с применением констант липофильности и ионизации, и скоринговых функций по ферментам циклооксигеназа 1 и 2, и гидролаза *E.coli* и *S.aureus*. Для проведения виртуального скрининга на основе моделей «структура-активность» разработаны три компьютерные программы, зарегистрированные в ОФЭРНиО 22 июля 2019 года, авторы Андрюков К.В., Коркодинова Л.М.: АК_QSAR (противовоспалительная активность), АК_QSAR (анальгетическая активность) и АК_QSAR (противомикробная активность), свидетельства о регистрации №24147, №24144 и №24148, соответственно.

По результатам исследования, оформлен акт внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтического анализа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, компьютерной программы АК_QSAR ($\log P$, pK_a , pK_b) (приложение 1). В ходе эксплуатации компьютерной программы подтверждено, что она позволяет проводить прогнозирование и находить величины констант липофильности и ионизации соединений, содержащих фрагмент Б-А-В. Предлагаемая компьютерная программа позволяет рассчитывать физико-химические дескрипторы: константы липофильности ($\log P$) и ионизации (константы кислотности (pK_a) и основности (pK_b)) новых соединений с формулой, состоящей из трёх структурных фрагментов связанных между собой (Б-А-В).

Отдельные фрагменты диссертационной работы используются на кафедре фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Пермской государственной фармацевтической академии» в учебном процессе в программе подготовки бакалавров по специальности 19.03.01 – Биотехнология, при проведении практических занятий и чтении лекции по теме «Молекулярный дизайн биологически активных веществ» с 2019 года (приложение 1). Компьютерные программы АК_QSAR (противовоспалительная активность), АК_QSAR (анальгетическая активность) и АК_QSAR (противомикробная активность), внедрены в научно-исследовательскую работу аспирантов по

специальности 14.04.02. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в разделе «Молекулярный дизайн биологически активных веществ» по направлению 33.06.01 Фармация.

В процессе работы проведен виртуальный скрининг 345 соединений на противовоспалительную (ПВА), анальгетическую (АА) и противомикробную (ПМА) активности, из общего числа теоретически рассчитанных соединений, синтезированы 27, неописанных ранее в литературе. На основе результатов виртуального скрининга, проведены экспериментальные исследования ПВА и АА 10 синтезированных веществ и ПМА 23 соединений.

Обнаружены вещества, представляющие интерес для дальнейшего изучения: с высокой противовоспалительной активностью – 4- метилфениламид N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты, и с высокой анальгетической и противовоспалительной активностями – бутиламид N-(4-метилбензоил) 3,5- дихлорантраниловой кислоты.

Модифицирование методики синтеза (4- метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты (метфенака), позволило получить качественную субстанцию, которая отвечает требованиям ФСП, что подтверждено актом апробации из испытательной лаборатории при государственном автономном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств» (ГАУЗ НОЦККСЛС).

Принцип подбора экспериментальных условий синтеза с теоретическим обоснованием, с целью повышения выхода продукта реакции, применяется в научно-исследовательской работе студентов, бакалавров, аспирантов и соискателей на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО «Пермской государственной фармацевтической академии» Минздрава России.

Методы исследования. Для расчёта квантово-химических дескрипторов использована программа Gaussian 03. При изучении взаимодействия производных антраниловой кислоты с биологическими мишенями проводили молекулярный докинг программой Autodock 4, с ферментами: циклооксигеназа 1 и 2, MurB (*E.coli*), гидролаза *E.coli* и *S.aureus*. При проведении докинга использовали кристаллографические копии ферментов, взятые из базы данных Protein Data Bank: циклооксигеназа 1 [PDB ID code: 3N8X], циклооксигеназа 2 [PDB ID code: 1PXX], уридиндифосфат-N-ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза (MurB (*E.coli*)) [PDB ID code: 2MBR], гидролаза (пептидеформилаза) *E.coli* [PDB ID code: 1LRU] и *S.aureus* [PDB ID code: 1Q1Y]. Математическую обработку результатов исследований и составление моделей множественной регрессии «структура-свойство» и «структура-активность» проводили с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 6 и MS Excel. Строение синтезированных соединений подтверждено современными методами установления структуры, состава и чистоты: ЯМР ¹H-спектроскопии, ИК- и масс- спектрометрии, ТСХ и ВЭЖХ. Фармакологическая активность по-

лученных веществ изучена согласно «руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.И.).

Положения, выносимые на защиту.

1. Комплексный подход к поиску биологически активных веществ в ряду производных моно(ди)галоген(*H*)антраниловых кислот.
2. Теоретический расчёт физико-химических дескрипторов с использованием зависимостей «структура-свойство» и молекулярный докинг, в расчёте скоринговых функций по ЦОГ 1 и 2, и гидролаза *E.coli* (*S.aureus*).
3. Качественные и количественные модели «структура-активность» основанные на физико-химических дескрипторах и скоринговых функциях, для поиска соединений с ПВА, АА и ПМА в ряду производных антраниловой кислоты.
4. Целенаправленный синтез на основе виртуального скрининга с использованием разработанных компьютерных программ АК_QSAR (противовоспалительная активность, анальгетическая активность, противомикробная активность), поиск соединений – «лидеров» и анализ полученных результатов.
5. Оптимизация методики синтеза соединения – лидера: 4- метилфениламида *N*-бензоил-5-бромантраниловой кислоты и разработка НД.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных данных подтверждена проведением экспериментальных исследований с помощью современных информативных методов со статистической обработкой результатов, а также их сопоставлением с литературными данными. Заключение и научные положения, представленные в диссертации, достоверны и обоснованно вытекают из полученных автором диссертации результатов.

Основные фрагменты работы докладывались и обсуждались на конференциях и конгрессах различного уровня: Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева (Чебоксары, 19-20 апреля 2012 г.); 77-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодёжная наука и современность» (Курск, 18-19 апреля 2012 г.); научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической медицины-2012» (Санкт-Петербург, 25 марта 2012 г.); I международной интернет-конференции молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» (Запорожье, 23 - 25 октября 2012 г.); международной интернет конференции «Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологии» (Казань, 19-22 ноября 2012 г.); I международной Интернет-конференции «На стыке наук. Физико-химическая серия» ФГАОУ ВПО Казанский (Приволжский) федеральный университет (Казань, 24-25 января 2013 г.); V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нано-

технологий и медицины» Южный федеральный университет (Ростов-на-Дону, 3-5 октября 2013 г.); II Международной научной Интернет-конференции «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии» (Казань, 24 сентября 2013 г.); IV Международной научной Интернет-конференции «Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологий» (Казань, 16-17 октября 2013 г.); третьей Всероссийской научной конференции (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования» РУДН (Москва, 21-25 апреля 2014 г.); II Международной научной Интернет-конференции «На стыке наук. Физико-химическая серия» (Казань, 28 января 2014 г.); 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 79-летию КГМУ (Курск, 16-17 апреля 2014 г.); научно-практической конференции с международным участием «фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы» (Пермь, 25-27 ноября 2015 г.); IV Всероссийской научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 1-2 декабря 2015 г.).

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы осуществлен выбор научного направления и объектов исследования, поставлены цель и задачи, определен план исследований и обоснованы пути их реализации; представлены научное обоснование и выводы. Автор провел научно-информационный и патентный поиск, осуществил сбор и анализ литературных данных по теме диссертационной работы. При личном участии автора проведены экспериментальные исследования: квантово-химические расчёты и молекулярный докинг, в том числе разработаны подходы и методы на основе качественных и количественных исследований «структура-свойство» и «структура-активность», для целенаправленного синтеза биологически активных веществ производных антралиловой кислоты с заданными свойствами и биологической активностью. Так же выполнены разработка и усовершенствование методик синтеза, проведены синтезы, выполнена теоретическая обработка и интерпретации полученных результатов. Принимал участие в разработке стандартизации субстанции метфенак. Результаты работы отражены в 60 публикациях научных статей и тезисов, 5 патентах и в 6 свидетельствах о регистрации компьютерных программ.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, номер государственной регистрации темы 01.9.50.007422.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 1 паспорта специальности – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 60 научных работ, в том числе 1 монография, 20 статей в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, из них 17 по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, 6 – в журналах индексируемых реферативной базой SCOPUS. Получено 5 патентов РФ на изобретения.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа содержит следующие основные разделы: введение, обзор литературы, 6 глав экспериментальных исследований, заключение, список использованной литературы и приложения, содержащие таблицы и документы, подтверждающие практическую значимость полученных результатов.

Диссертация изложена на 486 страницах печатного текста, содержит 204 таблицы, 14 схем и 133 рисунков. Список использованной литературы включает 270 литературных источников, в том числе 133 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования.

Глава 1 представляет собой обзор литературы на тему «Пути поиска новых биологически активных веществ с использованием качественных и количественных методов «структура-активность», синтез и биологическая активность (БА) производных антраниловой кислоты». В обзоре обобщены литературные данные по путям поиска новых БАВ с выраженной БА. Описаны основные понятия, используемые в дизайне лекарств и стадии разработки нового лекарственного средства. Выполнена характеристика методов эмпирического и компьютерного скрининга «структура-активность» в качественном поиске БАВ: интуитивный подход, основанный на правдоподобных рассуждениях исследователей о влиянии структуры на биологическую активность вещества; методы эмпирического скрининга, основанные на кластерном анализе, включают в себя группировку соединений по их структуре и биологическим свойствам, и компьютерный скрининг. Показано на литературных примерах использование количественных соотношений «структура-активность» в виртуальном скрининге БАВ и их классификация. Приведено описание методов синтеза и биологической активности производных антраниловой кислоты.

Глава 2 включает в себя создание алгоритма комплексного подхода к поиску биологически активных веществ в ряду производных моно(ди)галоген(*H*)антраниловых кислот и состоит из 6 этапов (рис. 1).

Создание замысла. На этапе создания замысла, мы сконцентрировали своё внимание на трёх видах биологической активности: противовоспалительной, анальгетической и противомикробной.

Получение банка структурных дескрипторов БАВ включает в себя, проведение квантово-химических расчётов. Квантово-химические дескрипторы рассчитаны с использованием программы Gaussian 03: термодинамические и электронные параметры, включают в себя суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\varphi)$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота, углерода и водорода. Расчёт суммарных значений проводили с использованием модуля «Структурный дескриптор» программы AK_QSAR. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке влияния отдельных элементов структуры.



Рисунок 1 – Алгоритм комплексного подхода в целенаправленном синтезе БАВ

Одной из составных компонент, получения банка структурных дескрипторов, является прогнозирование физико-химических дескрипторов: $\log P$, pK_a , pK_b с использованием зависимостей «структура-свойство». При проведении исследования использованы экспериментальные результаты определения физико-химических дескрипторов: $\log P_{\text{эксп.}}$, $pK_{a\text{эксп.}}$ и $pK_{b\text{эксп.}}$, из банка

данных кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения Пермской государственной фармацевтической академии.

Экспериментальные значения констант липофильности получены спектрофотометрическим методом в УФ-области в системе октанол – вода, канд.фарм.н. старшим преподавателем Вейхман Г.А.. Константы ионизации определены экспериментально потенциометрическим титрованием в среде этанола, с помощью универсального иономера ЭВ-70 по методу потенциалов полунейтрализации, канд.хим.н. старшим преподавателем Кремлевой О.Б. (кафедра общей и органической химии).

При изучении зависимости «структура-свойство» в прогнозировании $\log P$, исследуемые производные антралиловой кислоты раздели на два ряда:

1 ряд. N-Арилзамещенные производные антралиловой кислоты. Объектом исследования являются производные антралиловой кислоты, при атоме азота которых содержатся ароильные и алкилфенильные заместители, под общим названием N- арилзамещенные производные антралиловой кислоты.

2 ряд. N-Алкилзамещенные производные антралиловой кислоты. Объектом исследования являются производные антралиловой кислоты, при атоме азота которых содержатся ацильные, аллильный или 3-хлорбутен-2-ильный заместители, под общим названием N– алкилзамещенные производные антралиловой кислоты.

При обосновании распределения на два ряда использовали множественный регрессионный анализ программой Statistica 6, трёх предложенных вариантов распределения соединений по структуре, зависимости констант липофильности от квантово – химических дескрипторов: 1 вариант – полный; 2 вариант, основанный на ранее проведенных исследованиях «структура-активность» 4 рядов: N-замещенные антралиловые кислоты; замещенные амиды и гидразиды N-ароилантралиловых кислот; гидразиды и амиды N-ацилантралиловых кислот; ариламида N-ацил-N-алкенилантралиловых кислот; 3 вариант - обобщенный вариант, по заместителям в одном из основных фрагментов структуры: при атоме азота в положении 2. Третий вариант позволяет объединить по структурному признаку анализируемые производные и получить значимые по объёму выборки, для прогнозирования $\log P$.

Для проведения исследований «структура-липофильность» рассчитаны квантово-химические параметры полуэмпирическими методами PM3 и AM1, и неэмпирическим методом Хартри – Фока в базисе 3-21G с полной оптимизацией геометрии молекул. В результате проведенного множественного линейного регрессионного анализа программой Statistica 6, было получено 43 и 57 уравнений регрессии для рядов N-арил- и N-алкил замещенных производных антралиловой кислоты, соответственно. Проведен отбор наиболее значимых дескрипторов: $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\varphi)$, $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma O(|q|)$ и $\Sigma N(|q|)$, рассчитанных полуэмпирическим методом PM3.

Получены две модели для теоретического расчёта $\log P$, значимость уравнений была доказана с помощью коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и вычисленного значения p, при $\alpha=0,05$:

1. $\log P^1_{\text{расч.}} = 2,411 + 0,047 \times \Sigma O(\varphi) - 1,832 \times \Sigma O(|q|)$ (R=0,792; F = 10,10; S=0,339; p=0,0026; N = 15) - N-арилзамещенные производные антралиловой кислоты.

2. $\log P^2_{\text{расч.}} = 1,592 - 0,683 \times \Sigma O(E) + 0,701 \times \Sigma N(E) + 0,0071 \times \Sigma C(\varphi)$ (R= 0,879; F = 20,43; S= 0,417, p= 0,000006; N = 22) - N-алкилзамещенные производные антралиловой кислоты.

где N – количество соединений в прогнозной выборке.

Для проверки регрессионного уравнения 1 провели расчёт значений $\log P_{\text{расч.}}$ пяти новых соединений из ряда N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты (**166** – **206** (рис. 2)):

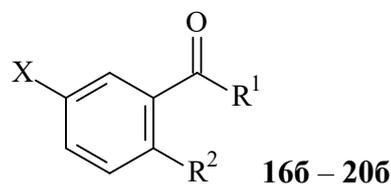


Рисунок 2

X= H, R¹= OH, R²= NHCOCH₂C₆H₅ (**166**); X= H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= NHCH₂C₆H₅ (**176**); X = H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= N(COCH₃)CH₂C₆H₅ (**186**); X= H, R¹= NH 4-CH₃C₆H₄, R²= NHCH₂C₆H₅ (**196**); X = H, R¹= NH 4-CH₃C₆H₄, R²= N(COCH₃)CH₂C₆H₅ (**206**)

Уравнение 2 использовано для проведения проверки прогнозирования $\log P_{\text{расч.}}$ на тринадцати соединениях, из ряда N-алкил- замещенных производных антралиловой кислоты (**23в** – **35в** (рис. 3)):

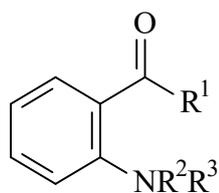


Рисунок 3

R¹ = NHCH₂CH=CH₂, R² =H, R³ = COCH₂Cl (**23в**); R¹ = OH, R² =H, R³ = CH₂CH=CClCH₃ (**24в**); R¹ = NH₂, R² =H, R³ = CH₂CH=CClCH₃ (**25в**); R¹ = NHC₆H₅, R² =H, R³ = CH₂CH=CClCH₃ (**26в**); R¹ = NH 2-CH₃C₆H₄, R² = COCH₃, R³ = CH₂CH=CClCH₃ (**27в**); R¹ = NHCH₂CH₂OH, R² =H, R³ = COCONHCH₂CH=CH₂ (**28в**); R¹ = NH 3-CH₃C₆H₄, R² =H, R³ = CH₂CH=CClCH₃ (**29в**); R¹ = NH 4-CH₃C₆H₄, R² =H, R³ = CH₂CH=CClCH₃ (**30в**); R¹ = NH 4-BrC₆H₄, R² = COCH₃, R³ = CH₂CH=CH₂ (**31в**); R¹ = NH 4-ClC₆H₄, R² = COCH₃, R³ = CH₂CH=CH₂ (**32в**); R¹ = NH 4-ClC₆H₄, R² =H, R³ = CH₂CH=CH₂ (**33в**); R¹ = NH 3-CH₃C₆H₄, R² = COCH₃, R³ = CH₂CH=CClCH₃ (**34в**); R¹ = NH 4-CH₃C₆H₄, R² = COCH₃, R³ = CH₂CH=CClCH₃ (**35в**)

Для подтверждения предположения о преимуществе метода, были определены экспериментальные значения констант липофильности ($\log P_{\text{эксп.}}$) и составлены уравнения линейной

корреляции зависимости $\log P_{\text{эксп.}}$ от прогнозируемых ($\log P_{\text{расч.}}$) с использованием уравнений 1 и 2:

$$1. \log P_{\text{эксп.}} = 1,116 \times \log P_{\text{расч.}}^1 - 0,581; R_{\text{прогн.}} = 0,749.$$

$$2. \log P_{\text{эксп.}} = 0,942 \times \log P_{\text{расч.}}^2 - 0,045; R_{\text{прогн.}} = 0,881.$$

В результате проведенной проверки, получены высокие значения коэффициента корреляции рассчитанных значений $\log P$ ($\log P_{\text{расч.}}$) с экспериментальными ($R_{\text{прогн.}}$): 0,749 и 0,881, для уравнений 1 и 2, соответственно. Проверка по $R_{\text{прогн.}}$ показала высокую предсказательную силу полученных уравнений, составленных с использованием квантово-химических дескрипторов рассчитанных методом РМЗ.

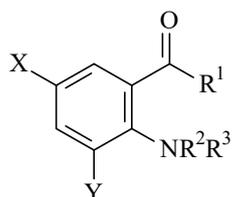
С целью прогнозирования констант ионизации в ряду N-замещенных моно(ди)галоген (H) антралиловых кислот, их амидов и гидразидов (24 соединения), использовали рассчитанные квантово-химические параметры полуэмпирическими методом РМЗ, с полной оптимизацией геометрии молекул.

Проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6, связи $pK_{a_{\text{эксп}}}$ ($pK_{b_{\text{эксп}}}$) с квантово – химическими дескрипторами рассчитанными методом РМЗ, в результате получено 50 уравнений. В результате, выбрали два наиболее значимых регрессионных уравнения, значимость которых была доказана с помощью коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и вычисленного значения p, при $\alpha=0,05$:

$$1. pK_{a_{\text{расч.}}} = 5,934 - 1,763 \times \Sigma C(E) + 2,084 \times \Sigma N(E) + 0,076 \times \Sigma C(\varphi) \quad (R= 0,817; F= 13,38; S=0,539; p=0,00005; N = 24);$$

$$2. pK_{b_{\text{расч.}}} = 12,443 + 1,339 \times \Sigma C(E) - 3,365 \times \Sigma N(E) - 0,059 \times \Sigma C(\varphi) + 0,112 \times \Sigma N(\varphi) \quad (R= 0,844; F= 11,78; S=0,436; p=0,00006; N = 24).$$

Для проведения валидации полученной модели «структура-ионизация», регрессионные уравнения 1 и 2 были использованы для расчёта значений констант ионизации десяти новых соединений, из ряда N-замещенных моно(ди)галоген(H) антралиловых кислот, их амидов и гидразидов (**25г** – **34г** (рис. 4)). Теоретически рассчитанные величины pK_a и pK_b соединений, подтверждены экспериментальными данными.



25г – 34г

Рисунок 4

X= H, Y=H, R¹= OH, R²= CH₂CH=CClCH₃, R³=H (**25г**); X= H, Y=H, R¹= NH₂, R²= CH₂CH=CClCH₃, R³= COCH(C₆H₅)₂ (**26г**); X= I, Y=H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= COC₆H₅ (**27г**); X= Br, Y=H, R¹= NH₂, R²= H, R³= CO 4-ClC₆H₄ (**28г**); X= Br, Y=Br, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= COCH₃ (**29г**); X= Br, Y=Br, R¹= NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, R²= H, R³= COCH₃ (**30г**); X=

Br, Y=H, R¹= NHNH₂, R²= H, R³= CO 2-фурил (**31г**); X= Br, Y=H, R¹= NHC₂H₅, R²= H, R³= CO адамантил (**32г**); X= Br, Y=H, R¹= NHCH₂C₆H₅, R²= H, R³= CO адамантил (**33г**); X= I, Y=H, R¹= NHCH₂CH₂OH, R²= H, R³= CO адамантил (**34г**)

Провели сравнительный анализ прогнозирования констант ионизации с использованием регрессионных уравнений 1 и 2 (pKa¹_{рассч.}, pKв²_{рассч.}). Составлены линейные уравнения взаимосвязи экспериментальных значений (pKa_{эксп.} и pKв_{эксп.}) с рассчитанными:

$$1. \text{pKa}_{\text{эксп.}} = 1,226 \times \text{pKa}_{\text{рассч.}}^1 - 1,550; R_{\text{прогн.}} = 0,700.$$

$$2. \text{pKв}_{\text{эксп.}} = 1,137 \times \text{pKв}_{\text{рассч.}}^2 - 1,645; R_{\text{прогн.}} = 0,724.$$

Анализ по коэффициенту корреляции (R_{прогн.}) рассчитанных значений констант ионизации с экспериментальными, показал высокую прогнозирующую способность моделей pKa и pKв, рассчитанный R_{прогн.} равен 0,700 и 0,724, соответственно.

Результаты проведенных исследований «структура-свойство» по прогнозированию физико-химических дескрипторов использованы при разработке компьютерной программы АК_QSAR (logP, pKa, pKв), для теоретического расчёта logP, pKa, pKв, соединений ряда производных антралиновой кислоты.

Проведен молекулярный докинг для исследования взаимодействия с биологическими мишенями – ферментами, с использованием программы Autodock 4 с ферментами: циклооксигеназа 1 и 2 (120 соединений), уридиндифосфат-*N*-ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза (MurB) (*E.coli*) (25 соединений) и гидролаза *E.coli* и *S.aureus* (156 соединений). В результате молекулярного докинга получены скоринговые функции (от английского Score), характеризующие взаимодействие лиганда с рецептором: энергия связывания (Binding energy (Be)), межмолекулярная энергия (Intermolecular energy (Ime)) и константа ингибирования (Ki).

Практическое проведение молекулярного докинга, с использованием специализированных программ, занимает длительной время. Виртуальный скрининг включает в себя сокращение временных затрат на молекулярный докинг. Поэтому актуальным является создание моделей «структура-свойство» для теоретического расчёта скоринговых функций, полученных методом молекулярного докинга по циклооксигеназам (ЦОГ) 1 и 2, и по гидролазам *E.coli* (*S.aureus*) с использованием множественного регрессионного анализа программой Statistica 6. В результате составлены уравнения количественных моделей «структура-свойство» (свыше 137 уравнений), зависимости скоринговых функций от параметров, дающих наибольшие коэффициенты корреляции при составлении уравнений множественной регрессии: квантово-химические дескрипторы, рассчитанные полуэмпирическим методом PM3: EtPM3 (тепловая энергия), C PM3 (молярная теплоемкость), S PM3 (энтропия), HF PM3 (энергия Хартри-Фока), P PM3 (дипольный момент), Mvol PM3 (молярный объём), Tot(E), ΣC(E), ΣO(E), ΣN(E), ΣH(E), Tot (φ), ΣC(φ), ΣO(φ), ΣN(φ), ΣH(φ), Tot (|q|), ΣC(|q|), ΣO(|q|), ΣH(|q|); физико-химические деск-

рипторы: $pK_{a \text{ расч.}}$, $pK_{b \text{ расч.}}$; структурные дескрипторы (декартовы координаты (D) и декартовы координаты в модуле (|D|)) рассчитанные с использованием программы ChemAxon и модуля «Структурный дескриптор» программы AK_QSAR: $\Sigma C(X)D$, $\Sigma O(X)D$, $\Sigma N(X)D$, $\Sigma H(X)D$, $Tot(Y)D$, $\Sigma C(Y)D$, $\Sigma O(Y)D$, $\Sigma N(Y)D$, $\Sigma H(Y)D$, $\Sigma O(Z)D$, $\Sigma N(Z)D$, $\Sigma H(Z)D$, $Sum(Tot)D$, $Sum(C)D$, $Sum(O)D$, $Sum(N)D$, $Sum(H)D$, $Tot(X)|D|$, $\Sigma C(X)|D|$, $\Sigma O(X)|D|$, $\Sigma H(X)|D|$, $Tot(Y)|D|$, $\Sigma C(Y)|D|$, $\Sigma O(Y)|D|$, $\Sigma N(Y)|D|$, $\Sigma H(Y)|D|$, $\Sigma O(Z)|D|$, $\Sigma N(Z)|D|$, $Sum(Tot)|D|$, $Sum(C)|D|$, $Sum(O)|D|$, $Sum(N)|D|$.

Значения Tot (общий) – суммарные значения по типу дескриптора (например, сумма E – напряженность всей молекулы, $Tot(Y)D$ – сумма значений декартовых координат по оси Y, $Tot(Y)|D|$ – сумма значений декартовых координат по оси Y в модуле); Sum (сумма) – суммарные значения по атомам или всей молекулы (например, $Sum(C)D$ – сумма значений декартовых координат всех атомов углерода).

Значимость полученных моделей по каждому ряду производных антраниловой кислоты, для прогнозирования $Be_{\text{цог1}}$, $Ime_{\text{цог1}}$, $Be_{\text{цог2}}$, $Ime_{\text{цог2}}$, $Be_{\text{гидрE.coli}}$, $Ime_{\text{гидрE.coli}}$, $Ki_{\text{гидрE.coli}}$, $Be_{\text{гидрS.aureus}}$, $Ime_{\text{гидрS.aureus}}$, $Ki_{\text{гидрS.aureus}}$, доказана с использованием статистических критериев, полученных по каждому уравнению множественной регрессии, значений коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F) и минимальных значений среднеквадратичной ошибки (S) при уровне значимости p не превышающем 0,05.

N-Замещенные антраниловые кислоты. Регрессионные модели прогноза скоринговых функций: $Be_{\text{цог1 расч.}} = -7,3794 - 0,1616 \times C(Y)|D| + 0,0233 \times Sum(Tot)|D| - 0,3442 \times N(Z)|D| + 0,0555 \times N(\varphi)$ (R=0,843; F=10,45; S=0,57; p=0,00019; N=22); $Ime_{\text{цог1 расч.}} = -7,7592 - 0,0876 \times C(Y)D + 0,1861 \times H(E) - 0,1401 \times N(Z)D - 0,1200 \times N(Z)|D|$ (R= 0,824; F= 9,02; S= 0,574; p=0,00042; N=22); $Be_{\text{цог2 расч.}} = -4,7591 + 0,0434 \times H(Y)D - 0,0434 \times O(Y)D - 0,0650 \times O(X)|D| - 1,0412 \times C(E) + 0,0363 \times C(\varphi) + 0,0491 \times N(\varphi)$ (R=0,916; F=13,14; S=0,55; p=0,00003; N=22); $Ime_{\text{цог2 расч.}} = -4,6389 - 0,9457 \times C(E) + 0,0412 \times C(X)D + 0,0437 \times C(\varphi) + 0,2694 \times Sum(N)|D| - 0,1217 \times C(X)|D| - 0,1257 \times Sum(O)D - 1,5574 \times N(E)$ (R=0,955; F=21,01; S=0,402; p=0,00001; N=22); $Be_{\text{гидрE.coli расч.}} = -8,5070 - 0,1934 \times C(E) - 0,5015 \times C(|q|) - 0,3719 \times H(X)|D| + 0,0788 \times H(Y)|D| + 0,6504 \times C(X)|D| + 0,0226 \times Sum(Tot)|D| + 0,3194 \times C(Y)|D| - 0,2779 \times Tot(Y)|D|$ (R= 0,975; F= 26,92; S= 0,291; p= 0,00001; N= 20); $Ime_{\text{гидрE.coli расч.}} = -7,8293 - 0,0552 \times H(Z)D - 0,2788 \times H(Y)|D| + 0,3371 \times C(X)|D| - 0,8820 \times C(E) + 0,0430 \times Sum(Tot)|D| + 0,3353 \times C(Y)|D| - 0,5047 \times O(E) + 3,4198 \times N(E) - 0,1767 \times Tot(Y)|D|$ (R= 0,986; F= 41,12; S= 0,235; p= 0,00001; N= 20); $Ki_{\text{гидрE.coli расч.}} = -5914,8500 + 42,0800 \times S_{PM3} - 4,6000 \times Mvol_{PM3} + 91,1200 \times Tot(E) - 21,0900 \times H(X)|D| + 4,6500 \times Sum(Tot)D - 12,1400 \times Tot(Y)|D| + 170,9700 \times P_{PM3} - 1512,7900 \times N(E) + 196,5400 \times N(Y)|D|$ (R= 0,951; F= 10,62; S= 84,442; p= 0,00049; N= 20); $Be_{\text{гидрS.aureus расч.}} = -8,6499 - 0,3953 \times C(E) + 2,4463 \times C(|q|) + 0,1446 \times C(X)|D| - 0,0145 \times Sum(Tot)|D| + 0,0248 \times C(Y)|D|$ (R= 0,882; F= 9,89; S= 0,514; p= 0,00033; N= 20); $Ime_{\text{гидрS.aureus расч.}} = -8,7759 + 0,00529 \times$

$H(Z)D + 2,2594 \times O(E) + 3,1260 \times N(E) - 1,048 \times O(Z)D - 0,0347 \times \text{Sum}(\text{Tot})|D| + 0,0734 \times \text{Tot}(Y)|D| - 0,6805 \times P \text{ PM3}$ (R= 0,933; F= 11,54; S= 0,439; p= 0,00017; N= 20); $Ki_{\text{гидр}S.aureus \text{ расщ.}} = 3488,1510 + 17,0330 \times C(\varphi) + 467,7330 \times N(Y)|D| - 983,5570 \times \text{Tot}(|q|) - 36,3200 \times Et \text{ PM3} + 998,3490 \times O(E) + 28,0580 \times H(X)|D| - 9,9190 \times H(X)D - 166,4040 \times P \text{ PM3}$ (R= 0,963; F= 17,92; S= 96,577; p= 0,00003; N= 20).

Замещенные амиды и гидразиды N- ароилантраниловых кислот. Регрессионные модели прогноза скоринговых функций: $Be_{\text{ЦОГ1 расщ.}} = -6,1980 - 0,3231 \times \text{Sum}(O)D - 0,3231 \times H(Z)D + 0,0455 \times C(X)D - 0,0395 \times C(Y)|D|$ (R= 0,787; F= 6,92; S= 1,28; p= 0,00169; N=22); $Ime_{\text{ЦОГ1 расщ.}} = -9,0519 + 0,0306 \times \text{Sum}(C)D + 0,4080 \times O(X)D - 0,0545 \times H(X)D - 0,1840 \times \text{Sum}(O)D + 1,4376 \times O(|q|)$ (R= 0,799; F= 5,65; S= 1,15; p= 0,00344; N=22); $Be_{\text{ЦОГ2 расщ.}} = -2,3365 - 0,00274 \times \text{Sum}(C)D + 0,4212 \times O(X)D + 0,1222 \times H(Z)D - 0,2862 \times \text{Sum}(O)D - 0,0379 \times \text{Sum}(C)|D| + 0,0023 \times C(X)D$ (R= 0,874; F= 8,10; S= 1,20; p= 0,00050; N=22); $Ime_{\text{ЦОГ2 расщ.}} = -7,2368 - 0,2521 \times \text{Sum}(O)D + 0,0727 \times H(Z)D + 0,0345 \times C(X)D - 0,0431 \times C(Y)|D|$ (R= 0,707; F= 4,27; S= 1,31; p= 0,01423; N=22); $Be_{\text{гидр}E.coli \text{ расщ.}} = -3,1542 - 0,0166 \times \text{Tot}(X)|D| + 0,0744 \times \text{Tot}(Y)|D| - 0,5816 \times N(Y)|D| - 0,0530 \times \text{Sum}(C)|D| + 0,5050 \times O(Z)|D| - 1,1545 \times O(E) - 1,1097 \times O(|q|)$ (R= 0,912; F= 8,52; S= 0,502; p= 0,00074; N= 20); $Ime_{\text{гидр}E.coli \text{ расщ.}} = -3,9310 - 0,0678 \times \text{Tot}(X)|D| + 0,0449 \times \text{Tot}(Y)|D| - 0,5251 \times N(Y)|D| + 0,2339 \times O(X)|D| - 0,7407 \times O(E)$ (R= 0,871; F= 8,82; S= 0,643; p= 0,00059; N= 20); $Ki_{\text{гидр}E.coli \text{ расщ.}} = 919,9570 + 6,9060 \times O(\varphi) + 32,0260 \times \text{Sum}(C)|D| - 30,6020 \times \text{Tot}(X)|D| + 164,1250 \times O(X)|D| + 163,3410 \times O(Z)|D| - 21,7380 \times \text{Tot}(Y)|D|$ (R= 0,847; F= 5,54; S= 130,70; p= 0,00477; N= 20); $Be_{\text{гидр}S.aureus \text{ расщ.}} = -6,1951 - 0,0151 \times O(Z)|D| - 0,0472 \times \text{Tot}(X)|D| + 0,0333 \times \text{Sum}(C)|D| - 0,2455 \times N(Y)|D| + 0,0339 \times O(\varphi)$ (R= 0,901; F= 12,20; S= 0,339; p= 0,00011; N= 20); $Ime_{\text{гидр}S.aureus \text{ расщ.}} = -7,0187 - 0,0436 \times \text{Tot}(X)|D| + 0,0143 \times \text{Sum}(\text{Tot})|D| - 0,2695 \times N(Y)|D| + 0,5890 \times O(E) - 0,1029 \times O(X)|D|$ (R= 0,875; F= 9,17; S= 0,265; p= 0,00048; N= 20); $Ki_{\text{гидр}S.aureus \text{ расщ.}} = 281,6789 - 4,4598 \times S \text{ PM3} - 5,3096 \times \text{Tot}(X)|D| + 1,3364 \times \text{Sum}(\text{Tot})|D| - 26,2486 \times N(Y)|D| + 2,5982 \times O(\varphi) + 8,0658 \times C \text{ PM3}$ (R= 0,931; F= 14,10; S= 26,713; p= 0,00005; N= 20).

Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот. Регрессионные модели прогноза скоринговых функций: $Be_{\text{ЦОГ1 расщ.}} = 2,5494 + 0,0287 \times H(Y)D - 0,4101 \times \text{Tot}(|q|) - 0,0696 \times O(Z)|D| - 0,7518 \times N(Y)|D| + 0,1188 \times N(\varphi) - 0,5868 \times pK_B \text{ расщ.} - 0,0984 \times O(Y)|D|$ (R= 0,814; F= 4,50; S= 0,711; p= 0,0060; N=24); $Ime_{\text{ЦОГ1 расщ.}} = -6,0815 - 0,6296 \times \text{Tot}(|q|) + 0,0009 \times \text{Sum}(H)D - 0,5030 \times N(Z)|D| + 1,8388 \times N(E) - 0,2364 \times N(Y)D - 0,0052 \times N(Y)|D| + 0,0642 \times H(Y)D + 0,5730 \times C(E) - 0,1270 \times \text{Tot}(E)$ (R= 0,917; F= 8,23; S= 0,537; p= 0,0003; N=24); $Be_{\text{ЦОГ2 расщ.}} = -7,2210 + 0,1944 \times \text{Sum}(O)|D| - 0,5526 \times N(Z)|D| + 0,1614 \times \text{Sum}(N)D - 1,1627 \times O(E) - 0,2616 \times \text{Tot}(|q|) + 0,4696 \times pKa \text{ расщ.} - 0,1327 \times N(X)D$ (R= 0,817; F= 4,61; S= 0,855; p= 0,0054; N=24); $Ime_{\text{ЦОГ2 расщ.}} = -6,7779 - 1,3807 \times N(Z)|D| + 0,3816 \times \text{Sum}(N)|D| + 0,0223 \times H(Z)D - 0,0147 \times \text{Tot}(Y)|D| + 0,1017 \times O(Z)|D|$

(R= 0,759; F= 4,91; S= 0,796; p= 0,0051; N=24); $Be_{\text{гидр}E.coli \text{ расщ.}} = -2,2795 - 0,6172 \times N(Z)|D| - 0,1729 \times \text{Sum}(N)D + 1,1392 \times P \text{ PM3} - 2,2665 \times C(|q|)$ (R= 0,781; F= 5,88; S= 0,919; p= 0,00474; N= 20); $Ime_{\text{гидр}E.coli \text{ расщ.}} = -6,4453 + 0,0885 \times C(X)|D| - 0,3057 \times \text{Sum}(N)D - 0,5120 \times N(Z)|D| - 0,1072 \times C(Y)|D|$ (R= 0,702; F= 3,65; S= 1,07; p= 0,0284; N= 20); $Ki_{\text{гидр}E.coli \text{ расщ.}} = -39,980 + 58,990 \times C(Y)|D| - 1833,130 \times H(|q|) + 121,780 \times \text{Sum}(N)D - 10,720 \times H(Z)D + 3,360 \times Mvol \text{ PM3} + 1407,950 \times N(E) - 96,64 \times C(E) + 19,410 \times \text{Sum}(O)|D| - 8,190 \times O(\varphi)$ (R= 0,953; F= 11,06; S= 112,23; p= 0,00041; N= 20); $Be_{\text{гидр}S.aureus \text{ расщ.}} = -3,4514 + 0,1238 \times H(Y)|D| + 0,1533 \times \text{Sum}(O)|D| - 0,4964 \times \text{Sum}(N)D + 0,3278 \times N(Z)D - 0,3368 \times N(Z)|D| + 2,1818 \times H(|q|) - 0,2117 \times \text{Tot}(Y)|D| + 0,1786 \times C(Y)|D|$ (R= 0,934; F= 9,47; S= 0,603; p= 0,00057; N= 20); $Ime_{\text{гидр}S.aureus \text{ расщ.}} = -8,8111 - 0,2296 \times H(X)|D| + 0,2681 \times C(X)|D| + 0,2033 \times N(Z)|D|$ (R= 0,715; F= 5,59; S= 0,999; p= 0,00808; N= 20); $Ki_{\text{гидр}S.aureus \text{ расщ.}} = -139,9260 - 26,7400 \times N(Z)D + 16,8860 \times \text{Sum}(O)|D| - 1,0770 \times \text{Tot}(Y)|D| + 216,5380 \times N(E) - 5,4370 \times H(X)|D| + 2,8760 \times O(\varphi) - 75,6740 \times P \text{ PM3} + 62,7680 \times O(E) + 1,4390 \times \text{Sum}(C)|D|$ (R= 0,984; F= 35,69; S= 34,11; p= 0,000; N= 20).

Ариламида N-ацил-N- алкенилантраниловых кислот. Регрессионные модели прогноза скоринговых функций: $Be_{\text{ЦОГ1 расщ.}} = 45,7004 - 1,4838 \times Et \text{ PM3} + 2,0760 \times C \text{ PM3} - 13,7060 \times P \text{ PM3} + 1,2990 \times \text{Tot}(E) - 19,4430 \times H(|q|) + 0,4600 \times H(\varphi)$ (R= 0,960; F= 21,71; S= 4,47; p= 0,00002; N=18); $Ime_{\text{ЦОГ1 расщ.}} = 236,8895 + 1,9924 \times \text{Tot}(E) - 72,7363 \times H(|q|) + 0,3716 \times H(\varphi) + 2,2123 \times P \text{ PM3} + 1,5461 \times S \text{ PM3} - 2,7846 \times Et \text{ PM3} - 4,0178 \times HF \text{ PM3} - 4,8785 \times C \text{ PM3} + 1,1498 \times \text{Tot}(\varphi) - 24,9409 \times C(E) + 0,7947 \times C(\varphi)$ (R= 0,996; F= 80,10; S= 1,78; p= 0,00001; N=18); $Be_{\text{ЦОГ2 расщ.}} = -17,0940 + 0,0470 \times N(\varphi) - 0,0650 \times H(\varphi) + 0,0510 \times S \text{ PM3} - 7,4320 \times O(E) + 0,3610 \times O(\varphi) - 0,1390 \times Et \text{ PM3} + 0,2690 \times C \text{ PM3} + 1,0830 \times H(E)$ (R= 0,925; F= 6,68; S= 0,71; p= 0,00504; N=18); $Ime_{\text{ЦОГ2 расщ.}} = -18,2295 + 0,1323 \times S \text{ PM3} - 0,1903 \times Et \text{ PM3} + 0,1893 \times C \text{ PM3} - 6,7610 \times O(E) + 0,3222 \times O(\varphi) + 0,7458 \times H(E)$ (R= 0,920; F= 10,11; S= 0,67; p= 0,00061; N=18).

Полученные модели «структура-свойство» использованы для прогнозирования скоринговых функций по ферментам ЦОГ 1 и 2, и гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, и послужили основой для создания компьютерных программ:

- АК_QSAR (молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2).
- АК_QSAR (молекулярный докинг гидролаза *E.coli* (*S.aureus*)).

Главы 3 и 4 содержат качественные и количественные модели конструирования БАВ производных антраниловой кислоты, полученные с использованием исследований «структура-активность». Новизна проведенных исследований подтверждена тремя патентами. Объектом исследования, являются производные антраниловой кислоты с противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической и противомикробной активностями.

В исследовании качественной и количественной зависимости «структура-активность» использованы экспериментальные результаты определения БА из банка данных кафедры фармацевтической химии ФОО Пермской государственной фармацевтической академии.

Получены качественные и количественные модели двух типов:

1 тип. Качественная модель на основе интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур и количественная, составленная с использованием физико-химических дескрипторов.

2 тип. Качественная модель на основе интервалов скоринговых функций «активных» структур и количественные модели, полученные с использованием скоринговых функций, и скоринговых функций в сочетании с физико-химическими дескрипторами.

Качественное моделирование «структура-активность» основано на запатентованной методике кластерного подхода разработанной Коркодиновой Л. М. и Мардановой Л. Г., группировкой соединений по биологической активности. Заключается в определении интервалов физико-химических дескрипторов или скоринговых функций соединений, с выраженной биологической активностью.

При разработке модели использованы теоретические значения констант липофильности ($\log P$) и ионизации (pK_a , pK_b), рассчитанные с использованием специально разработанных моделей «структура- липофильность» и «структура-ионизация», для производных антраниловой кислоты. Скоринговые функции получены методом молекулярного докинга программой AutoDock 4, по ферментам: циклооксигеназа 1 и 2 ($Ve_{\text{ЦОГ1}}$, $Ve_{\text{ЦОГ2}}$, $Ime_{\text{ЦОГ1}}$, $Ime_{\text{ЦОГ2}}$), MurB (*E.coli*) ($Ve_{\text{MurB}(E.coli)}$, $Ime_{\text{MurB}(E.coli)}$, $Ki_{\text{MurB}(E.coli)}$) и гидролаза *E.coli* ($Ve_{\text{гидр}(E.coli)}$, $Ime_{\text{гидр}(E.coli)}$, $Ki_{\text{гидр}(E.coli)}$) и *S.aureus* ($Ve_{\text{гидр}(S.aureus)}$, $Ime_{\text{гидр}(S.aureus)}$, $Ki_{\text{гидр}(S.aureus)}$).

Проведенный анализ по константам липофильности, кислотности, основности и скоринговым функциям, позволяет определить интервалы дескрипторов «активных» структур. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур - выбросов, качественной модели «структура-активность».

При проведении проверки качественных моделей интервалов физико-химических дескрипторов и скоринговых функций на проверочной выборке, рассчитывали: точность качественного отбора в % = $100\% - [(число\ ошибок/количество\ соединений) \times 100\%]$ и величину ошибки отбора в процентах, от общего числа соединений проверочной выборки.

Распределение по рядам в количественных исследованиях «структура-активность» основано на анализе литературных данных по ранее проводимым исследованиям «структура - активность». Проведенное распределение позволяет при проведении моделирования, максимально расширить выборку для построения регрессионной модели, при этом сохранить её гомологичность и получить статистически значимые модели прогнозирования БА.

Исследование количественной зависимости «структура -БА» проводили с использованием физико-химических дескрипторов, скоринговых функций, и скоринговых функций в сочетании с физико-химическими дескрипторами, методом множественного линейного регрессионного анализа, с помощью программы Statistica 6.

Проверка значимости регрессионных моделей выполнена с использованием значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и среднеквадратичной ошибки (S), где N – количество соединений в регрессионном уравнении. Оценку прогнозирования проводили на проверочной выборке, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза БА ($S_{\text{прогн.}}$) и коэффициента корреляции прогнозируемых значений БА с экспериментальными ($R_{\text{прогн.}}$).

Качественные и количественные исследования «структура -ПВА»

С использованием выборки из 86 соединений, производных антралиловой кислоты, получены интервалы «активных» структур с экспериментально определенной ПВА ($\text{ПВА}_{\text{эксп}}$) свыше 30%:

интервалы физико-химических дескрипторов ($\log P_{\text{расч.}}$, $\text{pKa}_{\text{расч.}}$ и $\text{pKb}_{\text{расч.}}$):

$\log P_{\text{расч.}}$: 0,39 ÷ 1,13; 1,44 ÷ 1,57; 1,66 ÷ 2,46; 2,51 ÷ 2,71; 2,75 ÷ 2,98; 3,04 ÷ 3,95.

$\text{pKa}_{\text{расч.}}$: 3,51 ÷ 4,05; 5,22 ÷ 5,77; 6,08 ÷ 6,43; 6,79 ÷ 8,53; 8,65 ÷ 10,66.

$\text{pKb}_{\text{расч.}}$: 10,94 ÷ 11,28; 11,56 ÷ 12,97; 13,14 ÷ 13,48; 13,63 ÷ 14,74.

и интервалы скоринговых функций (энергии связывания (Be)) по ферментам ЦОГ 1 и 2:

Be ЦОГ1: +0,20 ÷ -1,67; -3,89 ÷ -5,08; -5,34 ÷ -6,12; -6,27 ÷ -9,12.

Be ЦОГ2: -4,62 ÷ -6,11; -6,30 ÷ -9,67.

$\text{ПВА}_{\text{эксп}}$ определена на модели «карагенинового отёка» через 4 часа, а для соединений, у которых торможение отёка определено через 3 и 5 часов, взят усредненный вариант. Целесообразность выбранного подхода основана на ранее проведенных исследованиях «структура - активность».

Исследована количественная зависимость «структура -ПВА», с использованием результатов экспериментального определения ПВА, на модели «карагенинового отёка», четырёх рядов производных антралиловой кислоты (60 соединений). В результате регрессионного анализа, выбраны двенадцать наиболее значимых регрессионных уравнений, приведены объём проверочной выборки и результаты проверки в виде $S_{\text{прогн.}}$ и $R_{\text{прогн.}}$ (таблица 1).

Таблица 1 – Уравнения количественной зависимости «структура -ПВА»

№	Уравнение регрессии	R	F	S	Q^2_{LOO}	N	$S_{\text{прогн.}}$	$R_{\text{прогн.}}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. N-Замещенные антралиловые кислоты, проверка проведена на 6 соединениях (23з – 28з):								
1	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -169,288 - 5,704 \times \log P_{\text{расч.}} - 2,062 \times \text{pKa}_{\text{расч.}} + 17,204 \times \text{pKb}_{\text{расч.}}$;	0,846	14,33	7,63	0,61	21	10,69	0,667

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -1,315 + 6,661 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ1}} - 9,129 \times \text{Име}_{\text{ЦОГ2}};$	0,843	23,49	6,97	0,61	22	8,99	0,833
3	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -19,565 + 6,409 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ1}} - 7,956 \times \text{Име}_{\text{ЦОГ2}} - 1,802 \times \text{pKa}_{\text{расч.}};$	0,804	11,01	7,93	0,58	22	10,08	0,742
2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот, проверка проведена на 6 соединениях (56з – 60з, 62з):								
4	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = 130,866 - 3,769 \times \log P_{\text{расч.}} - 9,274 \times \text{pKa}_{\text{расч.}};$	0,823	10,52	7,04	0,55	13	18,69	0,905
5	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -27,252 + 0,232 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ1}} - 5,179 \times \text{Име}_{\text{ЦОГ1}} - 4,302 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ2}};$	0,942	47,90	6,30	0,82	22	5,79	0,947
6	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -42,190 - 1,102 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ1}} - 7,980 \times \text{Име}_{\text{ЦОГ1}} + 8,703 \times \log P_{\text{расч.}};$	0,902	26,32	8,14	0,73	22	6,04	0,905
3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот, проверка проведена на 9 соединениях (87з – 95з):								
7	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -252,355 + 16,509 \times \log P_{\text{расч.}} + 7,524 \times \text{pKa}_{\text{расч.}} + 16,863 \times \text{pKb}_{\text{расч.}};$	0,895	13,50	7,20	0,58	14	23,47	0,479
8	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -60,487 - 5,642 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ1}} - 10,263 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ2}};$	0,859	29,61	9,84	0,61	24	12,54	0,796
9	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -93,954 - 10,024 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ1}} - 7,056 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ2}} + 3,230 \times \text{pKa}_{\text{расч.}};$	0,881	23,35	9,29	0,64	24	15,30	0,735
4. Ариламины N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот, проверка проведена на 7 соединениях (114з – 120з):								
10	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = 186,759 - 9,695 \times \log P_{\text{расч.}} + 6,592 \times \text{pKa}_{\text{расч.}} - 13,670 \times \text{pKb}_{\text{расч.}};$	0,917	9,53	11,21	0,70	12	23,67	0,487
11	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -65,639 - 0,067 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ1}} - 0,071 \times \text{Име}_{\text{ЦОГ1}} - 1,752 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ2}} - 10,111 \times \text{Име}_{\text{ЦОГ2}};$	0,920	18,01	8,14	0,74	18	11,46	0,796
12	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} = -81,232 - 0,935 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ1}} + 0,829 \times \text{Име}_{\text{ЦОГ1}} - 1,484 \times \text{Ве}_{\text{ЦОГ2}} - 10,520 \times \text{Име}_{\text{ЦОГ2}} + 2,025 \times \text{pKa}_{\text{расч.}};$	0,924	14,17	8,24	0,71	18	11,29	0,846

Проведена валидация качественных и количественных моделей «структура -ПВА» на 29 соединениях производных антраниловой кислоты (23з – 28з, 56з – 62з, 87з – 95з, 114з – 120з (рис. 5)):

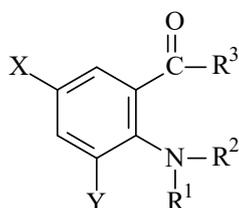


Рисунок 5

23з – 28з, 56з – 62з, 87з – 95з, 114з – 120з

X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-NO₂C₆H₄, R³ = OH (23з); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂Cl, R³ = OH (24з); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = COCH₂C₆H₅, R³ = OH (25з); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO 4-NO₂C₆H₄, R³ = OH (26з); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-BrC₆H₄, R³ = OH (27з); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = COC₆H₅, R³ = OH (28з); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-фурил, R³ = NHCH₂CH₂OH (56з); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NHC₆H₅ (57з); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-CH₃C₆H₄, R³ = NH₂ (58з); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = CO C₆H₅, R³ = NHCH₃ (59з); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-фурил, R³ = NHCH₂CH₂OH (60з); X =

Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NH₂ (**61з**); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO C₆H₅, R³ = NH₂ (**62з**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**87з**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = 4-морфолинил (**88з**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (**89з**); X = Br, Y = Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**90з**); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO CH₂C₆H₅, R³ = NHC₆H₅ (**91з**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CH₂Cl, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**92з**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CH₂CH₂CH₃, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**93з**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NHCH₂CH₂OH (**94з**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NHCH₂C₆H₅ (**95з**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CH₂, R² = CO 4-CH₃C₆H₄, R³ = NH 4-BrC₆H₄ (**114з**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH 4-BrC₆H₄ (**115з**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH C₆H₅ (**116з**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**117з**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = H, R³ = NH C₆H₅ (**118з**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = H, R³ = NH 2-CH₃C₆H₄ (**119з**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CH₂, R² = CO CH₂Cl, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**120з**)

Валидация качественных моделей отбора, с использованием интервалов «активных» структур, с ПВА свыше 30%, на 29 соединениях, показала следующие результаты:

logP_{рассч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 12, в процентах величина ошибки равна – 41,4%. Точность качественного отбора – 58,6%.

pKa_{рассч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 9, в процентах величина ошибки равна – 35,7%. Точность качественного отбора – 64,3%.

pKв_{рассч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 8, в процентах величина ошибки равна – 27,6%. Точность качественного отбора – 72,4%.

Вецог1 : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 5, в процентах величина ошибки равна – 17,2%. Точность качественного отбора – 82,8%.

Вецог2 : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 5, в процентах величина ошибки равна – 17,2%. Точность качественного отбора – 82,8%.

По результатам анализа точности качественного отбора, можно сделать вывод, что использование скоринговых функций, при построении моделей качественного поиска соединений с противовоспалительной активностью, позволяет увеличить точность от 58,6% до 82,8%.

Выполнена проверка прогнозирования ПВА, с использованием полученных уравнений 1 – 12 на независимых выборках.

Величина ошибки прогноза (S_{прогн.}) лежит в интервале от 5,79 до 23,67. Минимальное значение S_{прогн.} получено для модели по ряду 2, с использованием скоринговых функций и равно 5,79. Коэффициент корреляции (R_{прогн.}) рассчитанный при проверке моделей на независимой выборке, находится в интервале от 0,479 до 0,947. Полученный результат показывает, что ис-

пользование скоринговых функций позволяет увеличить значимость регрессионных моделей, а сочетание с физико-химическими дескрипторами не приводит к увеличению качества моделей. Значимость моделей «структура- ПВА» подтверждена полученными патентами: №2706265, №2706366 и №2717247.

Качественные и количественные исследования «структура -AA»

С использованием выборки из 34 соединений, производных антралиловой кислоты, получены интервалы «активных» структур с AA свыше 20 сек, определенной на модели «горячая пластинка»:

интервалы физико-химических дескрипторов ($\log P_{\text{расч.}}$, $pK_{\text{а расч.}}$ и $pK_{\text{в расч.}}$):

$\log P_{\text{расч.}}$: 0,39 ÷ 1,33; 1,63 ÷ 2,01; 2,36 ÷ 2,83; 3,04 ÷ 3,92.

$pK_{\text{а расч.}}$: 5,47 ÷ 6,43; 6,74 ÷ 7,08; 7,41 ÷ 7,76; 8,34 ÷ 11,14.

$pK_{\text{в расч.}}$: 10,54 ÷ 11,86; 11,94 ÷ 12,09; 12,40 ÷ 12,63; 12,92 ÷ 13,14; 13,76 ÷ 13,99.

и интервалы скоринговых функций (энергии связывания (Ve) по ферментам ЦОГ 1 и 2:

Ve ЦОГ1: +7,53 ÷ - 4,15; - 5,59 ÷ - 6,87; - 7,03 ÷ - 8,47.

Ve ЦОГ2: +1,81 ÷ - 5,91; - 6,68 ÷ - 8,54.

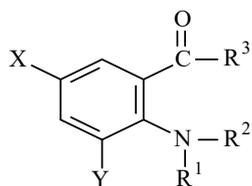
Исследована количественная зависимость «структура -AA», с использованием результатов экспериментального определения AA на модели «горячая пластинка», двух рядов производных антралиловой кислоты (34 соединения). В результате регрессионного анализа, выбраны шесть наиболее значимых регрессионных уравнений, приведены объём проверочной выборки и результаты проверки с использованием $S_{\text{прогн.}}$ и $R_{\text{прогн.}}$ (таблица 2):

Таблица 2 – Уравнения количественной зависимости «структура -AA»

№	Уравнение регрессии	R	F	S	Q^2_{LOO}	N	$S_{\text{прогн.}}$	$R_{\text{прогн.}}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. N-Замещенные антралиловые кислоты, проверка проведена на 3 соединениях (131з – 133з):								
1	$AA_{\text{расч.}} = -97,449 + 3,495 \times pK_{\text{а расч.}} + 7,170 \times pK_{\text{в расч.}}$;	0,965	27,29	0,88	0,71	7	3,35	0,694
2	$AA_{\text{расч.}} = 43,689 - 3,519 \times Ve_{\text{ЦОГ1}} + 6,107 \times Ime_{\text{ЦОГ1}}$;	0,398	0,66	4,42	0	10	–	–
3	$AA_{\text{расч.}} = -20,489 + 4,501 \times pK_{\text{в расч.}} + 7,190 \times Ve_{\text{ЦОГ1}} - 3,187 \times Ime_{\text{ЦОГ1}}$;	0,899	8,46	2,27	0,51	10	2,43	0,858
2. Амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-дибром(H)антралиловых кислот, проверка проведена на 6 соединениях (158з – 163з):								
4	$AA_{\text{расч.}} = 22,108 - 1,429 \times \log P_{\text{расч.}} + 2,870 \times pK_{\text{а расч.}} - 1,626 \times pK_{\text{в расч.}}$;	0,832	11,27	4,15	0,55	19	4,54	0,880
5	$AA_{\text{расч.}} = 18,499 - 9,437 \times Ve_{\text{ЦОГ1}} + 9,052 \times Ime_{\text{ЦОГ1}} - 0,056 \times Ki_{\text{ЦОГ1}} + 11,859 \times Ve_{\text{ЦОГ2}} - 12,145 \times Ime_{\text{ЦОГ2}}$;	0,639	2,49	6,32	0	24	–	–
6	$AA_{\text{расч.}} = -9,058 + 5,315 \times pK_{\text{а расч.}} + 7,157 \times Ime_{\text{ЦОГ1}} - 7,382 \times Ve_{\text{ЦОГ1}} - 0,003 \times Ki_{\text{ЦОГ1}} - 0,186 \times Ve_{\text{ЦОГ2}}$;	0,802	6,49	4,91	0,65	24	4,47	0,713

По статистическим критериям: R , F и Q^2_{LOO} , полученные регрессионные модели по уравнениям 2 и 5, получились менее значимые и недостоверные (F меньше F критического), поэтому проверка уравнений 2 и 5 на независимой выборке с использованием $S_{\text{прогн.}}$ и $R_{\text{прогн.}}$, не проводилась.

Проверка качественных и количественных моделей «структура -АА» проведена на 9 соединениях, производных антралиловой кислоты (**131з** – **133з**, **158з** – **163з** (рис. 6)):



131з – 133з, 158з – 163з

Рисунок 6

$X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = \text{CO } 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_3, R^3 = \text{OH}$ (**131з**); $X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = \text{CO } 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, R^3 = \text{OH}$ (**132з**); $X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = \text{COCH}_2\text{Cl}, R^3 = \text{OH}$ (**133з**); $X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = \text{CO } 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, R^3 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**158з**); $X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = \text{CO COOH}, R^3 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**159з**); $X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = \text{CO COOC}_2\text{H}_5, R^3 = \text{NH CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**160з**); $X = \text{Br}, Y = \text{Br}, R^1 = H, R^2 = \text{CO CH}_3, R^3 = \text{NHNH}_2$ (**161з**); $X = \text{Br}, Y = \text{Br}, R^1 = H, R^2 = \text{CO CH}_3, R^3 = \text{NH (CH}_2)_2\text{CH(CH}_3)_2$ (**162з**); $X = H, Y = H, R^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CClCH}_3, R^2 = \text{CO } 2\text{-фурил}, R^3 = \text{NH C}_6\text{H}_5$ (**163з**)

Валидация качественных моделей отбора, с использованием интервалов «активных» структур, с АА свыше 20 сек, на 9 соединениях, показала следующие результаты:

logP_{рассч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки равна – 44,4%. Точность качественного отбора – 55,6%.

pKa_{рассч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки равна – 44,4%. Точность качественного отбора – 55,8%.

pKв_{рассч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 6, в процентах величина ошибки равна – 66,6%. Точность качественного отбора – 33,4%.

Вецог1 : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 1, в процентах величина ошибки составляет – 11,1%. Точность качественного отбора – 88,9%.

Вецог2 : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 2, в процентах величина ошибки составляет – 22,2%. Точность качественного отбора – 77,8%.

По результатам анализа точности качественного отбора, можно сделать вывод, что использование скоринговых функций, при построении моделей качественного поиска соединений с анальгетической активностью, позволяет увеличить точность от 55,6% до 77,8% и 88,9%.

Выполнена проверка уравнений 1 – 6 количественного прогнозирования АА, на независимых выборках.

Величина ошибки прогноза ($S_{\text{прогн.}}$) лежит в интервале от 2,43 до 4,54. Минимальное значение $S_{\text{прогн.}}$, получено для модели 3, с использованием скоринговых функций в сочетании с физико-химическими дескрипторами, по ряду 1 и равно 2,43. Коэффициент корреляции ($R_{\text{прогн.}}$), рассчитанный проведением проверки на независимых выборках, лежит в интервале от 0,694 до 0,880.

Количественные исследования «структура – ГГА»

Для проведения исследований «структура – ГГА», с использованием результатов экспериментального определения ГГА (уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом) производные антралиловой кислоты (15 соединений) разделили на два ряда:

1. N'-Ацилгидразиды N-ацил-5-бром(5-йод)антралиловых кислот;
2. Замещенные амиды N-ацил-5-бром(5-йод) антралиловых кислот.

С целью получения уравнений множественной регрессии для соединений ряда N'- ацилгидразидов N-ацил-5-бром(5-йод)антралиловых кислот между константами ионизации и гипогликемической активностью через 3 часа (ГГА 3ч._{эксп.}) и через 5 часов (ГГА 5ч._{эксп.}), был проведен множественный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. Для проведения регрессионного анализа были использованы экспериментально определенные константы ионизации методом потенциометрического титрования в среде ДМСО: pK_a , pK_b , pK_a^2 и pK_b^2 . При анализе 23 полученных корреляционных уравнений выбрали 2 наиболее значимых: для ГГА 3ч._{эксп.} уравнение: $\text{ГГА } 3\text{ч.}_{\text{эксп.}} = 337,607 - 82,624 \times pK_a + 3,270 \times pK_b + 4,385 \times pK_a^2$ ($R= 0,939$; $S= 3,92$; $N= 6$), а для ГГА 5ч._{эксп.} – уравнение: $\text{ГГА } 5\text{ч.}_{\text{эксп.}} = 111,390 - 0,402 \times pK_a - 24,964 \times pK_b + 1,265 \times pK_b^2$ ($R= 0,847$; $S= 2,33$; $N= 9$).

Проведён корреляционный анализ количественной зависимости величины гипогликемической активности через 3 часа (ГГА 3ч._{эксп.}) в ряду замещенных амидов N-ацил-5-бром (5-йод) антралиловых кислот от экспериментально определенных констант ионизации методом потенциометрического титрования в среде ДМСО. Составлены уравнения 1 и 2 зависимости ГГА от pK_a и pK_b . Сравнительная оценка найденных уравнений 1 ($\text{ГГА } 3\text{ч.}_{\text{эксп.}} = -254,554 - 71,556 \times pK_a + 128,854 \times pK_b + 4,271 \times pK_a^2 - 7,764 \times pK_b^2$ ($R= 0,813$; $S= 6,98$; $N= 9$)) и 2 ($\text{ГГА } 3\text{ч.}_{\text{эксп.}} = 17,977 - 8,926 \times pK_b + 0,498 \times pK_a^2$ ($R= 0,716$; $S= 6,83$; $N= 9$)) при прогнозировании ГГА на проверочной выборке состоящей из 2 соединений, показала минимальную ошибку прогноза по уравнению 1 ($S_{\text{1прогн.}} = 5,39$).

Качественные и количественные исследования «структура – ПМА *E.coli* и *S.aureus*»

С использованием выборки из 60 соединений, производных антралиловой кислоты, на основе физико-химических дескрипторов и скоринговых функций, получены интервалы «активных» структур, с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) по *E.coli* и *S.Aureus* не более 250 мкг/мл, определенной на модели «двухкратных серийных разведений»:

Модель интервалов «активных» структур с ПМА по *E.coli*

Интервалы физико-химических дескрипторов ($\log P_{\text{рассч.}}$, $\text{pKa}_{\text{рассч.}}$ и $\text{pKв}_{\text{рассч.}}$):

$\log P_{\text{рассч.}}$: 1,04 ÷ 1,31; 1,66 ÷ 1,85; 2,00 ÷ 2,63; 3,05 ÷ 3,30.

$\text{pKa}_{\text{рассч.}}$: 4,13 ÷ 5,18; 5,47 ÷ 5,84; 6,13 ÷ 6,59; 6,94 ÷ 7,48; 7,91 ÷ 8,52.

$\text{pKв}_{\text{рассч.}}$: 11,24 ÷ 12,11; 12,64 ÷ 13,14; 13,51 ÷ 13,60; 13,80 ÷ 16,14.

и интервалы скоринговых функций (энергии связывания (Be)) по ферменту гидролаза *E.coli*:

$\text{Be}_{\text{гидр.}}(E.coli)$: - 3,17 ÷ - 6,51; - 7,64 ÷ - 8,80; - 9,29 ÷ - 9,43.

Модель интервалов «активных» структур с ПМА по *S.aureus*

Интервалы физико-химических дескрипторов ($\log P_{\text{рассч.}}$, $\text{pKa}_{\text{рассч.}}$ и $\text{pKв}_{\text{рассч.}}$):

$\log P_{\text{рассч.}}$: 1,04 ÷ 1,31; 1,66 ÷ 1,85; 2,00 ÷ 2,63; 3,05 ÷ 3,30.

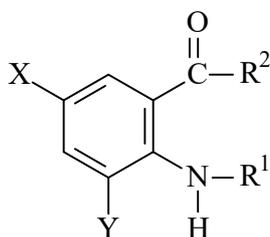
$\text{pKa}_{\text{рассч.}}$: 4,13 ÷ 6,25; 6,42 ÷ 6,59; 6,94 ÷ 7,48; 7,91 ÷ 8,52.

$\text{pKв}_{\text{рассч.}}$: 11,24 ÷ 12,11; 12,64 ÷ 13,14; 13,51 ÷ 13,63; 13,80 ÷ 13,96; 14,28 ÷ 16,14.

и интервалы скоринговых функций (энергии связывания (Be)) по ферменту гидролаза *S.aureus*:

$\text{Be}_{\text{гидр.}}(S.aureus)$: - 3,68 ÷ - 6,08; - 7,07 ÷ - 7,74; - 8,96 ÷ - 9,40.

Проверку качественных и количественных моделей «структура – ПМА *E.coli* и *S.aureus*», проводили на 18 соединениях производных антралиловой кислоты (**184з – 189з**, **210з – 214з**, **235з – 241з** (рис. 7)):



184з – 189з, 210з – 214з, 235з – 241з

Рисунок 7

X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO 2-фурил}$, $R^2 = \text{OH}$ (**184з**); X = I, Y = H, $R^1 = \text{CO C}_3\text{H}_7$, $R^2 = \text{OH}$ (**185з**); X = I, Y = H, $R^1 = \text{CO C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{OH}$ (**186з**); X = I, Y = H, $R^1 = \text{CO 4-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{OH}$ (**187з**); X = Br, Y = Br, $R^1 = \text{CO CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = \text{OH}$ (**188з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = \text{OH}$ (**189з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO 2-COONHC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{NH C}_6\text{H}_5$ (**210з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO 4-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{NH C}_6\text{H}_5$ (**211з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO 2-COONHC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{NH}_2$ (**212з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO 2-фурил}$, $R^2 = \text{NH}_2$ (**213з**); X = I, Y = H, $R^1 = \text{CO C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{NHNHCO CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (**214з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**235з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (**236з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO CH}_3$, $R^2 = \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**237з**); X = Br, Y = Br, $R^1 = \text{CO CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**238з**); X = I, Y = H, $R^1 = \text{CO адамантил}$, $R^2 = \text{NHC}_6\text{H}_{11}$ (циклогексил) (**239з**); X = I, Y = H, $R^1 = \text{CO адамантил}$, $R^2 = \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**240з**); X = Br, Y = H, $R^1 = \text{CO адамантил}$, $R^2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (**241з**)

Валидация качественных моделей отбора, с использованием интервалов «активных» структур, с МПК по *E.coli* не более 250 мкг/мл на 18 соединениях показала следующие результаты:

logP_{расч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 9, в процентах величина ошибки равна 50,0%. Точность качественного отбора – 50,0%.

pKa_{расч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 10, в процентах величина ошибки равна 55,5%. Точность качественного отбора – 44,5%.

pKв_{расч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 7, в процентах величина ошибки равна 38,9%. Точность качественного отбора – 61,1%.

Ве гидр. E.coli: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки – 22,2%. Точность качественного отбора – 77,8%.

По результатам анализа точности качественного отбора, можно сделать вывод, что использование скоринговых функций, при построении моделей качественного поиска соединений с противомикробной активностью по *E.coli*, позволяет увеличить точность от 44,5% до 77,8%.

Валидация качественных моделей отбора, с использованием интервалов «активных» структур, с МПК по *S.aureus* не более 250 мкг/мл, на 18 соединениях, показала следующие результаты:

logP_{расч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 12, в процентах величина ошибки равна 66,6%. Точность качественного отбора – 33,4%.

pKa_{расч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 9, в процентах величина ошибки равна 50,0%. Точность качественного отбора – 50,0%.

pKв_{расч.} : число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки равна 22,2%. Точность качественного отбора – 77,8%.

Ве гидр. S.Aureus: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки – 22,2%. Точность качественного отбора – 77,8%.

Проведенное исследование качественных моделей отбора «активных» структур с МПК по *S.aureus*, показало, что использование константы основности (**pKв**_{расч.}) и **Ве гидр. S.aureus**, при построении моделей качественного поиска соединений с противомикробной активностью по *S.aureus*, приводит к увеличению точности прогноза от 33,4% до 77,8% и уменьшению количества ошибок от 12 до 4.

Количественное исследование «структура – ПМА *E.coli* и *S.aureus*»

Исследована количественная зависимость «структура – ПМА», с использованием результатов экспериментального определения МПК на модели «двухкратных серийных разведений», четырёх рядов соединений, производных антралиловой кислоты (60 соединений). При проведении исследования использованы физико-химические дескрипторы и скоринговые функции, по-

лученные методом молекулярного докинга по ферментам MurB (*E.coli*), гидролаза (*E.coli*) и гидролаза (*S.aureus*). Перед проведением множественного линейного регрессионного анализа, с целью получения равномерной выборки наблюдаемых значений, результат по противомикробной активности: МПК (мкг/мл) переводили в логарифм ($\log(1/\text{МПК})$), который затем использовали при составлении уравнений и дальнейшей валидации полученных моделей. В результате проведенного регрессионного анализа, выбрали 19 наиболее значимых регрессионных уравнений, приведены объём проверочной выборки и результаты проверки с помощью $S_{\text{прогн.}}$ и $R_{\text{прогн.}}$ (таблица 3):

Таблица 3 – Уравнения количественной зависимости «структура - ПМА *E.coli* и *S.aureus*»

№	Уравнение регрессии	R	F	S	Q^2_{LOO}	N	$S_{\text{прогн.}}$	$R_{\text{прогн.}}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. N-замещенные антраниловые кислоты, проверка проведена на 6 соединениях (184з – 189з):								
1	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = -5,397 + 0,608 \times \log P_{\text{расщ.}} + 0,322 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}}$;	0,766	10,7	0,47	0,33	18	355,3	0,758
2	$\log 1/\text{МПК}_{S.aureus \text{ расщ.}} = -5,501 + 0,613 \times \log P_{\text{расщ.}} + 0,342 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}}$;	0,783	11,9	0,46	0,38	18	343,2	0,823
3	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = 1,956 - 0,270 \times \text{Ve}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,869 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,001 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(E.coli)}$;	0,913	26,9	0,29	0,65	20	77,6	0,800
4	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = 2,420 - 0,169 \times \text{Ve}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,811 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,001 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(E.coli)} - 0,052 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}}$;	0,915	19,4	0,30	0,72	20	26,70	0,850
5	$\log 1/\text{МПК}_{S.aureus \text{ расщ.}} = 2,560 - 0,235 \times \text{Ve}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,900 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} - 0,001 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(S.aureus)}$;	0,922	30,4	0,28	0,79	20	156,2	0,750
6	$\log 1/\text{МПК}_{S.aureus \text{ расщ.}} = 1,033 - 0,516 \times \text{Ve}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 1,039 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} - 0,001 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,170 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}}$;	0,944	31,0	0,25	0,81	20	144,8	0,800
2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот, проверка проведена на 5 соединениях (210з – 214з):								
7	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = -8,506 - 0,394 \times \log P_{\text{расщ.}} - 0,584 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}} + 0,890 \times \text{pKb}_{\text{расщ.}}$;	0,837	5,4	0,36	0	11	754,5	0,140
8	$\log 1/\text{МПК}_{S.aureus \text{ расщ.}} = -8,506 - 0,394 \times \log P_{\text{расщ.}} - 0,584 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}} + 0,890 \times \text{pKb}_{\text{расщ.}}$;	0,837	5,4	0,36	0	11	933,0	0,753
9	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = -0,111 + 0,939 \times \text{Ve}_{\text{гидр}(E.coli)} - 0,466 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,001 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(E.coli)}$;	0,935	37,1	0,16	0,40	20	376,8	0,532
10	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = -0,969 + 0,511 \times \text{Ve}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,177 \times \log P + 0,001 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,163 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}}$;	0,927	22,9	0,18	0,52	20	127,2	0,900
11	$\log 1/\text{МПК}_{S.aureus \text{ расщ.}} = -0,369 + 0,080 \times \text{Ve}_{\text{гидр}(S.Aureus)} + 0,280 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.Aureus)} + 0,004 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(S.Aureus)}$;	0,905	14,3	0,25	0,50	20	208,7	0,820

1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	$\log 1/\text{МПК}_{S.Aureus \text{ расщ.}} = -0,743 +$ $+0,019 \times \text{Ве}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,300 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} +$ $+0,004 \times \text{Ки}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,047 \times \log P_{\text{расщ.}};$	0,907	17,4	0,21	0,68	20	187,7	0,850
3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот, проверка проведена на 7 соединениях (235з – 241з):								
14	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = 16,170 +$ $+0,376 \times \log P_{\text{расщ.}} - 1,088 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}} -$ $-0,875 \times \text{pKb}_{\text{расщ.}};$	0,707	4,0	0,73	0	16	647,1	0,252
15	$\log 1/\text{МПК}_{S.aureus \text{ расщ.}} = 18,435 -$ $-1,186 \times \log P_{\text{расщ.}} - 0,998 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}} +$ $+0,379 \times \text{pKb}_{\text{расщ.}};$	0,762	5,5	0,64	0	16	737,2	0,479
16	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = -4,634 -$ $-1,231 \times \text{Ве}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,769 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(E.coli)} +$ $0,001 \times \text{Ки}_{\text{гидр}(E.coli)};$	0,841	12,9	0,51	0,52	20	563,5	0,750
17	$\log 1/\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = -4,424 -$ $-1,477 \times \text{Ве}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,879 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(E.coli)} -$ $-0,357 \times \log P_{\text{расщ.}};$	0,865	15,9	0,48	0,61	20	439,1	0,900
18	$\log 1/\text{МПК}_{S.aureus \text{ расщ.}} = -6,481 -$ $-0,845 \times \text{Ве}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,175 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)};$	0,863	15,6	0,45	0,52	20	1247,0	0,800
19	$\log 1/\text{МПК}_{S.aureus \text{ расщ.}} = -7,284 -$ $-0,930 \times \text{Ве}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,185 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} -$ $-0,333 \times \log P_{\text{расщ.}} + 0,189 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}};$	0,894	14,9	0,41	0,65	20	147,4	0,947

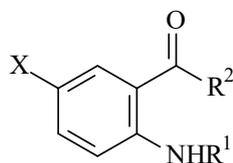
Дополнительно, при проведении исследований поиска биологической мишени, для соединений ряда замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот было получено уравнение по ферменту MurB (*E.coli*) зависимости $\text{МПК}_{E.coli}$ от скоринговых функций и физико-химических дескрипторов.

$$\text{МПК}_{E.coli \text{ расщ.}} = 2358,936 - 657,235 \times \text{Ве}_{\text{MurB}(E.coli)} + 1347,676 \times \text{Ime}_{\text{MurB}(E.coli)} -$$

$$- 8,829 \times \text{Ки}_{\text{MurB}(E.coli)} + 276,032 \times \text{pKa}_{\text{расщ.}} + 248,479 \times \text{pKb}_{\text{расщ.}} - 229,716 \times \log P_{\text{расщ.}};$$

$$(R = 0,928; F = 8,37; S = 188,58; Q^2_{\text{LOO}} = 0,61; N = 15; S_{\text{прогн.}} = 513; R_{\text{прогн.}} = 0,783) (13).$$

Проверку количественной модели MurB (*E.coli*) «структура-активность» проводили на 10 примерах соединений **16e** – **25e** (рис. 8):



16e – 25e

Рисунок 8

X = Br, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH₂ (**16e**); X = Br, R¹ = CO 2-OCH₃C₆H₄, R² = NH₂ (**17e**); X = Br, R¹ = CO 4-BrC₆H₄, R² = NH₂ (**18e**); X = Br, R¹ = CO 2-фурил, R² = NH₂ (**19e**); X = Br, R¹ = CO 4-NO₂C₆H₄, R² = NHCH₃ (**20e**); X = Br, R¹ = CO 4-NO₂C₆H₄, R² = NH CH₂CH₃ (**21e**); X = Br, R¹ = CO 4-NO₂C₆H₄, R² = 4-морфолинил (**22e**); X = I, R¹ = CO 3-NO₂C₆H₄, R² = 4-морфолинил (**23e**); X = I, R¹ = CO C₆H₅, R² = NHNHCO 2-фурил (**24e**); X = I, R¹ = CO C₆H₅, R² = NHNHCO CH₂CH(CH₃)₂ (**25e**)

Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, $\log 1/\text{МПК}$ переводили в МПК ($10^{\log 1/\text{МПК}}$). Проведена проверка прогнозирующей способности полученных уравнений 1 – 19, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{\text{прогн.}}$), $S_{\text{прогн.}}$ от 26,70 до 1247,09. Минимальное значение $S_{\text{прогн.}}$ получено для модели с использованием скоринговых функций по ферменту гидролаза *E.coli*, в сочетании с физико-химическими дескрипторами, по 1 ряду – N-замещенные антраниловые кислоты и равно 26,70. Коэффициент корреляции ($R_{\text{прогн.}}$) прогнозируемых значений МПК с экспериментальными, рассчитанный при проверке на независимых выборках, находится в интервале от 0,140 до 0,947.

Анализ результатов проверки количественных моделей «структура- ПМА» показал лучший результат, по прогнозирующей способности, для моделей полученных с использованием скоринговых функций, рассчитанных методом молекулярного докинга по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, в сочетании с физико-химическими дескрипторами. Полученный вывод подтверждается значениями $S_{\text{прогн.}}$ (от 26,70 до 439,16) и $R_{\text{прогн.}}$ (от 0,850 до 0,947).

Таким образом, использование скоринговых функций, в сочетании с физико-химическими дескрипторами, приводит к увеличению прогностической способности составленных количественных моделей «структура-активность».

Результаты проведенных исследований «структура-активность» по прогнозированию ПВА, АА и ПМА с использованием скоринговых функций и физико-химических дескрипторов, использованы в качестве основы, для разработки компьютерных программ: АК_QSAR (противовоспалительная активность); АК_QSAR (анальгетическая активность); АК_QSAR (противомикробная активность).

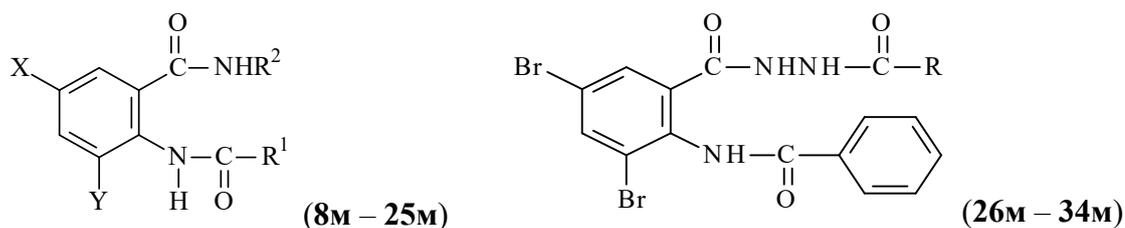
В главе 5 описан поиск биологически активных веществ в ряду производных антраниловой кислоты с использованием виртуального скрининга. Проведён виртуальный скрининг 345 соединений, на основе моделей «структура- активность» с использованием компьютерных программ АК_QSAR (ПВА, АА, ПМА) и отбор соединений лидеров, по результатам виртуального скрининга, по ПВА, АА, ПМА. В результате выбрали 118 соединений с выраженной прогнозируемой ПВА, торможение каррагенинового отёка составляет более 35%. Прогноз АА, позволил найти 63 соединения с АА свыше 25 сек по тесту горячая пластинка. Скрининг на противомикробную активность показал слабую активность по отношению к *S.aureus*. Виртуальный поиск соединений с противомикробной активностью по *E.coli* показал наличие у 38 соединений активности не более 250 мкг/мл по методике двухкратных серийных разведений.

Глава 6 содержит описание целенаправленного синтеза 27 БАВ, неописанных ранее в литературе, производных антраниловой кислоты. Приведено исследование теоретического обоснования условий синтеза 4- метилфениламида N-бензоил-5-йод антраниловой кислоты, с использованием квантово-химических расчётов, с учетом влияния растворителя и изменения темпера-

турного режима, на модели РСМ (Polarizable Continuum Model) программой Gaussian 09. Изучено влияние на выход продукта реакции, смены растворителя этанола, на смесь уксусная кислота : диметилсульфоксид (ДМСО) (1:1). Проведено моделирование, с использованием квантово-химических расчётов, условий реакции при температурах 25, 100 и 120 °С. В результате, получена модифицированная методика синтеза 4- метилфениламидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот в одну стадию, при нагревании до температуры 120 °С 2-замещенного-3,1-бензоксазин-4(3H)-она и пара-толуидина, в смеси ДМСО и ледяная уксусная кислота (1:1), которую использовали для получения 16 соединений (**8м – 15м, 17м – 24м** (рис. 9)) производных 4-метилфенил-, алкилфенил- и алкиламидами. Гидразиды **16м** и **25м** (рис. 9) синтезированы взаимодействием 2-замещенных-3,1-бензоксазин-4(3H)-онов с гидразингидратом в среде 96% этанола при температуре 18 °С в течение 1 часа.

Реакцией дециклизации гидразида N-бензоил-3,5-дибром антраниловой кислоты с 2-замещенными 3,1-бензоксазин-4(3H)-онами при кипячении в течение 3 часов в диоксане синтезированы 9 соединений (**26м – 34м** (рис. 9)) ряда N'-ацилгидразидов N-бензоил-3,5-дибром антраниловой кислоты.

Рисунок 9



X = I, Y = H, R¹ = C₆H₅, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**8м**); X = Br, Y = H, R¹ = C₆H₅, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**9м**); X = Br, Y = H, R¹ = 2-фурил, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**10м**); X = Br, Y = H, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ (**11м**); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**12м**); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₅ (**13м**); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₁₁ (циклогексил) (**14м**); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂CH₂CH₃ (**15м**); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = NH₂ (**16м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**17м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₅ (**18м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**19м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**20м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂CH₂CH₂CH₃ (**21м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₁₁ (циклогексил) (**22м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ (**23м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = C₆H₁₁ (циклогексил) (**24м**); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = NH₂ (**25м**); X=I, Y = H, R= C₆H₅ (**26м**); X=Br, Y = H, R= 2-фурил (**27м**); X=Br, Y = H, R= CH₂C₆H₅ (**28м**); X=Br, Y = Br, R= CH₂C₆H₅ (**29м**); X=Br, Y = Br, R= C₆H₅ (**30м**); X=Br, Y = Br, R= 4-CH₃ C₆H₄ (**31м**); X=Br, Y = Br, R= CH₃ (**32м**); X=Br, Y = Br, R= CH₂Cl (**33м**); X=Cl, Y = Cl, R= 4-CH₃ C₆H₄ (**34м**)

По результатам целенаправленного синтеза проведены экспериментальные исследования на биологическую активность 10 веществ (**8м – 10м, 12м, 13м, 17м – 21м**) на ПВА и АА, зав.

кафедрой к.м.н, доцентом Рудаковой И. П. и к.б.н., доцентом Чащиной С. В. (кафедра физиологии), и к.ф.н. доцентом Гольдштейном А. Г. (кафедра фармакологии), в Пермской государственной фармацевтической академии.

Среди исследованных замещенных амидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот (таблица 4), выраженную ПВА свыше 30% в дозе 25 и 50 мг/кг, проявили восемь из десяти изученных соединений. При исследовании на анальгетическую активность 10 замещенных амидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот (таблица 4) по методике «горячая пластинка», активность, превышающую, 20 сек. проявили два соединения **9м** и **17м**, равную 20,84 и 22,00 сек., соответственно. Исследование анальгетической активности по методике «уксусных корчей», позволило обнаружить у восьми соединений, выраженную АА от 62,3 до 91,9%, в сравнении с аналогом по действию метамизолом натрия. На противомикробную активность исследовано 23 соединения, которые проявляют в основном слабую активность равную 500 и 1000 мкг/мл, или неактивны (>1000). Противомикробная активность исследована в Пермской государственной фармацевтической академии зав. кафедрой микробиологии к.ф.н., доцентом Новиковой В. В. (кафедра микробиологии).

Проведен анализ результатов целенаправленного синтеза БАВ, с использованием качественных и количественных моделей «структура-активность», результаты показаны на выборке, состоящей из десяти соединений (**8м – 10м, 12м, 13м, 17м – 21м**), обладающих по результатам проведенного скрининга, выраженными ПВА и АА, и слабой ПМА, свыше 250 мкг/мл, по отношению к *E.coli* и *S.aureus* (таблица 4).

Проверка качественного отбора соединений с ПВА с использованием скоринговых функций Вецог1⁽¹⁾ и Вецог2⁽²⁾, с использованием экспериментальных результатов на модели «каррагенинового отёка» в дозе 50 мг/кг, показала у десяти соединений ПВА свыше 30%, таким образом, эффективность качественной модели 90% (допущена 1 ошибка из 10 результатов). Использование результатов в дозе 25 мг/кг, в качестве проверочной выборки, снижает эффективность качественной модели до 70% (3 ошибки).

В результате проведенного отбора с использованием методики «горячая пластинка», с использованием интервалов «активных» структур с АА свыше 20 сек, получена точность отбора 80% и 70% для моделей Вецог1⁽³⁾ и Вецог2⁽⁴⁾, соответственно.

Проверка качественной модели АА на результатах, найденных с помощью методики «уксусные корчи» (отбор «активных» структур проводили с АА свыше 80%), показала высокую эффективность равную 70% (допущено 3 ошибки из 10 результатов), с использованием модели интервалов Вецог2⁽⁴⁾.

Таблица 4 – Результаты целенаправленного синтеза БАВ, с использованием качественных и количественных моделей «структура-активность»

№	ПВА рассч, %	ПВА _{эксп.} , в/бр, %		АА рассч, сек.	АА эксп, в/бр, 50 мг/кг		МПК (<i>E. coli</i>) (мкг/ мл)		МПК (<i>S. aureus</i>) (мкг/ мл)	
		3 ч., 25 мг/кг	3 ч., 50 мг/кг		сек.	%	рассч.	эксп.	рассч.	эксп.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
8М	41,04 ¹²	43,74	43,50	19 ³⁴	17,70	66,5	1186	1500	1630	1500
9М	38,85 ¹²	33,57	36,20	20 ³⁴	20,84	69,4	1783	1500	1481	1000
10М	50,45 ¹²	34,00	71,10	16	16,80	62,3	1189	1500	1779	1500
12М	44,08	35,62	47,30	13 ³⁴	13,30	84,5	635 ⁵	1000	2241	1500
13М	45,00 ¹²	21,40	45,80	15	12,70	80,0	663	1000	1525	1500
17М	42,33 ¹²	35,54	45,40	26 ³⁴	22,00	93,0	559 ⁵	1000	833	1000
18М	48,90 ¹²	44,80	76,90	20	17,70	87,7	862	1500	1474	1000
19М	45,16 ¹²	39,78	43,70	19	17,80	24,6	380	1000	616	1000
20М	43,00 ¹²	28,30	72,90	17	16,80	36,6	1168	1500	1058	1000
21М	56,30 ¹²	71,10	72,80	20 ⁴	19,00	91,9	920	1000	283	1000

Проведен качественный прогноз «активных» соединений с использованием интервалов «активных» структур по Ве гидр.*E.coli* (⁵) с прогнозируемой МПК не более 250 мкг/мл, в отношении *E.coli*, по результатам отбора 2 соединения из десяти активны. Проверка с помощью экспериментальных данных показала, что МПК всех исследованных соединений свыше 250 мкг/мл, в результате точность прогноза составляет 80 % (допущены 2 ошибки из 10 результатов).

Активных соединений с прогнозируемой МПК не более 250 мкг/мл, по качественной модели *S.aureus* с использованием интервалов Ве гидр.*S.aureus* (⁶) не обнаружено, что подтверждается экспериментальными данными, приведенными в таблице 4 (точность 100%).

Для анализа преимуществ использования метода целенаправленного синтеза, с использованием количественных моделей «структура-активность», на основе скоринговых функций, были составлены уравнения линейной корреляции (1 – 5) зависимости БА_{эксп.} от БА_{рассч.} по трём моделям биологической активности:

1. $ПВА_{эксп.} (3 \text{ ч., в/бр } 50 \text{ мг/кг}) = 0,237 \times ПВА_{рассч.} - 32,318; S_{прогн.} = 15,53; R_{прогн.} = 0,729.$
2. $ПВА_{эксп.} (3 \text{ ч., в/бр } 25 \text{ мг/кг}) = 0,256 \times ПВА_{рассч.} - 35,558; S_{прогн.} = 12,09; R_{прогн.} = 0,650.$
3. $АА_{эксп.} = 1,116 \times АА_{рассч.} - 0,997; S_{прогн.} = 1,79; R_{прогн.} = 0,820.$
4. $МПК (E.coli)_{эксп.} = 1,212 \times МПК (E.coli)_{рассч.} - 581; S_{прогн.} = 403,08; R_{прогн.} = 0,770.$
5. $МПК (S.aureus)_{эксп.} = 1,672 \times МПК (S.aureus)_{рассч.} - 715; S_{прогн.} = 423,47; R_{прогн.} = 0,730.$

В результате целенаправленного синтеза веществ с ПВА, на соединение **9** (4- метилфениламид N-бензоил –5– бромантраниловой кислоты) получен патент №2679892, и **21** подана заявка на получение патента (№2020113169). Оценка поиска соединений с ПВА на модели каррагенинового отёка при исследовании в дозе 50 мг/кг, показала высокий коэффициент корреляции прогнозируемых значений БА с экспериментальными ($R_{прогн.}$) равный 0,729 (уравнение 1),

небольшое снижение $R_{\text{прогн.}}$ происходит по экспериментальной модели в дозе 25 мг/кг ($R_{\text{прогн.}}=0,650$). Среднеквадратичная ошибка прогнозирования ($S_{\text{прогн.}}$) при проверке по обеим моделям практически одинаковая, составляет 15,53 и 12,09, соответственно. Высокий $R_{\text{прогн.}}$ равный 0,820, получился для модели АА, с минимальной $S_{\text{прогн.}}$ ($S_{\text{прогн.}}= 1,79$). Анализ результатов, полученных по моделям прогнозирования ПМА (МПК *E.coli* и *S.aureus*) (уравнения 4 и 5), показал сильную связь прогнозируемых значений с экспериментальными: 0,770 и 0,730, соответственно. Сравнительная оценка качества прогнозирования ПМА, проведена вычислением $S_{\text{прогн.}}$, которая лежит в интервале 403,08 – 423,47.

Таким образом, можно сделать вывод, что проведение виртуального скрининга, с использованием качественных и количественных моделей «структура-активность», позволяет проводить целенаправленный синтез. Эффективность предложенного подхода характеризуют полученные значения точности прогноза, в результате проверки модели качественного поиска: от 70 до 100 %, и высокие значения коэффициента корреляции ($R_{\text{прогн.}}$) прогнозируемых значений БА с экспериментальными, по количественной модели (от 0,650 до 0,820).

В главе 7 представлена характеристика 4-метилфениламида N-бензоил –5– бромантраниловой кислоты. Описаны проведенные исследования по разработке проекта НД стандартизации субстанции метфенак.

Спецификация на метфенак, субстанцию

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный, органо-лептический	белое кристаллическое вещество, без запаха
Растворимость	ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0005.15	практически нерастворимо в воде, этаноле 95%, метаноле и эфире; малорастворимо в хлороформе; очень малорастворимо в ацетоне и этилацетате; легко растворимо в диметилформамиде (ДМФА) и диметилсульфоксиде (ДМСО)
Подлинность	ИК-спектрометрия (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0002.15)	ИК-спектр должен соответствовать представленному в НД спектру, спектральные коэффициенты должны соответствовать числовым значениям, представленным в проекте НД
	ЯМР ^1H спектрометрия (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0007.15)	ЯМР ^1H -спектр должен соответствовать представленному в НД спектру, спектральные коэффициенты должны соответствовать числовым значениям, представленным в проекте НД
	Спектрофотометрия (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.1.0003.15)	УФ-спектр должен соответствовать представленному в НД спектру, спектральные коэффициенты должны соответствовать числовым значениям, представленным в проекте НД
	Удельный показатель поглощения	608,3±3,3

	Масс-спектрометрия (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0008.15)	показатели молекулярно-массового распределения должны соответствовать числовым значениям, представленным в проекте НД.
Температура плавления	ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0011.18	от 236 до 238 °С
Потеря в массе при высушивании	ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0010.15, способ 1, при температуре от 100 до 105 °С	не более 0,5%
Родственные примеси	Тонкослойная хроматография (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.2.0003.15)	основные показатели должны соответствовать числовым значениям, представленным в проекте НД
Остаточные органические растворители	ГФ XIV, ОФС.1.1.0008.15	этилацетат – не более 0,094%
Микробиологическая чистота	ГФ XIV, ОФС.1.2.4.0002.18	категория 2.2
Количественное определение	Спектрофотометрическим методом по удельному показателю поглощения	соответствует проекту НД
Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств	ГФ XIV, ОФС.1.1.0025.18	упаковывают в банки стеклянные для лекарственных средств с винтовой горловиной БВ-10-28-ОС-1-ГОСТ Р 53416-2009, на банки наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86 или бумаги писчей по ГОСТ 18510-87. На этикетке указывают предприятие-изготовитель, его товарный знак, название, массу в упаковке, номер серии, срок годности. Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 17768-90.
Хранение	ГФ XIV, ОФС.1.1.0010.18	в сухом защищённом от света месте
Срок годности	–	–

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании анализа создан банк структурных дескрипторов среди производных антрапиловой кислоты для изучения связи «структура-активность» с противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической и противомикробной активностями.
2. Проведены расчёты и отбор наиболее значимых квантово-химических дескрипторов, полученных с использованием программы Gaussian. Получены регрессионные модели «структура-свойство» для теоретического расчёта физико-химических дескрипторов производных антрапиловой кислоты.
3. Изучено взаимодействие анализируемых производных антрапиловой кислоты методом молекулярного докинга с биологическими мишенями – ферментами в основе противовоспалительной активности.

тельной и анальгетической (циклооксигеназа 1 и 2) и противомикробной (уридиндифосфат-*N*-ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза (MurB *E.coli*), гидролаза *E.coli* и *S.aureus*)) активностей.

4. Составлены качественные и количественные модели «структура-активность», для поиска соединений с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями, с использованием физико-химических дескрипторов и скоринговых функций.

5. Разработаны компьютерные программы прогнозирования физико-химических дескрипторов (AK_QSAR (logP, pKa, pKb)) и скоринговых функций (AK_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2) и AK_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза *E.coli* (*S.aureus*))) для моделирования биологической активности. На основе регрессионных уравнений составлены компьютерные программы прогнозирования противовоспалительной (AK_QSAR (противовоспалительная активность)), анальгетической (AK_QSAR (анальгетическая активность)) и противомикробной (AK_QSAR (противомикробная активность)) активностей.

6. Проведен виртуальный скрининг 345 соединений производных антраниловой кислоты с использованием программ AK_QSAR на противовоспалительную, анальгетическую и противомикробную активности. В результате обнаружены соединения – «лидеры»: 118 соединений с противовоспалительной активностью, торможение каррагенинового отёка которых составляет более 35%; 63 соединения с анальгетической активностью по тесту горячая пластинка свыше 25 сек; и 38 соединений с противомикробной активностью не более 250 мкг/мл по методике двухкратных серийных разведений в отношении *E.coli*.

7. Осуществлен целенаправленный синтез 27 соединений, не описанных ранее в литературе, для исследования противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностей. Строение полученных соединений подтверждено с использованием современных физико-химических методов анализа ЯМР ¹H - спектроскопии, ИК- и масс-спектрометрии.

8. Отобрано вещество с высокой противовоспалительной активностью – 4- метилфениламид *N*-бензоил-5-бромантраниловой кислоты. Подобраны оптимальные условия синтеза и повышения выхода конечных продуктов, путём проведения квантово-химических расчётов термодинамических параметров. Разработаны критерии стандартизации для составления НД на субстанцию метфенака (4- метилфениламида *N*-бензоил-5-бромантраниловой кислоты), которые могут быть использованы при составлении проекта ФС.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Целесообразно использовать разработанный алгоритм комплексного подхода в целенаправленном поиске и синтезе соединений – «лидеров», с различными видами биологической активности.

2. Провести расширение спектра прогнозируемых биологических активностей программами AK_QSAR, созданием новых алгоритмов поиска на основе исследований качественных и

количественных зависимостей «структура-свойство» и «структура-активность» не только среди производных антраниловой кислоты, но и других структур.

3. Для проведения углубленных исследований и последующего внедрения в медицинскую практику предложено вещество с высокой противовоспалительной активностью – 4-метилфениламид N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты.

4. Полученные критерии стандартизации субстанции метфенак, будут использованы для составления проекта ФС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ:

Разработанные подходы и методы на основе качественных и количественных исследований «структура-активность», с использованием физико-химических дескрипторов и молекулярного докинга, могут быть использованы для решения прикладных задач предсказания биологической активности веществ по их структуре и целенаправленного синтеза. Алгоритм комплексного подхода позволяет отказаться от дорогостоящих и длительных исследований экспериментальным скринингом на больших наборах химических соединений и оптимизировать деятельность, снижением материальных затрат в направлении молекулярного конструирования с целью поиска соединений – «лидеров».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Андрюков, К. В. Количественные соотношения констант ионизации и противовоспалительного действия в ряду амидов N - ацил 5 - бром (3,5 - дибром) антраниловых кислот / К. В. Андрюков, О. Б. Кремлёва, Л. М. Коркодинова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / Пятигор. гос. фармац. акад. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С. 334-337.

2. Константы ионизации замещённых амидов и гидразидов N-ацил-5- бромантраниловых кислот в изучении связи структура - противовоспалительная активность / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлёва, Б. Я. Сыропятов, Л. Н. Маркова, О. Е. Саттарова // Инновационный потенциал естественных наук: в 2 т. Труды междунар. науч. конф. / Перм. ун-т; Естественнонаучн. ин-т и др. – Пермь, 2006. – Т.1. Новые материалы и химические технологии. – С. 261-264.

3. **Патент № 2342361 Российская Федерация. Метиламид и бензиламид N – ацетил – 3,5 – дибромантраниловой кислоты, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активности, малотоксичные : № 2007114382 : заявл. 16.04.2007 г : опубл. 27.12.2008 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Л. Г. Марданова, М. Ю. Васильева; заявитель, патентообладатель ПГФА. – Бюл. № 36. – 5 с.**

4. **Синтез и противомикробная активность замещенных амидов и гидразидов N-ацил-5-бромантраниловых кислот / К. В. Андрюков, М. В. Томилов, Л. М. Коркодинова, Т. Ф. Одегова // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 41, № 9. – 2007. – С. 29-31.**
5. Синтез, свойства и противомикробная активность замещенных амидов и гидразидов N-ацил-5-йод-(5-бром или 3,5-дибром) антраниловых кислот / К. В. Андрюков, А. Г. Гольдштейн, Л. М. Коркодинова, М. В. Томилов // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – Пермь. – 2007. – № 2. – С. 18-22.
6. **Прогнозирование значений констант ионизации в ряду замещенных амидов и гидразидов N-ацил-5-бром(3,5-дибром) антраниловых кислот с использованием квантово-химических параметров / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлева, А. Г. Гольдштейн, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 43, № 4. – 2009. – С. 3-6.**
7. Взаимосвязь констант липофильности с квантово-химическими дескрипторами в ряду N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин // Современные проблемы химической науки и образования: сб. материалов Всерос. конф. с междунар. участием, посвящённой 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева: в 2 т. – Т. II. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. – С. 110-111.
8. Расчёт липофильности N-арилзамещенных производных антраниловой кислоты с помощью квантово-химических параметров / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин // Современные проблемы химической науки и образования: сб. материалов Всерос. конф. с междунар. участием, посвящённой 75-летию со дня рождения В. В. Кормачева: в 2 т. – Т. II. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. – С. 111-112.
9. Использование квантово-химических дескрипторов для расчёта констант липофильности в ряду N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин // Материалы 77-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых: Молодежная наука и современность. Курск. 18-19 апреля 2012 года. В 3-х частях. Часть II – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2012. – С. 312.
10. Прогнозирование констант липофильности в газовой и водной средах / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин // Материалы 77-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых: Молодежная наука и современность. Курск. 18-19 апреля 2012 года. В 3-х частях. Часть II – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2012. – С. 313.
11. Андрюков, К. В. Взаимосвязь гидрофобности с электронной структурой производных антраниловой кислоты содержащих N-адамantoильный заместитель проявляющих противовоспалительную активность / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической медицины-2012: Сборник научных трудов со-

трудников Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. – С. 51.

12. Изучение взаимосвязи «структура-свойство» констант липофильности N- алкилзамещенных производных антралиловой кислоты с квантово-химическими параметрами, рассчитанными неэмпирическим методом Хартри-Фока / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 2. - URL: www.science-education.ru/102-6083 (дата обращения: 21.09.2014).

13. Оценка полуэмпирических методов расчёта структуры N- арилзамещенных производных антралиловой кислоты для прогнозирования коэффициента распределения октанол – вода / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 3. - URL: www.science-education.ru/103-6092 (дата обращения: 21.09.2014).

14. Зависимость константы распределения в системе октанол – вода от структурных параметров N-алкилзамещенных производных антралиловой кислоты, рассчитанных полуэмпирическими методами / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин, О. Л. Визгунова // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 7 (часть 2). – С. 437-440.

15. Андрюков, К. В. Метод Хартри–Фока в прогнозировании констант липофильности N-арилзамещенных антралиловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // *Сборник тезисов I международной интернет-конференции молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» 23-25 октября 2012 г., г. Запорожье.* – С. 95-96.

16. Андрюков, К. В. Исследование результатов соотношений «структура-свойство» N-алкилзамещенных производных антралиловой кислоты рассчитанных методом Хартри-Фока в водной среде с константами распределения октанол-вода / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // *В мире научных открытий: Материалы V Международной научно-практической конференции (28 сентября 2012 г.): Сборник научных трудов / Под науч. ред. д. пед. н., проф. С. П. Акутиной.* - Москва: Спутник +, 2012. – С. 135-138.

17. Андрюков, К. В. Зависимость противовоспалительной активности амидов N- ацилзамещенных 5- бромантралиловых кислот от результата использования метода расчёта липофильности / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // *Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологии. Сборник трудов III международной Интернет-конференции. Казань, 19-22 ноября 2012 г. /Редактор Е. Д. Изотова - ФГАОУ ВПО "Казанский (Приволжский) федеральный университет, кафедра биохимии; Сервис виртуальных конференций Рах Grid.- Казань: Изд-во "Казанский университет", 2013. – С. 27-29.*

18. Андрюков, К. В. Структурные дескрипторы, рассчитанные в водной фазе, N-алкилзамещенных антраниловых кислот во взаимосвязи с константами липофильности / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Наука и образование в жизни современного общества: сб. науч. тр. по мат-лам Междунар. науч.-практ. конф. 29 октября 2012 г.: в 12 частях. Часть 8 : М-во обр. и науки РФ Тамбов Изд-во ТРОО «Бизнес-Наука-Общества», 2012. – С. 8.
19. Андрюков, К. В. Использование дескрипторов рассчитанных в водной фазе для производных N-арилзамещенных антраниловых кислот при прогнозировании констант липофильности / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // На стыке наук. физико-химическая серия. Сборник трудов I международной Интернет-конференции. Казань, 24-25 января 2013 г. /Редактор Е. Д. Изотова – ФГАОУ ВПО "Казанский (Приволжский) федеральный университет, кафедра вычислительной физики и моделирования физических процессов; Сервис виртуальных конференций Рах Grid.- Казань: Изд-во "Казанский университет", 2013. – С. 7-9.
- 20. Константы липофильности N-арилзамещенных производных антраниловой кислоты в изучении связи структура – противовоспалительная активность / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, Г. А. Вейхман, О. С. Ендальцева, О. Л. Визгунова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. - URL: www.science-education.ru/109-9397 (дата обращения: 21.09.2014).**
- 21. Исследования взаимосвязи структуры с противовоспалительной активностью N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты с использованием коэффициента распределения октанол-вода / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, Г. А. Вейхман, О. С. Ендальцева, О. Л. Визгунова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6 (часть 6). – С. 1468-1472.**
22. Коэффициент распределения октанол - вода в ряду N- алкилзамещенных производных антраниловой кислоты и его связь с противовоспалительной активностью / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, Г. А. Вейхман, О. С. Ендальцева, О. Л. Визгунова // Перспективы развития науки и образования: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 30 мая 2013 г.: в 8 частях. Часть 5 ; М-во обр. и науки РФ. Тамбов: Изд-во ТРОО «Бизнес-Наука-Общество». 2013. – С. 75-76.
23. Исследование связи структура–активность с использованием констант липофильности N- арилзамещенных производных антраниловой кислоты / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, Г. А. Вейхман, О. С. Ендальцева, О. Л. Визгунова // Перспективы развития науки и образования: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 30 мая 2013 г.: в 8 частях. Часть 5 ; М-во обр. и науки РФ. Тамбов: Изд-во ТРОО «Бизнес-Наука-Общество». – 2013. – С. 73-75.

24. Андрюков, К. В. Поиск новых веществ с противовоспалительным действием в ряду N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты на основе констант ионизации / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлева // Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины: Материалы V Междунар. науч.-практ. конф., г. Ростов-на-Дону, 3–5 октября 2013 г. Издательство Южного федерального университета, 2013. – С. 333-334.
- 25. Андрюков, К. В. Прогнозирование коэффициента распределения октанол – вода производных N- арилзамещенных антралиловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Химико–фармацевтический журнал. – Т. 47, № 12. – 2013. – С. 38-41.**
26. Андрюков, К. В. Прогнозирование констант кислотности и основности N - алкилзамещенных производных антралиловой кислоты с использованием квантово - химических параметров / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов // Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии. Перспективы развития. : II Международная научная Интернет-конференция : материалы конф. (Казань, 24 сентября 2013 г.) : в 2 т. / Сервис виртуальных конференций RaX Grid ; сост. Д. Н. Синяев– Казань : ИП Д. Н. Синяев, 2013. – Т. 1. – С. 16-17.
27. Андрюков, К. В. Использование рассчитанных констант ионизации и липофильности в построении модели структура-активность для амидов и гидразидов N- ароилзамещенных антралиловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Актуальные проблемы биохимии и бионанотехнологий. : IV Международная научная Интернет-конференция : материалы конф. (Казань, 16-17 октября 2013 г.) : в 2 т. / Сервис виртуальных конференций RaX Grid ; сост. Д. Н. Синяев - Казань, 2013. – Т. 1. – С. 14-16.
28. Андрюков, К. В. Использование констант липофильности и кислотности в прогнозировании структуры вещества с высокой противовоспалительной активностью в ряду N- ароилантралиловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. Современные тенденции и перспективы развития фармацевтического образования и науки в России и за рубежом. Материалы научно-практической конференции с международным участием (21-23 ноября 2013 года). – Пермь. – С. 23-24.
29. Андрюков, К. В. Использование структурных дескрипторов для расчёта констант ионизации производных моно(ди)галоген(H)антралиловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Наука и образование в жизни современного общества: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 29 ноября 2013 г. в 18 частях. Часть 7 ; М-во обр. и науки РФ. Тамбов: Изд-во ТРОО «Бизнес-Наука-Общество». 2013. – С. 21-23.
30. Андрюков, К. В. Исследование соотношения структура-активность в ряду замещенных амидов и гидразидов N-ароилантралиловых кислот с использованием рассчитанных констант

липофильности и ионизации / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Вестник ВолгГМУ: приложение (Материалы V Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств»). - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2014. – С. 5-7.

31. Андрюков, К. В. Сравнительный анализ использования методов РМЗ и АМ1 для расчёта констант кислотности N-замещенных моно(ди)галоген(H)антраниловых кислот, их амидов и гидразидов / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования»: тезисы докладов. Москва, 21-25 апреля 2014 г. – Москва : РУДН, 2014. – С. 190.

32. Андрюков, К. В. Взаимосвязь структурных параметров N-замещенных моно(ди)галоген(H)антраниловых кислот, их амидов и гидразидов с константами основности / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // На стыке наук. Физико-химическая серия. : II Международная научная Интернет-конференция : материалы конф. (Казань, 28 января 2014 г.) : в 2 т. / Сервис виртуальных конференций Рах Grid ; сост. Д. Н. Синяев - Казань, 2014.- Т. 1. – С. 8-9.

33. Андрюков, К. В. Константы липофильности в поиске биологически активных веществ с противовоспалительным действием в ряду производных N-арилзамещенных антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 3 (часть 3). – С. 533-538.

34. Андрюков, К. В. Зависимость констант кислотности от структуры в ряду N-замещенных моно(ди)галоген(H) антраниловых кислот их амидов и гидразидов рассчитанных полуэмпирическим методом / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Материалы 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 79-летию КГМУ. 16-17 апреля 2014 года. В 3 частях. Часть II. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014. – С. 295.

35. Андрюков, К. В. Расчет констант липофильности в водной и газовой фазах и их связь со структурой производных N-алкилзамещенных антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Журнал физической химии. – 2014. – Т. 88, № 7 – 8. – С. 1190-1193.

36. Коркодинова, Л. М. Исследование качественной и количественной зависимости «структура–активность» и методы синтеза биологически активных веществ в рядах производных антраниловой кислоты : монография / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, Е. Р. Курбатов. – Пермь, 2014. – 120 с.

37. Андрюков, К. В. Механизм взаимодействия замещенных амидов и гидразидов N-ароилгалоген(H) антраниловых кислот, проявляющих противовоспалительную активность, с ЦОГ-2 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Вестник Пермской государственной фармацевтической

академии. Материалы научно-практической конференции с международным участием «фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы» (25–27 ноября 2015). Пермь.– 2015. – №16. – С. 15-17.

38. Андрюков, К. В. Поиск ингибиторов ЦОГ–1 среди замещенных амидов и гидразидов N-ароил-галоген(H) антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Беликовские чтения: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции (1-2 декабря 2015). – 2015. – С. 12-13.

39. Андрюков, К. В. Квантово-химические параметры в исследовании зависимости структура - ионизация N-замещенных моно(ди)галоген(H) антраниловых кислот, их амидов и гидразидов / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 3. – С. 23-27.

40. Поиск зависимости гипогликемической активности от констант ионизации в ряду N'-ацилгидразидов N-ацил-5-бром(5-йод)антраниловых кислот / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, Е.Р. Курбатов, О. Б. Кремлева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 5. – С. 177-180.

41. Корреляция констант ионизации с гипогликемической активностью в ряду замещенных амидов N-ацил-5-бром(5-йод) антраниловых кислот / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, О. Б. Кремлёва, В. П. Котегов // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 8. – С. 25-30.

42. Андрюков, К. В. N'- Ацилгидразиды N-ацил-5-бром(5-йод) антраниловых кислот в исследовании связи гипогликемической активности с константами кислотности и основности / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлёва // Современные проблемы химической науки и фармации: сб. материалов V Всерос. конф. с междунар. участием. – Чебоксары: Изд-во ООО «Крона», 2016. – С. 95.

43. Андрюков, К. В. Замещенные амиды N-ацил-5-бром(5-йод) антраниловых кислот в прогнозировании гипогликемической активности на основе констант ионизации / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлёва // Современные проблемы химической науки и фармации: сб. материалов V Всерос. конф. с междунар. участием. – Чебоксары: Изд-во ООО «Крона», 2016. – С. 96.

44. Андрюков, К. В. Поиск участка взаимодействия потенциальных ингибиторов из ряда замещенных амидов и гидразидов N-ароил галоген(H)антраниловых кислот с ферментом ответственным за синтез клеточной стенки (MurB) бактерий группы *E.coli* / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов / Главный редактор А. Г. Чучалин– Москва: Видокс, 2017. – С. 116-117.

45. Андрюков, К. В. Влияние структурных фрагментов замещенных амидов N- ароил галоген (H) антраниловых кислот на энергию докинга с циклооксигеназой 1 в поиске веществ с противовоспалительным действием / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов / Главный редактор А. Г. Чучалин– Москва: Видокс, 2017. – С. 116.
46. Андрюков, К. В. Молекулярный докинг в изучении взаимодействия амидов и гидразидов N- ароилзамещенных галоген(H) антраниловых кислот с циклооксигеназой 1, проявляющих противовоспалительную активность / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Химико- фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 5. – С. 29-32.
47. Андрюков, К. В. Теоретический подход к поиску условий синтеза 4- метилфенил(бензил)амидов N-бензоил-5-бром (5-йод) антраниловых кислот на основе рассчитанных термодинамических параметров / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Успехи современного естествознания. – 2018. – № 7. – С. 9-14.
48. Андрюков, К. В. Исследование связи «структура- противомикробная активность» с использованием молекулярного докинга в ряду замещенных амидов и гидразидов N- ароил–5–бром(5-хлор) антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 3. – С. 495-501.
49. Андрюков, К. В. Синтез, свойства, противомикробная активность и молекулярный докинг по ферменту гидролаза *S.aureus* N-ацилзамещенных производных 5-бром (3,5-дибром) антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5 - 6. – С. 6-12.
50. Газо-жидкостная хроматография в анализе субстанции метфенак / Е. Ю. Тумилович, К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. А. Горбунова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. Материалы научно-практической конференции с международным участием «создание конкурентоспособных лекарственных средств - приоритетное направление развития фармацевтической науки» (13 декабря 2018). Пермь.– 2018. – №22. – С. 107-109.
51. Разработка методов оценки качества субстанции 4-метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты / К. В. Андрюков, Е. Н. Люст, Е. Ю. Тумилович, Л. М. Коркодинова, В. В. Новикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 153-158.
52. Патент № 2679892 Российская Федерация. 4-Метилфениламид N-бензоил-5-бром антраниловой кислоты, проявляющий противовоспалительную активность: № 2017138163 : заявл. 01.11.2017 г : опубл. 14.02.2019 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова,

А.Г. Гольдштейн; заявитель, патентообладатель Пермская гос. фармацевт. академия. – Бюл. № 5. – 7 с.

53. Андрюков, К. В. Математическое моделирование с использованием регрессионных моделей в молекулярном дизайне соединений с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностью производных антралиловой кислоты / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Современные наукоемкие технологии. – 2019. – № 9. – С. 31-35.

54. Андрюков, К. В. Поиск соединений с анальгетической активностью с использованием молекулярного докинга в исследованиях «структура - активность» по ферментам циклооксигеназа 1 и 2 в ряду N-замещенных антралиловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 12, часть 1. – С. 60-64.

55. Андрюков, К. В. Исследование зависимости «структура-свойство» в ряду амидов и гидразидов N-ароилзамещенных галоген(H) антралиловых кислот при построении регрессионных моделей молекулярного докинга по ферментам циклооксигеназа 1 и 2 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 12, часть 2. – С. 192-196.

56. Андрюков, К. В. Использование молекулярного докинга по ферменту гидролаза *E.coli* (*S.aureus*) в исследовании связи «структура-активность» в ряду замещенных амидов и гидразидов N-ароилантралиловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Медицина. – 2019. – № 4 (28). – С. 94-109.

57. Андрюков, К. В. Компьютерная программа "AK_QSAR (logP, pKa, pKb)" № ОФЭРНиО: 24143; ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов наука и образование. – 2019. – № 07 (122). – С. 26-27.

58. Андрюков, К. В. Компьютерная программа "AK_QSAR (анальгетическая активность)" № ОФЭРНиО: 24144; ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов наука и образование. – 2019. – № 07 (122). – С. 27.

59. Андрюков, К. В. Компьютерная программа "AK_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза *E.coli*(*S.aureus*))" № ОФЭРНиО: 24145; ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов наука и образование. – 2019. – № 07 (122). – С. 27-28.

60. Андрюков, К. В. Компьютерная программа "AK_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2)" № ОФЭРНиО: 24146; ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия /

К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов наука и образование. – 2019. – № 07 (122). – С. 28.

61. Андрюков, К. В. Компьютерная программа “АК_QSAR (противовоспалительная активность)” № ОФЭРНиО: 24147; ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов наука и образование. – 2019. – № 07 (122). – С. 28-29.

62. Андрюков, К. В. Компьютерная программа "АК_QSAR (противомикробная активность)" № ОФЭРНиО: 24148; ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов наука и образование. – 2019. – № 07 (122). – С. 29.

63. Патент № 2706365 Российская Федерация. Поиск биологически активных веществ с противовоспалительным действием по энергии связывания с циклооксигеназами 1 и 2 : № 2017138161 : заявл. 01.11.2017 г : опубл. 18.11.2019 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова ; заявитель, патентообладатель Пермская гос. фармацевт. академия. – Бюл. № 32. – 15 с.

64. Патент № 2706366 Российская Федерация. Способ отбора противовоспалительных средств с использованием рассчитанных энергий взаимодействия с ферментами циклооксигеназ 1 и 2 : № 2017138164 : заявл. 01.11.2017 г : опубл. 18.11.2019 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова ; заявитель, патентообладатель Пермская гос. фармацевт. академия. – Бюл. № 32. – 13 с.

65. Патент № 2717247 Российская Федерация. Способ отбора противовоспалительных средств в ряду производных антралиловой кислоты с использованием расчетных констант липофильности и ионизации : № 2017138162 : заявл. 01.11.2017 г : опубл. 19.03.2020 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова ; заявитель, патентообладатель Пермская гос. фармацевт. академия. – Бюл. № 8. – 16 с.

Андрюков Константин Вячеславович (Россия)

«Использование качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антралиловой кислоты»

Предложен комплексный подход к поиску биологически активных веществ с использованием качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антралиловой кислоты. Произведен отбор структурных дескрипторов для проведения моделирования биологических активностей: противовоспалительной, анальгетической и противомикробной. Выполнен молекулярный докинг производных антралиловой кислоты с биологическими мишенями – ферментами, с использованием программы Autodock 4: циклооксигеназа 1 и 2, MurB (*E.coli*) и гидролаза *E.coli*

(*S.aureus*). Получены количественные модели «структура-свойство» для прогнозирования физико-химических дескрипторов и скоринговых функций, полученных методом молекулярного докинга, и на основе этих моделей разработаны компьютерные программы АК_QSAR ((logP, pKa, pKb), (молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2), (молекулярный докинг гидролаза *E.coli* (*S.aureus*))). Проведены качественные и количественные исследования «структура-активность» и найдены модели для прогнозирования противовоспалительной (ПВА), анальгетической (АА) и противомикробной (ПМА) активностей. В результате разработаны компьютерные программы АК_QSAR (ПВА, АА, ПМА) Осуществлен поиск биологически активных веществ (БАВ) с использованием виртуального скрининга 345 производных антралиловой кислоты на ПВА, АА и ПМА. Проведен целенаправленный синтез 27 БАВ и исследована биологическая активность. Для перспективного соединения - 4-метилфениламида N-бензоил –5– бромантралиловой кислоты (метфенака) составлен проект НД по стандартизации.

Andryukov Konstantin Vyacheslavovich (Russia)

“The use of qualitative and quantitative structure-activity relationships in the targeted synthesis of biologically active substances of anthranilic acid derivatives”

An integrated approach to the search for biologically active substances using qualitative and quantitative «structure-activity» relationships in the targeted synthesis of biologically active substances of anthranilic acid derivatives is proposed. Structural descriptors were selected for modeling biological activities: anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial. Molecular docking of anthranilic acid derivatives with biological targets - enzymes was performed using the Autodock 4 program: cyclooxygenase 1 and 2, MurB (*E. coli*) and hydrolase *E. coli* (*S. aureus*). Quantitative "structure-property" models were obtained for predicting physicochemical descriptors and scoring functions obtained by molecular docking and based on these models, computer programs АК_QSAR ((logP, pKa, pKb), (molecular docking COX 1 and 2), (molecular docking of hydrolase *E.coli* (*S.aureus*))) were obtained. Qualitative and quantitative studies of «structure-activity» were carried out and models were found to predict anti-inflammatory (AIA), analgesic (AA) and antimicrobial (AMA) activities. As a result, АК_QSAR computer programs (AIA, AA, AMA) were developed. A search was made for biologically active substances (BAS) using virtual screening of 345 derivatives of anthranilic acid for AIA, AA and AMA. A targeted synthesis of 27 of BAS was carried out and biological activity was studied. For a promising compound - 4-methylphenylamide N-benzoyl –5– bromoanthranilic acid (METFENAC), a standardization project was drawn up.

Автор выражает искреннюю благодарность научному консультанту доктору фармацевтических наук, профессору Коркодиновой Любови Михайловне за помощь, поддержку, ценные советы и идеи, а также замечания.

Особая благодарность за помощь в работе над докторской диссертацией ректору ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России Турышеву А.Ю. и сотрудникам: заведующему кафедрой общей и органической химии, д.хим.н., профессору Гейну В.Л., старшему преподавателю кафедры общей и органической химии, к.хим.н., Кремлёвой О.Б., старшему преподавателю кафедры общей и органической химии, к.фарм.н., Вейхман Г.А., доценту кафедры физики и математики Данилову Ю.Л., заведующей кафедрой токсикологической химии, д.фарм.н., профессору Малковой Т.Л., доценту кафедры токсикологической химии, к.фарм.н., доценту Люст Е.Н., доценту кафедры токсикологической химии, к.фарм.н., доценту Тумилович Е.Ю., заведующей кафедрой физиологии, к.мед.н., доценту Рудаковой И.П., доценту кафедры физиологии, к.биол.н., доценту Чащиной С.В., заведующей кафедрой микробиологии, к.фарм.н., доценту Новиковой В.В., доценту кафедры фармакологии, к.фарм.н. Гольдштейну А.Г.. Заведующему кафедрой фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», д.мед.н., профессору Котегову В.П.. Директору ГАУЗ НОЦККСЛС, к.фарм.н., Спицкой И.В..