ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук

> Научный консультант: доктор фармацевтических наук, профессор КОРКОДИНОВА Л. М.

Пермь, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕ	ЭНИЕ	6
ГЛАВА	А 1. ПУТИ ПОИСКА НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ	
веще	СТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТ-	
BEHHE	ЫХ МЕТОДОВ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ», СИНТЕЗ И БИО-	
ЛОГИЧ	ЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИ-	
СЛОТЬ	Ы (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	17
1.1.	Пути поиска новых биологически активных веществ от структуры	
	к активности	17
1.2.	Методы эмпирического и компьютерного скрининга «структура-	
	активность» в качественном поиске биологически активных ве-	
	ществ	26
1.3.	Использование количественных соотношений «структура-	
	активность» в виртуальном скрининге биологически активных	
	веществ	37
1.4.	Синтез и биологическая активность производных антраниловой	
	кислоты	53
1.5.	Выводы по главе 1	61
ГЛАВА	А 2. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПОИСКУ БИОЛОГИЧЕСКИ	
АКТИН	ВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ МО-	
НО(ДИ)ГАЛОГЕН(Н)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, СТРУКТУРНЫЕ ДЕ-	
СКРИГ	ІТОРЫ (СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)	62
2.1.	Физико-химические дескрипторы, используемые для конструиро-	
	вания биологически активных производных антраниловой кисло-	
	ты	64
2.1.1.	Исследование зависимости «структура-свойство» в прогнозирова-	
	нии констант липофильности	65
2.1.2.	Поиск модели «структура-свойство» в теоретическом расчёте кон-	
	стант ионизации	80
2.1.3.	Программа AK_QSAR (logP, pKa, pKв)	87

2.2.	Скоринговые функции в исследовании взаимодействии с биологи-	
	ческими мишенями	88
2.2.1.	Молекулярный докинг по ферментам циклооксигеназа 1 и 2, ве-	
	ществ с противовоспалительной и анальгетической активностями	90
2.2.2.	Исследование взаимодействия с ферментами MurB (E.coli) и гид-	
	ролаза E.coli (S.aureus) методом молекулярного докинга, соедине-	
	ний обладающих противомикробной активностью	106
2.2.3.	Использование моделей «структура-свойство» для математическо-	
	го моделирования молекулярного докинга по циклооксигеназам 1	
	и 2, и гидролазам <i>E.coli</i> и <i>S.aureus</i>	125
2.2.4.	Компьютерная реализация составленных зависимостей «структу-	
	ра-свойство» программы: AK_QSAR (молекулярный докинг ЦОГ	
	1 и 2) и AK_QSAR (молекулярный докинг гидролаза E.coli	
	(S.aureus))	133
2.3.	Выводы по главе 2	134
ГЛАВА	3. КАЧЕСТВЕННЫЕ МОДЕЛИ КОНСТРУИРОВАНИЯ БИОЛО-	
ГИЧЕС	КИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ	
КИСЛО	ТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ «СТРУКТУРА-	
АКТИВ	НОСТЬ»	135
3.1.	Модель на основе интервалов физико-химических дескрипторов, в	
	качественном поиске производных антраниловой кислоты с про-	
	тивовоспалительной, анальгетической и противомикробной ак-	
	тивностями	143
3.2.	Качественный поиск производных антраниловой кислоты с проти-	
	вовоспалительной, анальгетической и противомикробной актив-	
	ностями на основе интервалов скоринговых функций	167
3.3.	Выводы по главе 3	187
ГЛАВА	4. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МОДЕЛИ «СТРУКТУРА- АКТИВ-	
НОСТЬ	» В ПОИСКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРО-	
ИЗВОД	НЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ	188

4.1.	Исследование количественной зависимости противовоспалитель-	
	ной, анальгетической, противомикробной и гипогликемической	
	активностей от физико-химических дескрипторов	188
4.2.	Скоринговые функции в количественных исследованиях «струк-	
	тура- активность» производных антраниловой кислоты с противо-	
	воспалительной, анальгетической и противомикробной активно-	
	стями	230
4.3.	Компьютерные программы для моделирования полученных зави-	
	симостей «структура-активность»: AK_QSAR (противовоспали-	
	тельная активность), AK_QSAR (анальгетическая активность) и	
	AK_QSAR (противомикробная активность)	290
4.4.	Выводы по главе 4	292
ГЛАВА	5. ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ	
ПРОИЗІ	ВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ	
ВИРТУА	АЛЬНОГО СКРИНИНГА	293
5.1.	Виртуальный скрининг с использованием компьютерных про-	
	грамм: AK_QSAR (противовоспалительная активность),	
	AK_QSAR (анальгетическая активность) и AK_QSAR (противо-	
	микробная активность)	303
5.2.	Отбор соединений лидеров по результатам виртуального скринин-	
	га	306
5.3.	Выводы по главе 5	313
ГЛАВА	6. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВ-	
НЫХ ВІ	ЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРА-	
зидов	МОНО(ДИ) ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИ-	
СЛОТ		314
6.1.	Синтез замещенных амидов и гидразидов N-ароил 5-бром-(5-йод-,	
	3,5-дибром-, 3,5-дихлор-) антраниловых кислот	320
6.2.	Получение N'-ацилгидразидов N-бензоил-3,5-дибром антранило-	
	вой кислоты	329

6.3.	Экспериментальная часть	333
6.4.	Биологическая активность моно (ди) галогензамещённых произ-	
	водных антраниловой кислоты	336
6.4.1.	Противовоспалительная активность	337
6.4.2.	Анальгетическая активность	341
6.4.3.	Противомикробная активность	345
6.5.	Анализ результатов целенаправленного синтеза биологически ак-	
	тивных веществ	348
6.6.	Выводы по главе 6	354
ГЛАВА	7. ХАРАКТЕРИСТИКА 4-МЕТИЛФЕНИЛАМИДА N-БЕНЗОИЛ –	
5- БРОІ	МАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ	355
ЗАКЛЮ	РЧЕНИЕ	368
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		371
ПРИЛО	ЖЕНИЯ	406
СПИСО	К СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	407
ПРИЛО	ЖЕНИЕ 1. Акты внедрения и апробации	411
ПРИЛО	ЖЕНИЕ 2. Регистрационные удостоверения на компьютерные про-	
граммы	AK_QSAR	417
ПРИЛО	ЖЕНИЕ 3. Спецификация на метфенак, субстанцию	423
ПРИЛО	ЖЕНИЕ 4. Таблицы к главе 2	425
ПРИЛО	ЖЕНИЕ 5. Таблицы к главе 3	452
ПРИЛО	ЖЕНИЕ 6. Таблицы и рисунки к главе 5	463
ПРИЛО	ЖЕНИЕ 7. Монография (Исследование качественной и количест-	
венной	зависимости «структура-активность» и методы синтеза биологиче-	
ски активных веществ в рядах производных антраниловой кислоты)		
ПРИЛО	ЖЕНИЕ 8. Экспериментальные результаты исследования по стан-	
цартизации субстанции метфенак		

ВВЕДЕНИЕ

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 (pKa и pKb); 3) молекулярный докинг.

Производные антраниловой кислоты являются одним из перспективных классов соединений, обладают широким спектром биологической активности: противовоспалительной (ПВА), анальгетической (АА), гипогликемической (ГГА) и противомикробной (ПМА). Молекулярное конструирование биологически ак-

тивных соединений среди производных антраниловой 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.

Степень разработанности темы.

Начиная с 90-х годов [Basak S. C. et al., 1990], проводятся работы связанные с дизайном биологически активных веществ путём их QSAR-моделирования, которые переходят в исследования молекулярного дизайна соединений с определенным видом биологической активности [Levin J. I. et al., 2002; Meenu Beniwal et al., 2016; Zheng Jing-Wei et al., 2016] и исследования «структура-активность» на его основе. Результаты проведенных работ позволяют проводить целенаправленно синтез соединений не только с определенным видом биологической активности, но и степенью выраженности фармакологического действия, что является одной из актуальных задач фармацевтической химии и современной фармации в целом. Однако, комплексных исследований, с использованием физико-химических констант и молекулярного докинга, посвященным вопросам «структураактивность» для целенаправленного синтеза биологически активных веществ среди производных антраниловой кислоты до настоящего времени не проводилось.

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 антраниловой 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 антраниловой кислоты.

2. Рассчитать наиболее значимые молекулярные дескрипторы в структуре соединений производных антраниловой кислоты с привлечением физико-химических методов исследования и квантово-химических расчётов.

3. Изучить взаимодействие производных антраниловой 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 «структураактивность» производных антраниловой 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 антраниловой кислоты с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями, с целью проведения целенаправленного синтеза.

7. Осуществить синтез биологически активных веществ производных антраниловой кислоты. Подтвердить строение полученных соединений с помощью современных физико-химических методов анализа ЯМР ¹Н - спектроскопии, ИК- и масс-спектрометрии.

8. Выбрать по экспериментальным результатам перспективное вещество для дальнейших исследований.

Научная новизна работы.

1. Предложены методологические подходы применения функционально-

8

ориентированного дизайна на основе качественной и количественной зависимости «структура-активность» для конструирования биологически активных производных антраниловой кислоты.

2. Впервые проведены исследования взаимодействия анализируемых веществ, производных антраниловой 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 AK 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 AK_QSAR (молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2, молекулярный докинг гидролаза *E.coli* (*S.aureus*)).

5. Получены модели качественного поиска биологически активных веществ среди производных антраниловой 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 AK_QSAR (противовоспалительная активность, анальгетическая активность и противомикробная активность).

7. Разработана методика получения 4- метилфениламида N-бензоил-5- бромантраниловой 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 AK_QSAR для виртуального скрининга производных антраниловой 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: «структуралипофильность» и «структура-ионизация». Получена модель «структура – свойства» для прогнозирования физико-химических дескрипторов и разработана компьютерная программа на её основе: AK_QSAR (logP, pKa, pKb), на которую в ОФЭРНиО (объединенный фонд электронных ресурсов «наука и образование») 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 квантовохимических, 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.: AK_QSAR (Молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2) и AK_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

10

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.: AK_QSAR (противовоспалительная активность), AK_QSAR (анальгетическая активность) и AK_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 AK_QSAR (logP, pKa, pKв) (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 (logP) и ионизации (константы кислотности (pKa) и основности (pKв)) 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 AK_QSAR (противовоспалительная активность), AK_QSAR (анальгетическая активность) и AK_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 Nбензоил-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-5бромантраниловой 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) (приложение 1).

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 (приложение 1).

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], уридинди-

фосфат-*N*-ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза (MurB (*E.coli*)) [PDB ID code: 2MBR], гидролаза (пептиддеформилаза) *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 ¹Н-спектроскопии, ИК- и масс- спектрометрии, TCX и ВЭЖХ. Фармакологическая активность полученных 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 AK_QSAR (противовоспалительная активность, анальгетическая активность, противомикробная активность), поиск соединений – «лидеров» и анализ полученных результатов.

5. Оптимизация методики синтеза соединения – лидера: 4- метилфениламида Nбензоил-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. Заключения 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 года); 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, нанотехнологий и медицины» Южный федеральный университет (Ростов-на-Дону, 3-5 октября 2013 г.); II Международной научной Интернетконференции «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии» (Казань, 24 сентября 2013 г.); IV Международной научной Интернетконференции «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 антраниловой 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 научноисследовательских 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.

ГЛАВА 1. ПУТИ ПОИСКА НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕ-ЩЕСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕН-НЫХ МЕТОДОВ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ», СИНТЕЗ И БИОЛОГИ-ЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Пути поиска новых биологически активных веществ от структуры к активности

Проблема поиска новых высокоэффективных БАВ на сегодняшний не теряет своей актуальности. Причиной этому служит низкая эффективность или отсутствие таковой у широко известных лекарственных препаратов, применяемых для профилактики и терапии ряда патологических состояний, а также наличие побочных реакций, вызывающих дискомфортные ощущения у пациентов в период лечения [196].

Традиционный или эмпирический путь поиска ЛС в XX веке заключался в синтезе сотен тысяч самых разнообразных типов органических соединений и их тестировании на различные виды активности [59, 195]. Трудоемкость и длительность этого процесса заставляла ученых задумываться над разработкой теоретических основ поиска лекарств, и главным образом – над проблемой ограничения количества синтезируемых соединений. Процесс поиска новых потенциальных ЛС на протяжении всей своей истории претерпевал существенные изменения [261]. Исторически первым методом терапии следует считать применение лекарственных растений. При этом чаще всего использовались экстракты с неустановленным действующим началом – то, что теперь принято называть галеновыми препаратами.

Своеобразным поворотным моментом можно считать вторую половину XIX века, когда, в связи с бурным развитием химии, были выделены действующие вещества многих лекарственных композиций. Тогда же П. Эрлих, один из родона-

чальников фармацевтической химии, предложил концепцию хеморецепторов [172], полагая, что различия во взаимодействии различных веществ с рецепторами, могут быть использованы в терапевтических целях. Далее эта идея была развита: рецептор стал пониматься как своеобразный «переключатель», получающий и распределяющий определенные сигналы, которые могут быть усилены агонистами или подавлены антагонистами. В 1860 году Крум–Броун и Фрейзер предложили идею, что фармакологическое действие вещества является функцией его состава и структуры [165]. Несколько десятилетий спустя, в 1893 году, Рихет доказал, что цитотоксичность разнообразного набора простых органических молекул была связана обратно пропорционально с их растворимостью в воде [231].

Следующий этап – первая половина XX века, связан с выделением и использованием метаболитов животных и микроорганизмов (инсулин, витамины, антибиотики и др.). В начале XX века Мейер и Овертон независимо друг от друга предположили, что наркотическое (седативное) действие группы органических веществ количественно связано коэффициентом разделения оливковое масло/вода [208, 219]. В 1939 году Фергусон термодинамически обобщил корреляцию седативного эффекта с относительной насыщенностью летучих соединений, в которой они были приняты [179]. Многоплановая работа, проведенная Альбертом, Беллом и Роблином установила влияние ионизации оснований и слабых кислот на бактериостатическую активность [146, 156, 255]. В то время, большие успехи были достигнуты Гамметом в работе [186] по изучению влияния заместителей в структуре молекулы на эффект реакции, положившей начало развитию «sigma-rho» [187]. Тафт разработал метод, позволивший разделить полярный, стерический и резонансный эффекты, и ввел первый стерический параметр – стерическая энергия Тафта (E_s) [252]. Вклад Гамметта и Тафта заключается в том, что они вместе положили механистическую основу для развития парадигмы количественных соотношений структура-активность - Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) у Хэнча и Фуджиты. В 1962 году Хэнч и Муир опубликовали своё исследование отношений структура – активность регуляторов роста растений и их зависимости от констант Гамметта и гидрофобности [164, 266]. Используя систему

1-октанол/вода, был измерен целый ряд коэффициентов распределения, и таким образом, была введена шкала гидрофобности [211, 234].

Основные понятия, используемые в дизайне лекарств – это мишень и лекарство [254]. Мишень – это макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую необходимо совершить определенное воздействие. Наиболее часто встречающиеся мишени – это рецепторы и ферменты [198, 263]. Лекарство – это химическое соединение (как правило, низкомолекулярное), специфически взаимодействующее с мишенью и тем или иным образом модифицирующее клеточный ответ, создаваемый мишенью [258].

Если в качестве мишени выступает рецептор, то лекарство будет, является лигандом, то есть соединением, специфическим образом, взаимодействующим с активным сайтом рецептора. В отсутствие лиганда рецептор характеризуется собственным уровнем клеточного ответа – так называемой базальной активностью [238, 259].

По типу модификации клеточного ответа лиганды делят на три группы:

1. Агонисты – увеличивают клеточный ответ [158, 217];

2. Нейтральные агонисты – связываются с рецептором, но не изменяют клеточный ответ по сравнению с базальным уровнем [264];

3. Обратные агонисты или антагонисты – понижают клеточный ответ [188, 218].

Степень взаимодействия лиганда с мишенью измеряют аффинностью или сродством [233, 236]. Аффинность равна концентрации лиганда, при которой половина мишеней связана с лигандом [145]. Биологической же характеристикой лиганда является его активность, то есть та концентрация лиганда, при которой клеточный ответ равен половине максимального [183].

Исследование всех возможных с химической точки зрения лигандов («химическое пространство») невозможно. Поэтому на возможную структуру лигандов накладывается ряд ограничений, который существенно сужает химическое пространство (оставляя его, тем не менее, совершенно необъятным). В частности, для сужения химического пространства накладываются условия подобия лекарству (drug – likeness), которые в простом случае можно выразить правилами «пяти» Липинского [177, 248], согласно которому соединение, чтобы «быть похожим» на лекарство, должно иметь:

1. Менее пяти атомов-доноров водородной связи;

2. Молекулярную массу менее 500;

3. Липофильность (logP – коэффициент распределения вещества на границе раздела вода - октанол) менее 5;

4. Суммарно не более 10 атомов азота и кислорода (грубая оценка количества акцепторов водородной связи) [185].

В качестве стартового набора лигандов, исследуемых на способность связываться с мишенью, обычно используют так называемые библиотеки соединений. Библиотеки проходят тестирование на выявление того или иного вида активности [189, 236].

Взаимосвязь структура–активность имеет принципиальное значение в поиске новых высокоэффективных ЛС [176, 228]. Поиск одного или двух перспективных кандидатов требует изучения не менее десяти тысяч соединений [200]. Разработка нового ЛС происходит в течение 12 – 15 лет, при этом затраты составляют от 500 млн. до 2 млрд. долларов [80, 160] (рисунок 1). Поэтому в настоящее время, начальным этапом поиска биологически активных веществ, как правило, является использование методов компьютерной химии (*in silico*) [69, 135], которым предшествуют экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*.

В настоящее время мировым научным сообществом получено свыше 34 млн. химических соединений, выявлено более 5600 видов рецепторов и ионных каналов, в том числе около 1300 у человека. Найдено почти 4700 видов ферментов, а число используемых в справочниках и каталогах наименований различных видов биологической и фармакологической активности превысило 7500 [82, 223]. Очевидно, что экспериментально испытать все полученные вещества на известные виды активности невозможно.

Разработка новых ЛС осуществляется совместными усилиями многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии и фармации [51, 129].



Рисунок 1 – Этапы создания нового лекарства

Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов [130], каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам, утвержденным государственными учреждениями - Фармакопейным Комитетом, Фармакологическим Комитетом, Управлением МЗ РФ по внедрению новых лекарственных средств.

Схема разработки нового ЛС от структуры к активности включает следующие 6 стадий:

1 стадия. Создание замысла.

2 стадия. Лабораторный синтез.

3 стадия. Биотестирование.

4 стадия. Клинические испытания.

5 стадия. Промышленная технология.

6 стадия. Продажа препарата.

1 стадия. Создание замысла.

На этой стадии проводится умозрительный или машинный перебор химических структур и выбор базовой активной структуры, происходит создание замысла. Проводятся работы по анализу информации о наличии разнородных элементов, групп атомов, функциональных группировок, типов связей между ними.

Совокупность этих данных может сообщить целевому веществу потенциал свойств, включая биологическую активность (БА).

На этой стадии начинается скрининг – отсеивание, отбор, сортировка предлагаемых химических структур с определенным видом БА.

Скринингом называется оптимизированная конвейеризованная процедура, в результате которой большое количество химических соединений (> 10000) проверяется на аффинность или активность по отношению к специальной тестовой системе имитирующей биологическую. Соединения, для которых в процессе скрининга выявлена активность выше заданного значения, называются прототипами. Структуры прототипов, полученные в результате скрининга, далее подвергаются разнообразным оптимизациям и исследованиям, как правило, в тесном сотрудничестве между различными группами исследователей: молекулярными биологами, фармацевтическими и медицинскими химиками.

До конца XX века поиск новых лекарств был чрезвычайно длительным процессом, который осуществлялся методом химического скрининга путем массового синтеза БАВ с различными заместителями. По статистике, чтобы выявить одно перспективное соединение, требовалось почти наугад протестировать около 50000 веществ. Уже на этом этапе испытания стоили очень дорого, поскольку их проводили на животных и расходовали большие количества испытуемых соединений. Тесты не только требовали огромных затрат, но и затягивались на годы. Естественно, новые соединения синтезировали гораздо быстрее, чем проводили их биологические испытания. В результате скопились сотни тысяч веществ, среди которых наверняка были образцы с очень перспективной фармакологической активностью, - вот только как это узнать?

22

Положение принципиально изменилось в начале 90-х годов 20 века, когда для реализации поставленной задачи использовали виртуальный скрининг непосредственно связанный с комбинаторной химией.

Виртуальный (компьютерный) скрининг представляет собой метод поиска БАВ с использованием молекулярного конструирования [185], при помощи комплекса компьютерных программ основанного на качественных и количественных исследованиях «структура-активность», и заключается в проведении массового скрининга соединений. В результате, химический синтез может быть заменен симуляцией [178, 194].

В разработке целевых структур участвуют специалисты по химии органической, фармацевтической и биоорганической, и химии БАВ.

В связи с возросшей вычислительной мощностью компьютеров, которая возросла более чем в 100 раз, появилась возможность разработать специализированные информационные технологии, создать на их основе интегрированные системы и программные среды для исследования биологически активных соединений [141, 181, 251]. Однако стоимость зарубежных программных комплексов для поиска фармакологически активных веществ *in silico* очень высока [140, 223].

Такой вывод подтверждает актуальность проведения исследований, связанных с прогнозированием биологических свойств от их структуры [191] и подчеркивает практическую значимость работ по созданию собственных компьютерных программ на основе качественных и количественных исследований «структураактивность».

2 стадия. Лабораторный синтез.

Специалисты, участвующие в разработке целевых структур осуществляют вторую стадию, которая заключается в лабораторной разработке путей и методов синтеза целевого вещества [66] и его близких структурных аналогов, их отборе по устойчивости, простоте получения, выходу, растворимости и техникоэкономическим показателям. На этой стадии проводится стандартизация субстанции, и создаются временные фармакопейные статьи (ВФС) на субстанцию [64, 89].

23

3 стадия. Биотестирование (фармакологический скрининг).

Стадия биотестирование представляет собой главное сито, на котором отсеивается основная масса неактивных и малоактивных синтезированных соединений, и остаются для продолжения углубленных испытаний наиболее перспективные вещества, обладающие высокой биологической активностью и не проявляющие при этом токсичности и других побочных эффектов: канцерогенность, терратогенность, ульцерогенность и другие [221].

4 стадия. Клинические испытания.

Эта стадия является наиболее ответственной, так как включает в себя испытание на людях. На этой стадии подтверждается высокая лечебная эффективность ЛС и выясняется наличие или отсутствие неблагоприятных побочных эффектов при лечении больных [222].

Третья и четвертая стадии наиболее длительны, так как в них принимают участие фармакологи, биологи, токсикологи и медики.

5 стадия. Промышленная технология.

Является самой дорогостоящей, трудоёмкой и энергоёмкой, субстанцию на неё передают, в случае положительных клинических испытаний. ЛС получает официальный статус и передается на разработку технологии его промышленного синтеза и соответствующей нормативной документации на лекарственную форму (ЛФ). Осуществлением этой стадии занимаются технологи, инженеры, химики и экономисты [61].

6 стадия. Продажа препарата.

С заводского производства ЛС поступает в продажу. Эффективность рекламы полученного таким образом препарата и объёмы его продажи определяют в дальнейшем срок жизни самого ЛС [48].

Если бы можно было предсказать вероятность проявления веществом конкретных видов биологической активности заранее, то его дорогостоящее исследование в эксперименте и клинике проводилось бы более целенаправленно, и позволило бы выявить многие полезные и побочные эффекты на ранних стадиях изучения препарата [224, 226]. Основа для такого предсказания известна достаточно давно, и она связана с утверждением «Биологическая активность вещества является функцией его химической структуры», которое послужило основой для создания моделей «структура-активность» [134].

Надо «всего лишь» выявить вид этой функции и в дальнейшем «подставить в уравнение» структурную формулу исследуемого вещества, получив в результате прогностическую оценку его биологической активности.

В сущности, именно так и поступают в фармацевтической химии: анализируя химическое строение соединений с известной биологической активностью, выделяют элементы, «ответственные» за проявление / отсутствие того или иного эффектов, и далее конструируют молекулы более активных и менее токсичных аналогов. Этот подход относится к качественным моделям поиска «структураактивность» [68].

Соединения, для которых в процессе скрининга выявлена активность выше заданного значения, называются прототипами. Структуры прототипов, полученные в результате скрининга, далее подвергаются разнообразным оптимизациям, проводимым в современных исследованиях, как правило, в тесном сотрудничестве между различными группами исследователей.

Далее прототип приближается к предшественнику и затем к кандидату, который уже тестируется непосредственно на животных (доклинические испытания) и на людях в процессе клинических испытаний.

В настоящее время в дизайне лекарств, как и в большинстве других наукоемких областей, продолжает увеличиваться роль вычислительной техники [105]. Следует сразу оговорить, что современный уровень развития компьютерных методик не позволяет разработать новый лекарственный препарат, используя только компьютеры [106]. Основные преимущества, которые дают вычислительные методы в данном случае - это сокращение времени выпуска нового лекарства на рынок и снижение стоимости разработки [184].

Основные компьютерные методы, используемые в дизайне лекарств, это:

1. Молекулярное моделирование (ММ) [257];

- 2. Виртуальный скрининг [53, 54];
- 3. Дизайн новых лекарственных препаратов «de novo» [144, 168];
- 4. Оценка свойств «подобия лекарству» [143, 149];
- 5. Моделирование связывания лиганд мишень [86, 112].

Метод молекулярного моделирования основывается на общепринятой в химии и биологии парадигме, гласящей, что структура определяет свойства. Основываясь на анализе корреляций между структурой известных соединений и их свойствами, можно предсказать структуру нового соединения, обладающего желаемыми свойствами (или же, наоборот, для известной структуры предсказать свойства). Причем, этот подход используется, как при модификации известных структур с целью улучшения их свойств, так и при поиске новых биологически активных веществ, используя скрининг библиотек соединений [196].

Последовавшие успехи биохимии привели к тому, что стало возможным теоретически предсказывать удачные мишени для терапевтического воздействия, а также модификации химических структур лекарств, дающих новые соединения с неизвестными ранее биологическими свойствами. Так, сульфаниламид в результате ряда исследований дал начало целым семействам гипогликемических, диуретических и антигипертензивных препаратов. Дизайн лекарств поднялся на качественно новый уровень, когда разработка новых лекарственных соединений стала не просто плодом работы воображения химиков, а результатом научного диалога между биологами и химиками [172].

1.2. Методы эмпирического и компьютерного скрининга «структураактивность» в качественном поиске биологически активных веществ

Качественные методы поиска БАВ на основе эмпирических исследований «структура-активность» заключаются в систематическом анализе исследований БА, с целью выявления элементов структуры и их комбинаций, характерных для определенной БА. К одной из разновидностей эмпирических методов поиска БАВ относится интуитивный подход, основанный на правдоподобных рассуждениях исследователей о влиянии структуры на БА вещества. Эти рассуждения во многом основаны на методах поиска сходства, различий и сопутствующих изменений. Примеры эмпирического поиска БАВ можно встретить практически в любой статье по анализу влияния введения заместителей на БА: противовоспалительную [169], анальгетическую [139], противомикробную [239], гипогликемическую [243] и другие.

Соединения **1a** – **4a** (рис. 2) вместе с противовоспалительным эффектом обладают и антиаллергическим действием в тесте пассивной кожной анафилаксии (ПКА) у крыс при приеме *per os* и предлагаются авторами как средства для лечения бронхиальной астмы и атопических дерматитов [153].

Рисунок 2



Y = H, X= OCH₃, R = CH₃ (**1a**); Y = OCH₃, X= NH₂, R = CH₃ (**2a**); Y = NH₂, X= NH₂, R = COCH₃ (**3a**); Y = NHC₂H₅, X= NH₂, R = COCH₃ (**4a**)

Согласно результатам проведенного исследования ПВА, все синтезированные соединения **1a** – **4a** (рис. 2), при внутрибрюшинном введении мышам в дозе 20 мг/кг проявляют достоверный противовоспалительный эффект (26 – 41%) относительно контроля.

Исследовано влияние заместителей на противовоспалительную активность 18 тиосемикарбазидов (**5a** – **22a** (рис. 3)) и 15 гидразидов замещенной N- фенилантраниловой кислоты [256] **23a** – **37a** (рис.4).

Проанализирована зависимость вклада заместителей и их положения на противовоспалительную активность. Рассчитанные вклады заместителей в антраниловую часть тиосемикарбазида показывают повышение противовоспалительной активности.

Рисунок 3



 $R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (5a); R^{1} = Cl, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (6a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = H, R^{5} = H (7a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = CH_{3}, R^{5} = H (8a); R^{1} = Cl, R^{2} = OCH_{3}, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (9a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = OCH_{3}, R^{5} = H (10a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = CH_{3}, R^{5} = H (11a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = CH_{3}, R^{5} = H (11a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = CH_{3}, R^{5} = H (11a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = CH_{3}, R^{5} = H (11a); R^{1} = Cl_{2}H_{5}, R^{5} = H (13a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (14a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (15a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = CH_{3}, R^{5} = H (16a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = OCH_{3}, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (17a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = CH_{3}, R^{5} = H (16a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (18a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{5} = H (19a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = Br, R^{4} = H, R^{5} = H (20a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (20a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (21a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} =$

Рисунок 4



^K 23a - 37a $R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (23a); R^{1} = Cl, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (24a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = H, R^{5} = H (25a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = CH_{3}, R^{5} = H (26a); R^{1} = Cl, R^{2} = OCH_{3}, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (27a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (27a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H, R^{5} = H (27a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{3} = H, R^{4} = OCH_{3}, R^{5} = H (28a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = H, R^{5} = CH_{3}$ (29a); $R^1 = Cl$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = OC_2H_5$, $R^5 = H$ (30a); $R^1 = Cl$, $R^2 = Cl$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = H$ (31a); $R^1 = NO_2$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = H$ (32a); $R^1 = NO_2$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = H$ (33a); $R^1 = NO_2$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$, $R^5 = H$ (34a); $R^1 = NO_2$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = H$ (35a); $R^1 = NO_2$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$, $R^5 = H$, $R^4 = CH_3$, $R^5 = H$, $R^4 = CH_3$, $R^5 = H$ (34a); $R^1 = NO_2$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = H$ (35a); $R^1 = NO_2$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$ (37a)

Вклады заместителей в неантранильном фрагменте имеют различные знаки и значения. Введение заместителей хлор- и нитро- в четвёртое положение антранильного фрагмента N-фенилантраниловой кислоты повышает противовоспалительную активность, в то время как введение различных заместителей в неантранильный фрагмент (фенильный радикал при вторичной аминогруппе) вызывает как увеличение, так и уменьшение ПВА.

Так при изучении биологического действия N-($\mathbb{R}^{/}$ -бензоил)-3,5- дихлорантраниловых кислот **38а** – **43а** (рис. 5) в опытах *in vitro* и *in vivo*, исследована их противовоспалительная активность, установлено, что некоторые вещества из данного ряда проявляют антимикробную активность [132].

Рисунок 5



 $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = OH, R^{4} = H, R^{5} = H$ (**38a**); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = NO_{2}, R^{4} = H, R^{5} = H$ (**39a**); $R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = NO_{2}, R^{4} = H, R^{5} = NO_{2}$ (**40a**); $R^{1} = OH, R^{2} = H, R^{3} = OH, R^{4} = OH, R^{5} = H$ (**41a**); $R^{1} = Cl, R^{2} = NO_{2}, R^{3} = H, R^{4} = Cl, R^{5} = H$ (**42a**); $R^{1} = Cl, R^{2} = NO_{2}, R^{3} = Cl, R^{5} = H$ (**43a**)

N-Замещенные производные антраниловой кислоты с 5- нитрофурилиденгидразидным заместителем при карбоксильной группе (**44a** и **45a** (рис. 6)), вместе с противовоспалительной и анальгетической активностями, проявляют и противомикробную активность по отношению к стафилококку золотистому [45].



Синтезированы несколько производных 6-хлор-5-сульфамоил- **46a** – **49a** (рис. 7) и 6-хлор-3-сульфамоилантраниловых кислот **50a** – **54a** (рис. 8), которые содержат атом хлора и сульфамоильную группу в орто- и мета-положении по отношению к карбоксильной группе, соответственно, и проведено сравнение диуретической активности двух рядов изомеров [152]. Присутствие атома хлора в ортоположении к карбоксильной группе, усиливает гипогликемическую активность производных антраниловой кислоты, но не оказывает эффекта на диуретическую активность производных сульфамоилантраниловой кислоты. Диуретическая активность производных 6-хлоро-3- сульфамоилантраниловой кислоты превышает активность 6-хлор-5- сульфамоилантраниловых кислот.

Рисунок 7



 $R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = H$ (46a); $R^1 = (CH_2)_2OC_2H_5, R^2 = CH_2$ 4-H₃CO C₆H₅ (47a); $R^1 = (CH_2)_2OC_2H_5, R^2 = CH_2CH_2C_6H_5$ (48a); $R^1 = H$ -бутил, $R^2 = CH_2CH_2OH$ (49a)



 $R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = H$ (50a); $R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = CH_2CH_2C_6H_5$ (51a); $R^1 = (CH_2)_2OC_2H_5, R^2 = CH_2CH_2C_6H_5$ (52a); $R^1 = H$ -бутил, $R^2 = H$ (53a); $R^1 = (CH_2)_2SC_2H_5, R^2 = CH_2CH_2OH$ (54a)

С развитием современных методов компьютерного моделирования, кроме сведения о структуре в научных работах стали использовать метод молекулярного докинга и эмпирические методы качественного поиска БАВ. Использование молекулярного докинга позволяет связать биологическую активность с механизмом взаимодействия с биологическими мишенями.

Выполнены докинг исследования N-ацилзамещенных производных антраниловой кислоты структуры **55а** – **64а** (рис. 9) и **65а** – **71а** (рис. 10), связывания с рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) [171].

Рисунок 9



 $\begin{aligned} R^{1} &= H, \ R^{2} = 4 \text{-NO}_{2} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(55a)}; \ R^{1} = H, \ R^{2} = 3 \text{-NO}_{2} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(56a)}; \ R^{1} = H, \ R^{2} = 4 \text{-Cl} \\ C_{6}H_{4} \ \textbf{(57a)}; \ R^{1} = H, \ R^{2} = 2 \text{-Cl} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(58a)}; \ R^{1} = \text{Cl}, \ R^{2} = 2 \text{-Cl} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(59a)}; \ R^{1} = \text{Cl}, \ R^{2} = 4 \text{-Cl} \\ 4 \text{-NO}_{2} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(60a)}; \ R^{1} = \text{Cl}, \ R^{2} = 3 \text{-NO}_{2} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(61a)}; \ R^{1} = \text{Cl}, \ R^{2} = 4 \text{-Br} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(62a)}; \ R^{1} \\ = \text{Cl}, \ R^{2} = 2 \text{-OCH}_{3} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(63a)}; \ R^{1} = \text{Cl}, \ R^{2} = 4 \text{-OCH}_{3} \ C_{6}H_{4} \ \textbf{(64a)} \end{aligned}$



 $R = H (65a); R = 4-NO_2 C_6H_4 (66a); R = 3-NO_2 C_6H_4 (67a); R = 4-Cl C_6H_4 (68a); R = 4-Br C_6H_4 (69a); R = 2-OCH_3 C_6H_4 (70a); R = 4-OCH_3 C_6H_4 (71a)$

Этот рецептор связан с проявлением в организме такого патологического состояния как «метаболический синдром», который оказывает влияние на невосприимчивость организма к инсулину, что приводит к сахарному диабету второго типа. Изучая воздействие лигандов на этот рецептор осуществлен поиск противодиабетических ЛС – агонистов этого фермента. Наибольшее значение скоринговой функции – энергии связывания (binding energy) равное -9,43, получилось для соединения, содержащего атом хлора в пятом положении антраниловой кислоты.

Металлокомплексы производных антраниловой кислоты, которые представляют собой новый класс ингибиторов α -глюкозидазы, синтезированы и исследована *in vitro* ингибирующая активность. Все полученные серебряные (Ag(I)) комплексы, ингибируют α -глюкозидазу в масштабе наномолярных, в то время как серебряная соль 3,5-дихлорантраниловой кислоты **72a** (рис. 11) была самым мощным ингибитором (IC₅₀ = 3,21 нмоль/л) [269]. Проведенные отношения структураактивность и анализ кинетики ингибирования фермента показали, что механизм вновь созданных серебряных комплексов был неконкурентоспособен.

Рисунок 11



32

Исследована двойная ингибирующая активность новых производных антраниловой кислоты **73a** – **77a** (рис. 12) в отношении антидиабетических мишеней – ферментов глюкозидаза и фосфорилаза гликогена. Проведены дизайн, анализ ферментов *in vitro* и докинг-исследования [232].

Рисунок 12



R= H (73a), R= OCH₃ (74a), R= F (75a), R= Cl (76a), R= CH₃ (77a)

Все смоделированные соединения показали гидрофобные взаимодействия, которые стабилизировали соединения в связывающих карманах, посредством заместителя - пиридил и кольца антраниловой кислоты с остатками Gln71, Ile68, Phe196 или Arg193. Проведенные исследования молекулярного докинга были использованы для изучения зависимости «структура-активность». Ожидается, что новые ингибиторы, разработанные с использованием этого метода, вскоре будут рассматриваться в клинике в качестве эффективных антидиабетических препаратов.

Однако, при использовании эмпирического интуитивного подхода и использования молекулярного докинга в поиске БАВ, встречаются и ошибочные утверждения авторов, основанные на анализе только сходства активных соединений, без проверки различия по этим сходным элементам, активных и неактивных соединений.

Методы эмпирического скрининга, основанные на кластерном анализе, включают в себя группировку соединений по их структуре и биологическим свойствам.

Коркодиновой Л. М. и Мардановой Л. Г. в патенте [92] описан вариант применения кластерного анализа связанный со спектральными характеристиками,

полученными методом ЯМР ¹Н в анализе соединений с ПВА. Запатентованный способ отбора противовоспалительных средств предусматривает связь химического сдвига протона NH–группы в ЯМР ¹Н – спектрах, характеризующую электронное строение, с противовоспалительной активностью производных антраниловой кислоты и хиназолина. Выбор ориентации на группу NH обусловлен тем, что процесс циклообразования в гетероциклические соединения (хиназолины, акридоны и др.), а также метаболизм их по кинурениновому пути сопряжен с электронным эффектом на атоме азота группы NH. Объектами исследования были 57 химических соединений, содержащие в молекуле группу NH, а именно: производные антраниловой кислоты, хиназолина и ортофен – производное фенилуксусной кислоты.

Условно биологически активными веществами являются те соединения, торможение каррагениного отека у которых составляет свыше 30%. При сопоставлении значений химического сдвига протона группы NH в порядке возрастания и процента торможения каррагенинового отека у каждого из 57 соединений было обнаружено, что в определенных областях химических сдвигов находятся вещества, которые являются биологически активными. Таким образом, 17 соединений попали в интервал биологически активной области химического сдвига протона группы NH. Экспериментально, активность подтверждена у 15 соединений, что составило 88,3 %.

Для осуществления компьютерного моделирования спектра биологической активности новых химических соединений используется компьютерная система PASS (Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances). Система предоставляет оценку «сходства/различия» нового соединения по отношению к известным биологически активным субстанциям и предсказывает потенциальные виды активности данного химического соединения. Программа оперирует с широким набором фармакологических эффектов, механизмов действия и специфических токсичностей. Система компьютерного моделирования спектра биологической активности РАSS используется во многих научно– исследовательских институтах, специализирующихся в области поиска и разработки методов синтеза биологически активных соединений. Существует несколько примеров, когда на основе PASS–прогноза была получена новая информация, касательно БА соединений. Среди них: исследование нового механизма БА субстанций с известным эффектом, обнаружение нового химического объекта с антиульцерогенным действием, обнаружение немутагенного аналога нового антиаритмического кандидата в лекарство [180].

При проведении компьютерного моделирования, например, в работе [70], используется комплексный подход к молекулярному конструированию биологически активных соединений на основе N-замещенных производных 1,3- диазинона-4, с учетом специфичности различных методов прогнозирования и взаимосвязи между ними, алгоритм которого представлен в схеме на рисунке 13.



Рисунок 13 – Алгоритм молекулярного конструирования

Исходя из этого, целесообразно на основе логико-структурного анализа и компьютерного моделирования прогнозировать фармакологические свойства моделируемых структур, молекулярные механизмы их действия, а также определять участки связывания и энергий взаимодействия лиганд–рецептор. Первичный фармакологический скрининг полученных веществ выявил соединения-лидеры, обладающие выраженной психотропной, иммунотропной и антиаллергической активностью. Результаты фармакологических исследований целенаправленно синтезированных соединений служат доказательной базой, которая в определенной степени подтверждает целесообразность предлагаемого прогностического подхода к молекулярному конструированию БАС в ряду N- замещенных производных 1,3-диазинона-4.

В работе [124] описаны прогностические исследования и целенаправленный синтез N-замещенных производных пиримидин -4(1*H*)-она **78а** – **84а** (рис. 14), обладающих ПВА. Исследования проводились с использованием логикоструктурного подхода и информационных технологий, компьютерный анализ БА осуществлялся программой PASS.

Рисунок 14



 $R^{-} \qquad 78a - 84a$ $R^{1}, R^{2} = CH_{3}; R^{3} = 3 \text{-OH } C_{6}H_{4} (78a); R^{1}, R^{2} = CH_{3}; R^{3} = 4 \text{-OH } C_{6}H_{4} (79a); R^{1}, R^{2} = C_{2}H_{5}; R^{3} = 3 \text{-OH } C_{6}H_{4} (80a); R^{1}, R^{2} = C_{2}H_{5}; R^{3} = 4 \text{-OH } C_{6}H_{4} (81a); R^{1}, R^{2} = CH_{3}; R^{3} = 2 \text{-OH } 4 \text{-NO}_{2} C_{6}H_{3} (82a); R^{1}, R^{2} = CH_{3}; R^{3} = 2 \text{-CH}_{3} C_{6}H_{4} (83a); R^{1}, R^{2} = CH_{3}; R^{3} = 4 \text{-CH}_{3} C_{6}H_{4} (84a)$

Прогноз возможной ПВА гидроксифенильных и толильных производных пиримидин -4(1*H*)-она показал, что для всех прогнозируемых структур возможна ПВА, однако, вероятность её проявления близка к 50%. Результаты фармакологических исследований показали, что изучаемые вещества снижают величину отёка, проявляя тем самым ПВА. Преимущества наблюдались при исследовании веществ с заместителями при \mathbb{R}^3 : 3-OH C₆H₄, 4-OH C₆H₄ и 2-OH- 4-NO₂ C₆H₃.
1.3. Использование количественных соотношений «структура-активность» в виртуальном скрининге биологически активных веществ

Поиск новых биологически активных соединений путем изучения количественных соотношений «структура-активность» позволяет существенно сократить материальные затраты на создание нового лекарственного средства или лекарственных средств. Об этом свидетельствует современная тенденция в исследованиях проводимых фармацевтической химией, она заключается в прогнозировании биологических и физико-химических свойств веществ от их структуры [191, 237]. Известно, что создание каждого нового ЛС является результатом развития фундаментальных знаний и достижений химических и биологических наук, требует проведения напряженных экспериментальных исследований и вложения крупных материальных затрат.

Применение количественных соотношений структура – активность (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) с момента появления в 1962 г [182], помогает в понимании многих аспектов химико-биологических взаимодействий при исследовании и создании лекарств.

Цель количественных отношений структура – активность (QSAR) состоит в том, чтобы развить корреляции между биологической активностью и свойствами вещества.

Биологическая активность = f (свойства) [154, 155].

Существует огромное множество разнообразных моделей и методов, применяемых для решения задач QSAR (количественного соотношения структура – активность), которые достаточно полно представлены в монографиях и обзорах.

Методы QSAR классифицируют, основываясь на структурном представлении значений дескрипторов, и распределяют в следующие классы:

1D-QSAR – корреляция активности с молекулярными параметрами (pKa, logP и т.д.) [85, 201, 245].

2D-QSAR – корреляция активности со структурными индексами связанности соединения (2D-фармакофоры и т. д.), не принимая во внимание трехмерное представление этих свойств [148, 213].

3D-QSAR – корреляция активности с нековалентными областями взаимодействия, окружающими молекулы [150, 151, 216, 244, 247].

4D-QSAR – дополнительно включает конфигурацию лиганда в 3D- QSAR [163, 225, 246].

5D-QSAR – включает различные положительные черты, используемые соответствующими моделями в 4D-QSAR [214].

6D-QSAR – содержит сольватирующие модели в 5D-QSAR [261].

7D-QSAR – используются данные рецептора на основе реальной модели (молекулярный докинг) [210].

За последние годы в научной литературе появилось немало сообщений о применении различных методов прогнозирования активности химических соединений, так как это направление действительно является эффективным и перспективным.

Проведено исследование количественных соотношений структура биологическая активность (1D-QSAR) методом Хэнча [85], устанавливающим влияние физико-химических параметров молекулы N-фенилантраниловых кислот (N-ФАК) **85а – 94а** (рис. 15) на биологический эффект.

Рисунок 15



 $R^{1} = CH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = H$ (85a); $R^{1} = H, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = H$ (86a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}$ (87a); $R^{1} = CH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}$ (88a); $R^{1} = OCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = H$ (89a); $R^{1} = H, R^{2} = OCH_{3}, R^{3} = H$ (90a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = OCH_{3}$ (91a); $R^{1} = Br, R^{2} = H, R^{3} = H$ (92a); $R^{1} = H, R^{2} = Br, R^{3} = H$ (93a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = Br$ (94a)

В качестве физико-химических параметров были использованы константы ионизации, определяющие кислотно-основные свойства фармакофоров и коэффициенты их распределения в системе октанол-вода. Впервые получены корреляционные уравнения количественной связи противовоспалительной, анальгетической, диуретической активностей N-ФАК с кислотными и транспортными свойствами молекул, что создает научно-методическую основу для моделирования эффективных противовоспалительных, анальгетических и диуретических ЛС.

 $\log \Pi BA = 4,397 - 0,026 \times pKa - 0,830 \times lgP + 0,380 \times (lgP)^2 (R=0,914)$

Исследована антимикробная активность 3,4,5- тризамещенных 4,5- дигидро-1,2,4,5-оксадиазаборолов **95а** – **101а** (рис. 16) [245]. Некоторые из оксадиазаборолов проявили выраженное антимикробное действие.

Рисунок 16



 $R^{1} = H, R^{2} = Cl, R^{3} = N(CH_{3})_{2}, R^{4} = H$ (95a); $R^{1} = H, R^{2} = Cl, R^{3} = OCH_{3}, R^{4} = H$ (96a); $R^{1} = H, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = OCH_{3}$ (97a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = OCH_{3}$ (98a); $R^{1} = H, R^{2} = Br, R^{3} = H, R^{4} = Cl$ (99a); $R^{1} = H, R^{2} = F, R^{3} = H, R^{4} = H$ (100a); $R^{1} = Br, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = OCH_{3}$ (101a)

Проведены 1D-QSAR исследования зависимости антимикробной активности от структуры. Результаты по противомикробной активности, описанные как значения MIC (минимальная подавляющая концентрация (МПК)), были конвертированы в pMIC (– log(1/MIC)) и используется в качестве зависимой переменной при 1D-QSAR исследовании. Составлены уравнения зависимости значений pMIC соединений от константы полярного заместителя Гаммета (σ) и липофильной константы (π). В результате были получены статистически значимые корреляции. pMIC E.Coli = $-0,004(\pm 0,0008) \times$ SAA + 1,60($\pm 0,24$) (R=0,645, S=0,223, p= < 0,0001, F= 23,54).

pMIC S.Aureus = $0,26(\pm 0,07) \times \sigma + 0,08(\pm 0,05) \times \pi + 0,48(\pm 0,03)$ (R= 0,733, S=0,123, p= 0,0045, F=8,13).

где SAA – surface area approximately (приближенная площадь поверхности).

Проверка составленных QSAR моделей на тест-выборках показала хорошие результаты.

Результаты исследования моделей 1D-QSAR, однопараметровых и многопараметровых, зависимости противомикробной активности от структурных параметров, для производных 2-аминобензойной кислоты **102a** – **108a** (рис. 17) [201] показали, что многопараметровая модель эффективна в описании противомикробной активности при использовании структурных параметров viz, LUMO, 3χv и W.

Рисунок 17



Построены модели структура-активность (2D-QSAR) зависимости – противомикробной активности (зависимой переменной) от молекулярных дескрипторов (индекса молекулярной связанности ° χ^{v}) для N-сульфонамидных производных антраниловой и 5- хлорантраниловой кислот **109а** – **116а** (рис. 18) [148].



 $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = NO_{2}$ (109a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = NO_{2}, R^{4} = H$ (110a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{3} = H, R^{4} = Cl$ (111a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = Cl, R^{4} = H$ (112a); $R^{1} = H, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H$ (113a); $R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = NO_{2}, R^{4} = H$ (114a); $R^{1} = Cl, R^{2} = OCH_{3}, R^{3} = H, R^{4} = H$ (115a); $R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = OCH_{3}$ (116a)

Набор данных, состоящий из 11 соединений, был подвергнут анализу LFER (linear free-energy relationships – линейная взаимосвязь свободной энергии) для генерирования QSAR моделей. Наилучший результат был, достигнут в зависимости противомикробной активности по *S.aureus* (Sa), от топологического дескриптора (индекса молекулярной связанности $^{\circ}\chi^{^{\vee}}$) с коэффициентом корреляции (R) равным 0,984 и критерием Фишера (F) 565,33.

$$pMIC_{Sa} = 0,0320 \times {}^{o}\chi^{v} + 1,011$$

(N = 11, r = 0,984, s = 0,0122, F = 565,330, q² = 0,960)

где р MIC_{SA} – это (-log MIC50) по *S.aureus*.

Приведены результаты исследования противомикробной активности синтезированных производных в logMIC, pMIC и (10^{pMIC}).

Производные диамиды антраниловой кислоты **117а** – **123а** (рис. 19) проявляют инсектицидную активность в борьбе с чешуекрылыми вредителями посредством селективного связывания и активации рианодиновых рецепторов насекомых.



 R^3 **117а** – **123а** $R^1 = Br, R^2 = CH_3, R^3 = CF_3, R^4 = Cl ($ **117a** $); R^1 = Cl, R^2 = бутил, R^3 = CF_3, R^4 = NO_2$ (**118a**); R¹ = Cl, R² = C₂H₅, R³ = NO₂, R⁴ = Cl (**119a**); R¹ = Cl, R² = бутил, R³ = NO₂, $R^4 = Cl ($ **120a** $); R^1 = Br, R^2 = CH_3, R^3 = NO_2, R^4 = NO_2 ($ **121a**); R¹ = Cl, R² = пропил, $<math>R^3 = NO_2, R^4 = CF_3 ($ **122a**); R¹ = Cl, R² = CH₃, R³ = CF₃, R⁴ = Cl (**123a**)

Для поиска потенциальных инсектицидов, нацеленных на рианодиновые рецепторы, был проведен 3D-QSAR анализ [244, 247], в результате синтезирован ряд аналогов диамидов антраниловой кислоты с трифторметильной группой, нитрогруппой или атомом хлора, по принципу биоизостеризма и структурной оптимизации.



Рисунок 20 - CoMSIA модель

3D-QSAR анализ проводили с составлением CoMSIA модели (рисунок 20) по pLC50, с использованием оптимизации структуры программой Sybyl 6.9. Полученная модель удовлетворительна по статистическим показателям ($q^2 > 0.5$, $r^2 > 0.8$). При составлении CoMSIA модели были получены стерические, электростатические, гидрофобные, H-связь акцепторные и H-связь донорные области, последовательность их относительного вклада в 3D-QSAR модель: гидрофобная (42,0%) > электростатическая (35,0%) > Н-связь акцепторная (16,4%) > стерическая (5,4%) > Н-связь донорная (1,2%), которая предполагает, что инсектицидная активность в основном определяется гидрофобными, электростатическими и Накцепторными областями.

Фарнесоид (Х) рецептор (ФХР), обеспечивающий гомеостаз жиров и глюкозы, считается важной молекулярной мишенью в лечении метаболических заболеваний, таких как, диабет, дислипидэмия и рак печени. В литературе [216] описано применение ФХР - агонистов в качестве соединений для лечения заболеваний печени. Анализируемый авторами ряд [216] был использован при создании моделей QSAR. Для понимания структурной основы ФХР - агониста приведен результат молекулярного докинга производного антраниловой кислоты **124a** с ФХР – ферментом в виде межмолекулярных взаимодействий (рис. 21).



Рисунок 21 – Межмолекулярное взаимодействие лиганда (124а) с ФХР – фермен-

Оценка полученной модели QSAR проводилась по величине стандартного отклонения (SD). 2D и 3D модели QSAR, основанные на наборе данных по производным антраниловой кислоты, показали хорошее качество молекулярной интерпретации по значению SD.

Производные на основе N-сульфонилзамещенных гидроксаматов 5- бром(H) -3-метил антраниловой кислоты **125а** – **132а** (рис. 22) [151] были исследованы в качестве нового класса потенциальных ингибиторов фактора некроза опухоли-а превращающего фермента - ФНО-а (фактор некроза опухоли-а превращающий фермент (ФНО-а) – провоспалительный цитокин) (tumor necrosis factor-а converting enzyme (TACE)) для лечения онкологических заболеваний [150].

Рисунок 22



 $R^{1}=CH_{3}, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = Br (125a); R^{1}=CH_{3}, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH_{2}CH_{2}NCH_{3}, R^{4} = Br (126a); R^{1}=CH_{2}-3-C_{5}H_{4}N, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = Br (127a); R^{1}= (CH_{2})_{3}CH_{3}, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = Br (128a); R^{1}= CH(CH_{3})C=CH_{2}, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = C_{6}H_{5} (129a); R^{1}= CH_{2}C\equiv CCH_{2}OH, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = CH_{3}, R^{4} = Br (130a); R^{1}= CH_{2}C\equiv CCH_{2}NHCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H (131a); R^{1}= CH_{2}C\equiv CCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H (132a)$

Исследование ингибирования ФНО-α проводили с использованием метода молекулярного докинга, с помощью программы Glide, version 2.5. Результат докинга по соединению **130a** представлен на рисунке 23.



Рисунок 23 – Докинг взаимодействия молекулы исследуемого производного 130а с аминокислотами активного участка ΦΗΟ-α

По результатам докинга проведен CoMFA (сравнительный анализ молекулярных областей) и CoMSIA (сравнительный анализ индексов молекулярного подобия), при этом CoMSIA модель показала лучшую прогнозирующую способность. Результаты показывают, что совместное использование 3D-QSAR анализа и особенностей связывания с ферментом даёт хорошую корреляцию ($r^2 = 0,991$, $r^2(cv) = 0,793$, $q^2 = 0,777$, SEE = 0,050, F-value = 655,610 и $r^2(test) = 0,871$).

Р38-митоген - активируемая протеинкиназа (p38-mitogen-activated protein kinase (p38-MAPK)) играет ключевую роль в высвобождении липополисахаридиндуцированных ФНО-α и интерлейкина - 1 во время воспалительного процесса, и является привлекательной мишенью для новых противовоспалительных средств. Проведен 4D-QSAR количественный анализ «структура-активность» ингибиторов p38-MAPK производных пиридинил-имидазола **133а-139а** (рис. 24) и пиримидинил-имидазола **140а-144а** (рис. 25) с константой ингибирования (IC50) в диапазоне от 0,11 до 2100 Нм [163].

В результате проведенных исследований получено уравнение прогнозирования константы ингибирования p38-MAPK (pIC50): pIC50 = 7,07 + 8,51(1,3,4)(p+) + 5,08(1,1,2)(any) + 1,38(1,1,5)(any)) + 1,07(0,0,4)(np)

 $(N = 28, R^2 = 0.87, S = 0.15, Q^2 = 0.85, F = 0.65).$



 $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H (133a); R^{1} = H, R^{2} = CF_{3}, R^{3} = H, R^{4} = H (134a); R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{3} = H, R^{4} = CF_{3} (135a); R^{1} = Cl, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H (136a); R^{1} = H, R^{2} = Cl, R^{3} = H, R^{4} = H (137a); R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = CN, R^{4} = H (138a); R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = Cl, R^{4} = NH_{2} (139a)$





 $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = H$ (140a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = H, R^{4} = NHCH_{3}$ (141a); $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = Cl, R^{4} = NH_{2}$ (142a); $R^{1} = Cl, R^{2} = CF_{3}, R^{3} = H, R^{4} = NH_{2}$ (143a); $R^{1} = H, R^{2} = CF_{3}, R^{3} = CN, R^{4} = H$ (144a)

Авторами работы [214] разработана концепция моделирования рецепторов, основанная на 5D-QSAR (количественных отношениях «структура-активность»), которая позволяет моделировать индуцированное соответствие, и описано его использование для создания новых соединений **145a** – **149a** (рис. 26) способных ингибировать рецептор хемокин-3 (ССR3).

Используя программное обеспечение Quasar, построены два суррогата рецептора, которые дали перекрестно подтвержденную величину Q^2 0,950 / 0,861 и прогнозную величину r^2 0,879 / 0,798, соответственно.



 $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = OCH_3, R^6 = циклогексил, X = NHCONH (145a); R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = H, R^4 = Cl, R^5 = OCH_3, R^6 = циклогексил, X = NHCONH (146a); R^1 = OCH_3, R^2 = H, R^3 = Cl, R^4 = H, R^5 = CF_3, R^6 = C_6H_5, X = NHCH_2CH_2$ (147a); $R^1 = OCH_3, R^2 = H, R^3 = F, R^4 = H, R^5 = C_6H_5, R^6 = C_6H_5, X = NHCH_2CH_2$ (148a); $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H, R^5 = CH_3, R^6 = C_6H_5, X = NHCH_2CH_2$ (148a); $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H, R^5 = CH_3, R^6 = C_6H_5, X = NHCH_2CH_2$ (148a); $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H, R^5 = CH_3, R^6 = C_6H_5, X = NHCH_2CH_2$ (148a); $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = H, R^5 = CH_3, R^6 = C_6H_5, X = NHCONH$ (149a)

В публикации [262] представлена концепция для моделирования *in silico* неблагоприятных воздействий, вызванных лекарствами и химическими соединениями. Основная концепция объединяет гибкий молекулярный докинг (программное обеспечение Yeti) для идентификации режима связывания и 6D-QSAR (программное обеспечение Quasar) для их количественной оценки. Получены результаты связывания для 106 различных молекул с эстроген - рецептором (q^2 = 0,903; r^2 = 0,885), которые показывают, что предложенный способ подходит для выявления силы эндокринных нарушений от лекарств и химических соединений.

В публикации [210] описана разработанная QSAR модель для идентификации антагонистов рецептора CCK2. Поскольку снижение затрат, связанных с этапом обнаружения лекарств является очень важным, поэтому модели QSAR, основанные на структурных показателях (1D, 2D и 3D индексы), рассчитанные по структурам антагонистов рецепторов CCK2, были разработаны с использованием программного обеспечения NanoBRIDGES, которое в открытом доступе (http://nanobridges.eu/software/). Модель представлена уравнением прогнозирования pKi (связывающая способность с ССК2 рецептором в качестве отрицательного логарифма IC50):

pKi= -45,788(+/-7,982) + 0,045(+/-0,019) × RDF150s + 0,092(+/-0,015) × TDB3i + 6,848(+/-1,023) × RDF10m + 0,188(+/-0,033) × RDF20m + 0,316(+/-0,046) × RDF140v + 0,043(+/-0,011) × RDF35u -0,151(+/-0,034) × RDF135p -0,333(+/-0,085) × RDF150p (N = 64, R² = 0,890, Q² LOO = 0,853, R² pred = 0,600, SEE = 0,419, r² m(test) = 0,529).

Эта модель 7D-QSAR хорошо предсказывает внешнюю выборку из девяти соединений, включая препарат бензотрипт и наиболее активный **150a** (рис. 27), антагонист рецептора ССК2 в качестве противоязвенного агента.

Рисунок 27



В Пермской государственной фармацевтической академии на кафедре фармацевтической химии, проводятся исследования количественной зависимости «структура- активность» в ряду производных антраниловой кислоты, путём математического расчёта найдены корреляции с экспериментально найденными величинами противовоспалительной и анальгетической активностей.

Изучена зависимость противовоспалительной активности от структуры с использованием квантово-химических дескрипторов, которая послужила основой для разработки количественного способа отбора противовоспалительных средств [94], молекулы которых в своей структуре содержат общий фрагмент: карбонил – фенильный радикал – вторичная и третичная аминогруппы, на основе квантово-химических расчётов 4 рядов производных антраниловой кислоты (34 соедине-

ния) : первый – N-замещенные антраниловые кислоты, второй – ариламиды и гидразиды N- алкенилантраниловых кислот, третий – ариламиды N-ацетил–N- алкенилантраниловых кислот, четвертый – аллиламиды N-ацилантраниловых кислот. С помощью программы Gaussian–94 полуэмпирическим методом PM 3, с полной оптимизацией геометрии молекул, определены квантово–химические характеристики молекул [265]. Для каждого химического соединения рассчитан дипольный момент (P), полная энергия молекулы Хартри-Фока (E_{HF}), молекулярная масса (M_r), заряды на атомах (q_i), которые максимально влияют на уровень ПВА и составляют корреляционное уравнение зависимости противовоспалительного действия (ПВД) от рассчитанных квантово– химических параметров. Для ряда N-замещенных антраниловых кислот уравнение представлено в следующем виде:

$$\Pi B \square_{pacc4} = -49,74 \times P + 71,55 \times M_r - 66,34 \times qN - 246,59 \times qH + 86,34;$$

$$(R=0,86, S=5,6)$$

где, Р- дипольный момент, Мr – молярная масса, qN и qH – заряды на атомах азота и водорода.

Выполнено исследование количественной зависимости «структура- анальгетическая активность» производных антраниловой кислоты с использованием квантово-химических дескрипторов. Получен способ отбора анальгетических средств [98] в ряду производных антраниловой кислоты молекулы которых содержат общий фрагмент: карбонил - фенильный радикал - вторичная или третичная аминогруппы, у которых исследована анальгетическая активность (АА) по тесту «горячая пластинка». Вещества были ранее получены сотрудниками кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения под руководством проф. Коркодиновой Л.М.. Среди исследуемых соединений были выделены 4 ряда: 1. N-Замещенные антраниловые кислоты; 2. Ариламиды N-замещенных антраниловых кислот; 3. Ариламиды N-ацил-N-алкенил(алкил)антраниловых кислот; 4. Амиды и гидразиды N- ацил (галоген) антраниловых кислот.

Расчеты квантово-химических характеристик молекул веществ выполнены методом РМ 3 с полной оптимизацией геометрии молекул с использованием программы Gaussian 03. Для ряда N- замещенных антраниловых кислот уравнение представлено в следующем виде:

AA =
$$-0,231 \times$$
 Eterm - $823,77 \times$ qC - $829,59 \times$ qO + 117,94
(r = 0,96; S = 1,66)

где, Eterm – термальная энергия, qC и qO – заряды на атомах углерода и кислорода NH-ацильной группы.

Проведено 1D-QSAR исследование «структура- ПВА» с использованием экспериментально определенных констант кислотности (рКа) и основности (рКв) соединений ряда N-ацилзамещённых антраниловых кислот **151а – 160а** (рис. 28) методом потенциометрического титрования [72].

Рисунок 28



151a – 160a

 $R = CH_2Cl (151a); R = CH_3 (152a); R = COOC_2H_5 (153a); R = CH_2C_6H_5 (154a); R = 2,4-Cl_2 C_6H_3 (155a); R = 3-NO_2 C_6H_4 (156a); R = 2-CH_3O C_6H_4 (157a); R = адаман-тил (158a); R = 2,3-(CH_3)_2 C_6H_3 (159a); R = CONHCH_2CH=CH_2 (160a)$

На основании полученных данных и проведенного регрессионного анализа, получены 6 линейных и квадратичных корреляционных уравнений, связывающих ПВД с константами ионизации. Установлено, что константа кислотности оказывает более сильное влияние на степень выраженности ПВД. Выбраны два наиболее статистически значимых двухпараметровых уравнения, учитывающие одновременно константы кислотности и основности.

lg ПВД= 0,1322 × pKa +0,0246 × pKв+0,3886 (R=0,86, S=1,10, F=11,71).

lg ПВД= $0,0093 \times pKa^2 + 0,0011 \times pKB^2 + 0,9679$ (R=0,83, S=0,11, F=4,118).

С использованием экспериментально определенных констант липофильности (logP) 10 соединений из ряда амидов N-ацилзамещенных антраниловых кислот 161а – 170а (рис. 29) составлены корреляционные уравнения «структураПВА» [58]. Экспериментальное определение logP проводили спектрофотометрическим методом в системе октанол-вода.

Рисунок 29



 $R^{1} = CH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = C_{2}H_{5}$ (161a); $R^{1} = CH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = 4$ - H₃CO C₆H₄ (162a); $R^{1} = CH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = 2$ -фурил (163a); $R^{1} = CH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} =$ адамантил (164a); $R^{1} = CH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = COOC_{2}H_{5}$ (165a); $R^{1} = CH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} =$ CONHCH₂CH=CH₂ (166a); $R^{1} = NH_{2}, R^{2} = CONHCH_{2}CH=CH_{2}$ (167a); $R^{1} =$ CH₂CH₂OH, $R^{2} = CONHCH_{2}CH_{2}OH$ (168a); $R^{1} = CH_{2}CH_{2}OH, R^{2} =$ CONHCH₂CH=CH₂ (169a); $R^{1} = (CH_{2})_{2}CH(CH_{3})_{2}, R^{2} = CONHCH_{2}CH=CH_{2}$ (170a)

Составлено два корреляционных уравнения, связывающие константы липофильности с ПВД:

lg ПВД= 0,2461 × logP_{эксп.} + 1,1428 (R=0,62, t= 2,24, p=0,1) (1).

lg ПВД= -0,1606 × $\log P_{_{ЭКСП.}}^2$ + 0,8771 × $\log P_{_{ЭКСП.}}$ - 0,6412 (R=0,98, t=13,80, p= 0,001) (2).

С целью проверки пригодности полученных корреляционных уравнений для прогнозирования ПВД, синтезированы два новых соединения из ряда амидов N-ацилзамещенных антраниловых кислот, экспериментально определены их константы липофильности (logPэксп). Выбрано наиболее статистически значимое уравнение 2, по которому рассчитано ПВД, полученные данные подтверждены результатами экспериментальных исследований на лабораторных животных.

Одной из неотъемлемых частей количественных соотношений «структураактивность» являются исследования «структура- свойства» связанные с прогнозированием структурных дескрипторов и свойств.

В работе [203] константы ионизации карбоксильной и аминогрупп 14 замещенных антраниловых кислот определены спектрофотометрическим методом. Результаты были связаны с расширенными коэффициентами Гаммета уравнением взаимосвязи: log $K_1K_2/K_1^{\ 0}K_2^{\ 0} = \rho_1\sigma_A + \rho_2\sigma_B$, где A и B характеризуют ионизацию карбоксильной и аминогрупп, соответственно. Величины ρ_1 и ρ_2 были использованы для оценки константы равновесия $K_Z^{\ 0}$ ионизации нейтральной антраниловой кислоты в цвиттер-ион.

Авторами [230] была изучена реакционная способность 3,5-дибром-N- фенилантраниловых кислот проведением исследований «структура-свойство». Исследованы кислотно-основные свойства одиннадцати замещенных 3,5-дибром-Nфенилантраниловых кислот **171а** – **181а** (рис. 30) в смешанном растворителе диоксан : вода (60 об. % диоксана) при 25 ⁰C. Установлено, что заместители и их положение при вторичной аминогруппе, влияют на реакционную способность этих кислот.

Рисунок 30



 $R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = H (171a); R^{1} = H, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = H (172a); R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = CH_{3} (173a); R^{1} = H, R^{2} = CH_{3}, R^{3} = CH_{3} (174a); R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = Cl (175a); R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = OC_{2}H_{5} (176a); R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = Br (177a); R^{1} = H, R^{2} = H, R^{3} = OCH_{3} (178a); R^{1} = NO_{2}, R^{2} = H, R^{3} = H (179a); R^{1} = H, R^{2} = NO_{2}, R^{3} = H (180a); R^{1} = H, H; R^{2} = H, R^{3} = NO_{2} (181a)$

С целью получения соединений с заданными свойствами, исследована зависимость констант кислотности от константы Гаммета в виде регрессионных уравнений:

1) Мета- и пара-замещенные производные:

 $pKa=(5,26\pm0,03)+(0,68\pm0,08)\sigma; N=9, S=4,25\cdot10^{-2}, R=0,989 (1).$

2) Орто-замещенные производные:

 $pKa=(5,26\pm0,03)+(-0,69\pm0,07)\sigma; N=11, S=4,00\cdot10^{-2}, R=0,992$ (2).

Исследована реакционная способность замещенных 4,5-диметокси-Nфенилантраниловых кислот путем изучения кислотно-основных свойств в бинарном растворителе диоксан : вода (60 об. % диоксана) [249]. Проанализировано влияние природы и положения заместителей в неантраниловом фрагменте Nфенилантраниловых кислот на их pKa. Доказано подчиненность исследуемых реакционных серий уравнению Гаммета и показана небольшая чувствительность реакционного центра к влиянию заместителей в неантраниловом фрагменте молекулы. Рассчитано единое корреляционное уравнение pKa – f (σ) для 4,5-диметокси-N-фенилантраниловых кислот, которое позволяет прогнозировать кислотноосновные свойства соединений этого ряда.

рКа = $(7,44\pm0,03) - (0,72\pm0,01) \times \sigma$ (2), где n = 9, s = $1,94 \times 10^{-2}$, r = 0,999.

Было установлено, что синтезированные вещества обладают противовоспалительным, обезболивающим, мочегонным, бактериостатическим, фунгистатическим действием.

1.4. Синтез и биологическая активность производных антраниловой кислоты

Доступность и многообразие видов биологической активности производных амидов антраниловой кислоты привлекает внимание исследователей к этому классу соединений.

Антраниловая кислота и её производные широко распространены в природе. Микроорганизмы, водоросли, растения и организмы человека и животных продуцируют их для разнообразных целей. Антраниловая кислота участвует в биохимических процессах, обеспечивает широкий спектр биологических реакций, на различных уровнях организации материи [161, 193, 267].

В ряде живых организмов антраниловая кислота является одним из продуктов катаболизма триптофана и может участвовать в его синтезе [159, 192].

Нарушение метаболизма может явиться причиной изменения нормального физиологического состояния организма человека и животных [115] приводящее к болезни Альцгеймера [202].

Синтетические методы получения амидов N-ацилантраниловой кислоты отличаются, как по условиям реакций, так и по используемым реагентам (антраниловые кислоты, гетероциклические соединения и др.). Широко применяются реакции N-ацилирования антраниламидов различными хлорангидридами и ангидридами кислот, с целью синтеза веществ с противовоспалительной и анальгетической активностями.

В исследованиях, проводимых в Пермской государственной фармацевтической академии, у N-ацилзамещённых производных антраниловой кислоты **182а**, **183а** (рис. 31) выявлен выраженный противовоспалительный эффект [93].

Рисунок 31



Реакцией 4-хлор N-(2'-карбоксифенил) антраниловой кислоты с метанолом [174] в присутствии тионилхлорида получен сложный эфир по двум карбоксильным группам **184a** (схема 1). Далее реакцией с гидразингидратом получили дигидразинпроизводное **185a** (схема 1).

Исследована противовоспалительная активность на модели каррагенинового отёка в дозе 40 мг/кг соединений **184а** и **185а** (схема 1).





55

Исследованные соединения показали противовоспалительную активность, снижая величину отёка лапы на 38,46 и 35,90 %, соответственно.

Авторами в статье [240] описана реакция ацилирования 3,5-дибром антраниловой кислоты 2-фенил-4-(фенил метилен)-5(4*H*)-оксазолоном в пиридине в эквимолярных количествах, в результате реакции образуется N-ацилзамещенная 3,5-дибромантраниловая кислота **186a** (схема 2).

Схема 2



186a

Кипячением полученной кислоты **186a** (схема 3) в уксусном ангидриде синтезировали 2-замещенный 3,1-бензоксазин-4(3*H*)-он **187a** (схема 3).

Нагревание соединения **187a** (схема 3) с первичными аминами, например, с анилином, трет-бутиламином, бензиламином и/или фенилгидразином при кипячении в этаноле, давало соответствующие амиды или гидразид N-[α- бензоиламино-циннамоил]-3,5-дибромзамещенной антраниловой кислоты **188a** – **191a** (схема 3)).

Аналогично, вторичные амины (пиперидин и морфолин) реагировали с **187a** (схема 3) давая пиперидинамид и морфолинамид N-[α- бензоиламиноциннамоил]-3,5- дибромантраниловой кислоты **192a** и **193a** (схема 3), соответственно.



188a – 191a

192a, 193a

R= C₆H₅ (**188a**); CH₂CH(CH₃)₂ (**189a**); R= CH₂C₆H₅ (**190a**); R= NHC₆H₅ (**191a**); X= CH₂ (**192a**); X= O (**193a**)

Авторами описана реакция взаимодействия 2-замещенного 3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она с гидразидом бензойной кислоты при кипячении в диоксане в течение 12 часов, в результате образуется гидразид **194а** (схема 4) проявляющий противовоспалительную и противомикробную активности [250].





N-Ацилантраниламиды являются биологически активными продуктами жизнедеятельности ряда микроорганизмов.

Продукт жизнедеятельности актиномицетов – амид N-ацетил антраниловой кислоты **195а** (рис. 32) обладает противогрибковым действием, но не активен в отношении сахаромицетов и бактерий [215].



Рисунок 32

Авторами описан синтез N-замещенных антраниловых кислот **196а** – **199а** (схема 5) реакцией конденсации проявляющих противовоспалительную активность [249]. R¹ R²



= Cl (**199a**)

Синтезирована 3,5-дибром-N- (2'-карбокси-4',6'- дибромфенил) антраниловая кислота **200а** (рис. 33) [104].



Рисунок 33

Вещество проявляет выраженную противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую и противогрибковую активности при низкой токсичности и предназначено для перорального применения при воспалительных заболеваниях и болях средней силы.

Синтезированы N-ацилзамещенные производные антраниловой кислоты и получены их соли с D-глюкозамином (**201a** – **203a** (схема 6)) и 2-этокси-6,9диаминоакридином (риванолом) (**204a** – **206a** (схема 6)) и [242]. Исследована противомикробная активность по отношению к стафилококку золотистому и кишечной палочке, которая составила менее 50 мкг/мл. Полученные вещества обладают выраженной противовоспалительной активностью, превышающей препарат сравнения диклофенак.



 $X = CH_2 (201a); X = CH_2CH_2 (202a); X = CH_2CH_2CH_2 (203a); X = CH_2 (204a); X = CH_2CH_2 (205a); X = CH_2CH_2CH_2 (206a)$

Установлено, что некоторые N-ацильные производные 5- гидроксиантраниловой кислоты **207а** – **211а** (рис. 34) обладают фунгицидным и пестицидным действием [103].



Рисунок 34

Рисунок 35

 $R^{1} = CH_{3}, R^{2} = R^{3} = R^{4} = H$ (207a); $R^{1} = C_{2}H_{5}, R^{2} = OCH_{3}, R^{3} = R^{4} = H$ (208a); $R^{1} = C_{2}H_{5}, R^{2} = R^{3} = H, R^{4} = Cl$ (209a); $R^{1} = C_{3}H_{7}, R^{2} = Br, R^{3} = R^{4} = H$ (210a); $R^{1} = CH_{3}, R^{2} = R^{3} = H, R^{4} = OCH_{3}$ (211a)

Проведен синтез оснований Шиффа на основе мефенамовой кислоты [268]. В результате реакции циклизации получены производные халкона **212a** – **215a** (рис. 35), проведен биологический скрининг полученных соединений на противомикробную активность. По ингибирующей активности в отношении *E.coli* и *S.aureus*, превысили препарат сравнения Стрептомицин в 2 раза (MIC= 3 – 14 мкг/мл).



 $R = H (212a); R = CH_3 (213a); R = Cl (214a); R = NO_2 (215a)$

Синтезированы комплексные соединения Co(II), Ni(II), Cu(II), Ru(II) и Zn(II) с антраниловой кислотой и трибензилфосфином **216a** – **220a** (схема 7) [220] реакцией калиевой соли антраниловой кислоты (K⁺A⁻) с хлоридами металлов (М) и трибензилфосфином (PBz₃ (P(CH₂C₆H₅)₃)) при кипячении в этаноле. Проведен

скрининг полученных комплексов на противомикробную активность против трёх типов патогенных бактерий *Staphylococcus*, *Klebsiella ssp* и *Bacillas*. Полученные комплексные соединения обладают выраженной противомикробной активностью.



 $[MA_2(PBz_3)_2]$, где A = антраниловая кислота

M = Ru (II) (216a); M = Co (II) (217a); M = Ni (II) (218a); M = Zn (II) (219a); M = Cu (II) (220a)

В работе [175] описаны производные антраниловой кислоты (**221а, 222а** (рис. 36)), которые обладают противовирусной активностью в отношении иммунодефицита человека (ВИЧ) и проявляют противоопухолевую активность.

Рисунок 36



221a

222a

В заключение можно выделить перспективные виды биологической активности для производных антраниловой кислоты: противовоспалительная, анальгетическая, противомикробная, противоопухолевая, гипогликемическая, противогрибковая и противовирусная активности.

1.5. Выводы по главе 1

1. Многогранность и многообразие видов биологической активности производных антраниловой кислоты привлекает заслуженное внимание к этому классу веществ, как к перспективным соединениям, проявляющим противовоспалительную, анальгетическую и противомикробную активности. Одним из преимуществ исследуемых соединений производных антраниловой кислоты является их низкая токсичность.

2. При проведении исследований «структура – противовоспалительная активность» используются структурные, квантово-химические и физикохимические дескрипторы. Этот вид исследования относится к первому уровню количественных исследований «структура- активность» 1D-QSAR. Начиная с 2000 года, проводится исследование, основанное на лиганд-рецепторных и лиганд-ферментных взаимодействиях. Исследования проводятся бессистемно, и касаются лишь определенного вида биологической активности.

3. Использование молекулярного докинга, т.е. выбор биологических мишеней, осуществим на основе исследований «структура-активность», является актуальным и перспективным для проведения поиска структур, с противовоспалительной и противомикробной активностью.

Вышеизложенное позволяет констатировать, что использование соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антраниловой кислоты, является актуальным.

ГЛАВА 2. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПОИСКУ БИОЛОГИЧЕСКИ АК-ТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ МО-НО(ДИ)ГАЛОГЕН(*H*)АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ, СТРУКТУРНЫЕ ДЕ-СКРИПТОРЫ (СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Проведение поиска БАВ с помощью эмпирического скрининга связано с необходимостью синтеза и исследования на биологическую активность большого количества веществ. В результате получаются сотни веществ, которые не проявляют биологической активности. Эмпирический скрининг относится к трудоёмким и затратным способам поиска БАВ. С целью сокращения времени и затрат, при проведении поиска БАВ, актуальным является использование виртуального скрининга основанного на комплексном подходе. Виртуальный скрининг позволяет проводить целенаправленный синтез БАВ, по результатам поиска и отбора, соединений – «лидеров».

Алгоритм комплексного подхода в целенаправленном синтезе БАВ с использованием качественных и количественных соотношений «структураактивность» представлен на рисунке 37 и состоит из шести этапов:

1. Создание замысла. На этом этапе проводится отсеивание, отбор, сортировка предлагаемых химических структур с определенным видом активности на основе анализа литературных данных.

2. Получение банка структурных дескрипторов БАВ, проведением квантовохимических расчётов и молекулярного докинга, и прогнозирование физикохимических дескрипторов с использованием закономерностей «структурасвойство».

3. Изучение качественных и количественных соотношений «структураактивность» в построении модели биологической активности.

4. Функционально-ориентированный дизайн и виртуальный скрининг с использованием связи «структура-активность» с помощью компьютерных программ AK QSAR. 5. Поиск БАВ – «лидеров» на основе направленного изменения структуры, с использованием результатов виртуального скрининга.

6. Целенаправленный синтез и проведение биологических испытаний. На этом этапе проводится выбор оптимальных методов синтеза целевых соединений в соответствии с поставленными задачами с учетом анализа источников научной литературы и проведение целенаправленного синтеза.



Рисунок 37 – Алгоритм комплексного подхода в целенаправленном синтезе БАВ

При проведении поиска БАВ производных антраниловой кислоты, на этапе создания замысла, мы сконцентрировали своё внимание на трёх видах биологической активности: противовоспалительной, анальгетической и противомикробной. Второй этап, получения банка структурных дескрипторов БАВ, заключается в следующем:

- Проведение квантово-химических расчётов структур БАВ.
- Прогнозирование физико-химических дескрипторов: logP, pKa, pKв с использованием закономерностей «структура-свойство».
- Молекулярный докинг с биологической мишенью и создание программного инструмента «структура-свойство» для его математического моделирования.

Таким образом, при проведении моделирования на этом этапе мы определились с перечнем структурных дескрипторов для описания структуры (3 группы):

1. Квантово-химические дескрипторы, рассчитанные с использованием программы Gaussian 03;

2. Физико-химические дескрипторы: константы липофильности (logP) и ионизации (рКа и рКв);

3. Скоринговые функции, полученные методом молекулярного докинга.

С целью проведения виртуального скрининга приведена разработка моделей «структура-свойство», как инструмента прогнозирования физико-химических дескрипторов и скоринговых функций.

2.1. Физико-химические дескрипторы, используемые для конструирования биологически активных производных антраниловой кислоты

Биологическая активность веществ зависит от множества факторов, к ним относятся физико-химические свойства: липофильность и ионизация, для описания которых используются физико-химические дескрипторы: константы липофильности и ионизации. Липофильность и ионизация являются одними из ключевых параметров в исследованиях «структура-активность» зависимости биологической активности вещества от его структуры, путем построения корреляции между величиной БА и значениями дескрипторов. Липофильность обычно описывается процессами распределения между двумя фазами – неполярной (органическая фаза) и полярной (в основном, водная), с использованием константы липофильности (logP).

Для описания ионизации БАВ используют константы ионизации (кислотности (рКа) и основности (рКв)). Знание констант ионизации соединений особенно важно в процессе открытия препарата, начиная с того, что большинство известных лекарств ионизируются при физиологическом уровне pH, значение которого находится в интервале от 1 до 8 [253].

При проведении исследования использованы экспериментальные результаты определения физико-химических дескрипторов: logP_{эксп.}, pKa_{эксп.} и pKв_{эксп.}, из банка данных кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения Пермской государственной фармацевтической академии.

2.1.1. Исследование зависимости «структура-свойство» в прогнозировании констант липофильности

Коэффициент распределения октанол – вода (logP) характеризующий липофильность широко используется в исследованиях «структура- активность» [58, 138]. Экспериментальное определение липофильности часто затруднено отсутствием достаточного количества реагента и его недостаточной чистотой, трудоемкостью и длительностью стандартной «Shake flask» процедуры. Выбор оптимального метода для прогнозирования физико-химических свойств, к которым относится logP, является весьма актуальным в настоящее время [2].

Экспериментальные значения констант липофильности получены канд.фарм.н., старшим преподавателем Вейхман Г. А. (кафедра общей и органической химии) в Пермской государственной фармацевтической академии. Константы липофильности N-арил- и N-алкил замещенных производных антраниловой кислоты определяли спектрофотометрическим методом в УФ-области в системе октанол – вода [147]. Полученные результаты и их метрологические харак-

теристики (S – стандартное отклонение среднего результата, $\pm \Delta \log P$ средний и \mathcal{E} – значение относительной погрешности среднего результата при уровне значимости (α =0,05)), приведены в таблицах 1, 5, 7, 12.

При изучении зависимости «структура-свойство» исследуемые производные антраниловой кислоты раздели на два ряда:

1 ряд. N-Арилзамещенные производные антраниловой кислоты. Объектом исследования являются производные антраниловой кислоты, при атоме азота которых содержатся ароильные и алкилфенильные заместители, под общим названием N- арилзамещенные производные антраниловой кислоты [29, 90, 114].

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

Разделение производных антраниловой кислоты на два ряда, основано на регрессионном анализе с использованием программы Statistica 6, зависимости констант липофильности от квантово – химических дескрипторов: $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\phi)$, $\Sigma C(\phi)$, $\Sigma C(|q|)$ с использованием статистических критериев: 1. Коэффициента корреляции (R); 2. Статистического критерия Фишера (F); 3. Среднеквадратической ошибки (S) или стандартной ошибки уравнения регрессии.

При проведении регрессионного анализа использовали три варианта распределения соединений по структуре:

1 вариант. Полная выборка, без распределения по рядам (R= 0,722, S = 0,552, F= 6,79, N= 37).

2 вариант. Использование распределения, по рядам основанное на литературных данных [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75]:

1 ряд. N-Замещенные антраниловые кислоты (R=0,735, S= 0,854, F= 1,18, N = 11); 2 ряд. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (R=0,773, S= 0,453, F= 0,89, N = 9);

3 ряд. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (R=0,753, S= 0,390, F= 1,31, N = 11);

4 ряд. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (R=0,717, S= 0,813, F= 1,25, N = 6).

67

3 вариант. Обобщенный вариант, по заместителям в одном из основных фрагментов структуры: при атоме азота в положении 2, позволяет объединить по структурному признаку, анализируемые производные, и получить значимые выборки для прогнозирования констант липофильности.

1 ряд. N-Арилзамещенные производные антраниловой кислоты (R=0,797, S= 0,335, F= 10,51, N = 15);

2 ряд. N-Алкилзамещенные производные антраниловой кислоты (R=0,879, S= 0,400, F= 20,43, N = 22).

Проведенный анализ всех трёх вариантов показал, что сочетание объёма прогнозной выборки, для обеспечения значимости прогнозной модели и статистических критериев, обеспечивается с использованием третьего варианта, который был использован при проведении исследований «структура-свойство».

1 ряд. N-Арилзамещенные производные антраниловой кислоты

Проведено исследование зависимости констант липофильности от квантовохимических параметров структурных фрагментов N- арилзамещенных производных антраниловой кислоты (15 соединений (**16** – **156** (рис. 38))).

Рисунок 38



X= H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= NHCO 2-фурил (**16**); X= H, R¹= OH, R²= NHCH₂C₆H₅ (**26**); X= H, R¹= OH, R²= NHCO 2-OCH₃C₆H₄ (**36**); X= Br, R¹= NH₂, R²= NHCOC₆H₅ (**46**); X = Br, R¹= NH₂, R²= NHCO 4-NO₂C₆H₄ (**56**); X= Br, R¹= NH₂, R²= NHCO 2-COOHC₆H₄ (**66**); X= I, R¹= NHCH₂C₆H₅, R²= NHCOCH₂C₆H₅ (**76**); X = I, R¹= NHCH₂CH₂OH, R²= NHCOCH₂C₆H₅ (**86**); X = I, R¹= NHCH₂CH₂

NHCOC₆H₅ (**96**); X = I, R¹= NHCH₃, R²= NHCOC₆H₅ (**106**); X = I, R¹= NHNH₂, R²= NHCOC₆H₅ (**116**); X = I, R¹= NHCH₃, R²= NHCO 2-фурил (**126**); X = I, R¹= NHCH₂CH₂OH, R²= NHCO 2-фурил (**136**); X = H, R¹= OH, R²= NHCO 3-NO₂C₆H₄ (**146**); X = H, R¹= OH, R²= NHCO 2,4-Cl₂C₆H₃ (**156**)

Квантово-химические параметры рассчитаны полуэмпирическими методами РМЗ и AM1, и неэмпирическим методом Хартри-Фока в базисе 3-21G, с полной оптимизацией геометрии молекул с использованием программы Gaussian 03.

Для получения корреляционных уравнений связывающих logP и квантово– химические параметры были экспериментально определены значения коэффициента распределения октанол–вода (logP_{эксп}) спектрофотометрическим методом в УФ-области [147]. Полученные результаты для 15 соединений (**16** – **156**), приведены в таблице 1. Значения logP_{эксп} лежат в интервале от 1,51 до 3,42.

Соединение	Метрологические характеристики logP _{эксп.}					
	logP _{эксп.} сред-	S	S $\pm \Delta \log P_{3KC\Pi}$ сред-			
	ний		ний			
1	2	3	4	5		
16	2,35	0,0153	0,07	1,61		
26	2,46	0,0208	0,09	2,10		
36	3,42	0,0233	0,10	1,70		
46	2,09	0,0176	0,08	2,09		
56	1,56	0,0273	0,12	4,34		
66	1,81	0,0291	0,13	3,98		
76	2,85	0,0361	0,16	3,14		
86	2,45	0,0120	0,05	1,22		
96	2,78	0,0273	0,12	2,44		
105	2,68	0,0233	0,10	2,16		
116	2,56	0,0291	0,13	2,82		
126	2,74	0,0233	0,10	2,12		
136	2,60	0,0219	0,09	2,09		
146	1,51	0,0265	0,11	4,35		
156	2,07	0,0219	0,09	2,63		

Таблица 1 – Результаты экспериментального определения констант липофильности N- арилзамещенных производных антраниловой кислоты (16 – 156)

При проведении исследования «структура-липофильность» была получена модель на основе двух типов квантово-химических дескрипторов: полуэмпириче-

ские, рассчитанные полуэмпирическими методами РМЗ и AM1 [90, 114], и неэмпирические, полученные неэмпирическим методом Хартри-Фока в газовой и водной фазах [10, 29, 111].

В изучении зависимости структуры от logP_{эксп.} мы использовали из рассчитанных электронных параметров суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\phi)$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота и углерода. Расчёт суммарных значений проводили с использованием результатов квантово-химических расчётов, с помощью модуля «Структурный дескриптор» программы AK QSAR. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке элементов структуры на липофильность. Квантововлияния отдельных химические параметры рассчитаны полуэмпирическими методами PM3 и AM1 и неэмпирическим методом Хартри – Фока в базисе 3-21G с полной оптимизацией геометрии молекул, с помощью программы Gaussian 03.

С использованием программы Statistica 6 рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона, отражающие зависимость logP_{эксп.} от квантово – химических параметров: $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\varphi)$, $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma N(\varphi)$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma O(|q|)$ и ΣN(|q|). Для дальнейшего изучения связи констант липофильности с квантовохимическими дескрипторами были выбраны суммарные параметры, дающие наибольшие коэффициенты корреляции: $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma O(\phi)$, $\Sigma O(|q|)$ и $\Sigma N(|q|)$. С целью установления корреляционной зависимости между logP_{эксп.} и квантовохимическими параметрами был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в ходе которого было использовано 2 переменные: $\Sigma O(\varphi)$, $\Sigma O(|q|)$ (таблица 2). Отбор переменных для уравнения регрессии проводили методом пошагового включения параметров, удовлетворяющих заранее заданным уровням значимости статистических критериев. Помимо автоматической селекции, прибегали к принудительному включению параметров, обнаруживающих корреляционные связи с зависимой переменной logP_{эксп}. Всего было составлено свыше 43 уравнений регрессии, из которых были выбраны 3 двухпараметровых уравнения с одинаковыми квантово-химическими дескрипторами (таблица 3), значимость которых была доказана с помощью критерия Фишера и вычисленного значения р, при α=0,05.

Соединация	PM3		A	M1	Хартри-Фока	
Соединение	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(q)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(q)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(q)$
1	2	3	4	5	6	7
16	29,430	0,734	28,907	0,694	44,440	1,278
26	13,451	0,385	13,241	0,367	22,214	0,634
36	44,328	0,936	43,705	0,932	66,612	1,958
46	28,586	0,713	27,958	0,688	44,417	1,249
56	54,468	1,905	54,049	1,440	88,677	1,985
66	44,339	1,080	43,861	1,017	66,533	1,959
76	33,684	0,707	32,823	0,744	44,425	1,270
86	46,612	1,083	45,549	1,061	66,598	1,955
9б	45,128	0,975	44,571	1,008	66,596	1,951
105	29,682	0,711	29,305	0,738	44,424	1,258
116	29,331	0,715	28,476	0,676	44,408	1,255
126	28,340	0,730	27,793	0,687	44,428	1,265
136	43,044	1,019	42,176	1,029	66,620	1,968
146	54,521	1,957	53,759	1,396	88,683	2,025
156	27,656	0,726	27,297	0,688	44,393	1,239

Таблица 2 – Квантово-химические параметры N-арилзамещенных производных антраниловой кислоты (16 – 156)

Таблица 3 – Уравнения регрессии связи констант липофильности с квантовохимическими параметрами N-арилзамещенных производных антраниловой ки-

слоты

N⁰	Корреляционное уравнение	R	S	F	р	Ν
1	2	3	4	5	6	7
1	$\log P_{paccq.}^{1} = 2,411 + 0,047 \times \Sigma O(\phi) - 0.000$	0,792	0,339	10,10	0,0026	15
	$-1,832 \times \Sigma O(\mathbf{q})$					
2	$\log P^{2}_{paccq.} = 2,856 + 0,129 \times \Sigma O(\phi) - 0$	0,797	0,335	10,51	0,0023	15
	$-5,884 imes \Sigma O(\mathbf{q})$					
3	$\log P^{3}_{pacc4} = 2,449 - 0,053 \times \Sigma O(\phi) +$	0,696	0,398	5,65	0,0186	15
	$+$ 1,896 × $\Sigma O(\mathbf{q})$					

Полученные уравнения регрессии были использованы для расчёта значений logP пяти новых соединений из ряда N-арилзамещенных производных антраниловой кислоты (166 – 206 (рис. 39)), квантово-химические параметры, используемые при прогнозировании в уравнениях, приведены в таблице 4 приложения 4.



X= H, R^{1} = OH, R^{2} = NHCOCH₂C₆H₅ (**166**); X= H, R^{1} = NH 4-BrC₆H₄, R^{2} = NHCH₂C₆H₅ (**176**); X = H, R^{1} = NH 4-BrC₆H₄, R^{2} = N(COCH₃)CH₂C₆H₅ (**186**); X= H, R^{1} = NH 4-CH₃C₆H₄, R^{2} = NHCH₂C₆H₅ (**196**); X = H, R^{1} = NH 4-CH₃C₆H₄, R^{2} = N(COCH₃)CH₂C₆H₅ (**206**)

Теоретически рассчитанные величины logP соединений (166 – 206) подтверждены экспериментальными данными, которые представлены в таблице 5 приложения 4.

Для подтверждения предположения о преимуществе метода, были составлены уравнения линейной корреляции зависимости $logP_{_{3ксп.}}$ от $logP_{_{pассч.}}$ для уравнений 1-3:

1.
$$\log P_{_{3KCII.}} = 1,116 \times \log P_{_{pacc4.}}^{1} - 0,581; R = 0,749.$$

2. $\log P_{_{3KCII.}} = 0,668 \times \log P_{_{pacc4.}}^{2} + 1,404; R = 0,902.$
3. $\log P_{_{3KCII.}} = 0,057 \times \log P_{_{pacc4.}}^{3} + 2,162; R = 0,010.$

Регрессионные уравнения 1 и 2 имеют значения коэффициента корреляции равные 0,749 и 0,902, соответственно, которые значительно превышают значение R для уравнения 3. С целью проведения сравнительной оценки качества прогнозирования logP_{рассч.} с помощью уравнений 1 и 2, вычислена средняя квадратичная ошибка прогноза: $S_1 = 0,48$ и $S_2 = 1,02$.

Можно считать, что разработанные уравнения 1 и 2 вполне удовлетворительно позволяют прогнозировать константы липофильности N- арилзамещенных производных антраниловой кислоты. Полученные результаты опубликованы в работе [37].

В заключении мы провели сравнительный анализ прогнозирования коэффициента распределения октанол – вода для N-арилзамещенных производных антраниловой кислоты с использованием регрессионных уравнений 1 - 2 (таблица 6) (logP¹_{pacc4}, logP²_{pacc4}) и компьютерных программ: Ligand Scout 3,01 (logP³_{pacc4}),

ACD Labs 6,0 $(log P_{paccy.}^{4})$ и Chem Office 2005 $(log P_{paccy.}^{5})$. Полученные результаты приведены в таблице 6.

72

N⁰	$\log P^{1}_{paccy.}$	$\log P^2_{paccy.}$	logP ³ _{рассч.}	$\log P^4_{paccy}$	logP ⁵ _{рассч.}	logP _{эксп.}
1	2	3	4	5	6	7
165	2,48	2,91	-0,07	3,41	2,34	1,99
176	2,51	2,89	4,65	5,30	4,42	2,28
186	2,74	3,17	4,59	4,26	4,37	2,52
196	2,47	2,88	4,19	4,59	4,08	2,33
206	2,71	3,10	4,13	3,56	4,02	2,40

Таблица 6 – Сравнительные результаты прогнозирования logP_{рассч.} (166 – 206)

Из таблицы 6 видно, что наименьшее расхождение прогнозируемых $\log P_{pacc4}$ и экспериментальных результатов показало уравнение 1. Рассчитанное значение средней квадратичной ошибки при прогнозировании с помощью уравнения 1 в 10 раз меньше (S=0,48) в сравнении с использованными программами Ligand Scout 3,01, ACD Labs 6,0 и ChemOffice 2005, для которых $S(\log P_{pacc4}^3) = 4,57$, $S(\log P_{pacc4}^4) = 4,56$ и $S(\log P_{pacc4}^5) = 3,78$, соответственно.

Таким образом, подтверждается преимущество составленного нами регрессионного уравнения 1, которое будет использовано в дальнейших исследованиях, для изучения связи logP с биологической активностью.

2 ряд. N-Алкилзамещенные производные антраниловой кислоты

Проведено изучение зависимости констант липофильности от квантовохимических параметров структурных фрагментов N- алкилзамещенных производных антраниловой кислоты (22 соединения (**1**в – **22**в (рис. 40))).

Рисунок 40



 $X = H, R^{1} = NHCH_{2}CH = CH_{2}, R^{2} = H, R^{3} = COCH_{2}CH_{2}CH_{3}$ (1B); $X = H, R^{1} = OH, R^{2} = H, R^{3} = COCH_{2}CI$ (2B); $X = Br, R^{1} = NH_{2}, R^{2} = H, R^{3} = COCH_{2}CH_{2}$ (3B); $X = Br, R^{1} = NH_{2}$
NH₂, R²= H, R³= COCH₂Cl (**4**_B); X = Br, R¹= NH₂, R²= H, R³= COCH₂CH₂CH₂CH₂Cl (**5**_B); X = Br, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= COCH₂Cl (**6**_B); X = Br, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³ = COCH₂CH₂Cl (**7**_B); X = H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= COCONHCH₂CH=CH₂ (**8**_B); X = H, R¹= OH, R²= H, R³= COCONHCH₂CH=CH₂ (**9**_B); X = H, R¹= OH, R²= H, R³= COCCONHCH₂CH=CH₂ (**9**_B); X = H, R¹= OH, R²= H, R³= COCCO₂H₅ (**11**_B); X = H, R¹= OH, R²= H, R³= CH₂CH=CH₂ (**12**_B); X = H, R¹= OH, R²= COCH₃, R³= CH₂CH=CH₃ (**14**_B); X = H, R¹= NH₂, R²= H, R³= CH₂CH=CH₂ (**15**_B); X = H, R¹= NH 2-CH₃C₆H₄, R²= H, R³= CH₂CH=CH₂ (**17**_B); X = H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= COCH₃ (**18**_B); X = H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= COCH₃ (**18**_B); X = H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= COCH₃ (**18**_B); X = H, R¹= NH 4-OCH₃C₆H₄, R²= H, R³= CH₂CH=CCICH₃ (**10**_B); X = H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= COCH₃ (**19**_B); X = H, R¹= NH 4-OCH₃C₆H₄, R²= COCH₃ (**20**_B); X = H, R¹= NH 2-CH₃C₆H₄, R²= COCH₃ (**13**_B); X = H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= COCH₃ (**13**_B); X = H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= COCH₃ (**16**_B); X = H, R¹= NH 4-BrC₆H₄, R²= COCH₃ (**18**_B); X = H, R¹= NH 4-OCH₃C₆H₄, R²= H, R³= CH₂CH=CCICH₃ (**10**_B); X = H, R¹= NH 4-OCH₃C₆H₄, R²= H, R³= CH₂CH=CCICH₃ (**20**_B); X = H, R¹= NHC₆H₅, R²= COCH₃, R³= CH₂CH=CCICH₃ (**21**_B); X = H, R¹= NHC₆H₅, R²= COCH₃, R³= CH₂CH=CCICH₃ (**21**_B); X = Br, R¹= NH₂, R²= H, R³= COCH₃ (**22**_B)

Для изучения соотношений «структура-свойство» из полученных квантовохимических дескрипторов [3] мы выбрали: суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\phi)$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота и углерода. Расчёт суммарных значений проводили с использованием результатов квантово-химических расчётов, с помощью модуля «Структурный дескриптор» программы AK_QSAR. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке влияния отдельных элементов структуры на липофильность.

Квантово-химические параметры рассчитаны полуэмпирическими методами РМЗ и AM1 и неэмпирическим методом Хартри-Фока в базисе 3-21G, с полной оптимизацией геометрии молекул с использованием программы Gaussian 03.

Экспериментально найденные величины констант липофильности соединений **1в** – **22в** приведены в таблице 7. Значения log Р_{эксп} лежат в интервале от 0,51 до 3,33.

В исследуемых рядах соединений с использованием программы Statistica 6 рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона, отражающие зависи-

мость logP экспериментального (logP_{эксп.}) от квантово – химических параметров рассчитанных полуэмпирическими и неэмпирическими методами: $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\phi)$, $\Sigma O(\phi)$, $\Sigma N(\phi)$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma O(|q|)$ и $\Sigma N(|q|)$.

Таблица 7 – Результаты экспериментального определения констант липофильности N- алкилзамещенных производных антраниловой кислоты (1в – 22в)

Соединение	Метрологические характеристики logP _{эксп.}									
	$logP_{3Kсп.}$ средний S $\pm \Delta logP_{3Kсп.}$ сред-									
			ний							
1	2	3	4	5						
1в	1,82	0,0285	0,12	3,88						
2в	0,78	0,0120	0,05	3,81						
3в	1,73	0,0173	0,07	2,49						
4в	2,05	0,0491	0,21	5,96						
5в	2,08	0,0115	0,05	1,38						
6в	2,37	0,0433	0,19	4,54						
7в	2,73	0,0145	0,06	1,32						
8в	1,74	0,0176	0,08	2,51						
9в	0,99	0,0088	0,04	2,21						
10в	0,56	0,0088	0,04	3,94						
11в	1,17	0,0145	0,06	3,08						
12в	1,87	0,0219	0,09	2,91						
13в	0,51	0,0067	0,03	3,23						
14в	1,13	0,0153	0,07	3,36						
15в	1,73	0,0240	0,10	3,44						
16в	3,20	0,0318	0,14	2,47						
17в	3,33	0,0491	0,21	3,66						
18в	2,35	0,0291	0,13	3,08						
19в	3,16	0,0348	0,15	2,74						
20в	2,27	0,0273	0,12	2,99						
21в	2,30	0,0291	0,13	3,13						
22в	1,74	0,0240	0,10	3,44						

Co-	logP _{эксп.}		Мето,	д PM3			Мето	д AM1			Мето	дHF	
едине-		$\Sigma O(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\phi)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\phi)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(E)$	$\Sigma C(\phi)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma N(\phi)$
ние										. ,			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1в	1,82	1,82	0,90	176,22	29,95	1,79	0,58	169,48	29,33	0,52	204,40	44,44	36,39
2в	0,78	2,17	0,32	96,77	25,24	2,39	0,46	96,93	24,98	0,74	131,06	44,38	18,18
3в	1,73	1,63	0,82	113,29	26,86	1,75	0,79	112,38	26,62	0,52	145,74	44,42	36,37
4B	2,05	1,57	0,90	98,18	25,86	1,70	0,86	97,18	25,53	0,53	130,95	44,39	36,36
5в	2,08	1,75	1,07	129,78	27,02	1,95	1,21	130,32	27,06	0,52	160,13	44,43	36,38
6в	2,37	1,74	0,81	141,45	28,20	1,87	0,77	139,36	27,87	0,52	174,81	44,40	36,36
7в	2,73	1,70	0,53	154,18	28,60	1,91	0,47	153,62	28,14	0,52	189,43	44,42	36,37
8в	1,74	2,57	1,10	187,59	44,60	2,68	1,24	186,63	45,22	0,78	218,76	66,65	54,59
9B	0,99	3,00	0,42	136,74	41,05	3,18	0,62	137,04	41,64	1,03	174,81	66,63	36,38
10в	0,56	2,25	0,37	98,38	37,83	2,39	0,42	97,52	37,25	0,75	131,15	66,55	18,20
11в	1,17	3,27	0,25	122,87	67,09	3,57	0,25	121,38	66,08	1,25	160,19	110,82	18,19
12в	1,87	1,45	0,44	112,63	26,17	1,48	0,48	111,43	25,86	0,48	146,05	44,35	18,23
13в	0,51	2,52	0,31	159,61	42,00	2,65	0,30	157,86	42,04	0,76	189,55	66,55	18,20
14в	1,13	2,49	0,31	144,39	41,22	2,65	0,28	142,77	41,25	0,76	175,07	66,57	18,21
15в	1,73	0,88	0,57	115,25	13,09	0,95	0,57	114,05	12,92	0,26	146,09	22,24	18,22
16в	3,20	0,89	0,52	236,87	15,98	1,01	0,38	235,61	15,57	0,26	262,87	22,23	36,41
17в	3,33	0,92	0,77	204,62	15,26	0,92	0,79	201,09	15,44	0,26	233,60	22,23	36,41
18в	2,35	1,83	0,50	257,87	32,63	2,01	0,44	255,58	32,18	0,52	277,10	44,44	36,37
19в	3,16	1,53	0,89	238,35	30,98	1,68	0,91	237,01	30,67	0,48	262,75	44,41	36,42
20в	2,27	2,61	0,68	280,30	48,29	2,80	0,70	278,27	47,56	0,75	291,72	66,60	36,37
21в	2,30	1,95	0,68	261,22	32,08	2,07	0,69	260,16	31,95	0,52	277,20	44,42	36,37
22в	1,74	1,58	0,88	98,92	25,97	1,70	0,85	97,87	25,66	0,52	131,11	44,42	36,37

Таблица 8 – Экспериментально определенные константы липофильности и квантово-химические параметры N-

алкилзамещенных производных антраниловой кислоты рассчитанные методами PM3, AM1 и HF

Для установления корреляционной зависимости между константой липофильности и квантово-химическими параметрами был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в ходе которого были отобраны параметры с наибольшим коэффициентом корреляции (таблица 8) полученные: полуэмпирическими методами РМЗ и АМ1: $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\phi)$, $\Sigma O(\phi)$ [7, 52]; и неэмпирическим методом Хартри-Фока (HF): $\Sigma O(E)$, $\Sigma C(\phi)$, $\Sigma O(\phi)$, $\Sigma N(\phi)$ [16, 42, 60, 62].

Отбор переменных для уравнения регрессии проводили методом пошагового включения параметров, удовлетворяющих заранее заданным уровням значимости статистических критериев. Помимо автоматической селекции, прибегали к принудительному включению параметров, обнаруживающих корреляционные связи с зависимой переменной $logP_{3ксп.}$. Всего было сгенерировано 57 уравнений регрессии, из которых были отобраны по 2 уравнения для методов PM3 и AM1, и одно уравнение для метода HF (таблица 9) [38]. Значимость отобранных уравнений была доказана с помощью критерия Фишера (F) и вычисленного значения р, при α =0,05.

Таблица 9 – Уравнения регрессии для прогнозирования константы липофильности (log P) N–алкилзамещенных производных антраниловой кислоты

N⁰	Уравнение регрессии	R	F	S	р	Ν
1	2	3	4	5	6	7
Me	год РМ3:					
1	$\log P^{1}_{paccy} = 1,592 - 0,683 \times \Sigma O(E) +$	0,879	20,43	0,417	0,000006	22
	+ 0,701 × $\Sigma N(E)$ + 0,0071 × $\Sigma C(\varphi)$					
2	$\log P^2_{paccy} = 1,798 - 1,268 \times \Sigma O(E) +$	0,896	17,31	0,399	0,000008	22
	$+0.67 \times \Sigma N(E) + 0.0063 \times \Sigma C(\phi) +$					
	$+0,033 \times \Sigma O(\phi)$					
Me	год АМ1:					
3	$\log P^{3}_{paccy} = 1,667 - 0,664 \times \Sigma O(E) +$	0,865	17,99	0,437	0,000012	22
	$+0.598 \times \Sigma N(E) + 0.0074 \times \Sigma C(\phi)$					
4	$\log P^4_{paccq} = 1,823 - 1,144 \times \Sigma O(E) +$	0,878	14,35	0,430	0,000026	22
	+ $0,62 \times \Sigma N(E)$ + $0,0067 \times \Sigma C(\phi)$ +					
	$+0,029 \times \Sigma O(\phi)$					
Me	год НГ:					
5	$\log P_{paccy}^{5} = 1,081 - 2,968 \times \Sigma O(E) +$	0,880	12,85	0,448	0,000051	22
	+ 0,0062 × $\Sigma C(\varphi)$ + 0,0141 × $\Sigma O(\varphi)$ +					
	$+$ 0,0232 \times $\Sigma N(\phi)$					

Разработанные уравнения регрессии были использованы для расчёта значений констант липофильности в отношении 13 соединений (**23**в – **35**в (рис. 41)). Расчёты выполняли с помощью полученных пяти уравнений и квантовохимических дескрипторов (таблица 10 приложения 4). Полученные результаты с использованием полуэмпирических методов расчёта: PM3 (logP¹_{рассч} и logP²_{рассч}) и AM1 (logP³_{рассч} и logP⁴_{рассч}) и неэмпирического Хартри-Фока (HF) (logP⁵_{рассч}) приведены в таблице 11.

Рисунок 41



 $R^{1} = NHCH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} =H, R^{3} = COCH_{2}Cl (23B); R^{1} = OH, R^{2} =H, R^{3} = CH_{2}CH=CCICH_{3} (24B); R^{1} = NH_{2}, R^{2} =H, R^{3} = CH_{2}CH=CCICH_{3} (25B); R^{1} = NHC_{6}H_{5}, R^{2} =H, R^{3} = CH_{2}CH=CCICH_{3} (26B); R^{1} = NH 2-CH_{3}C_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CCICH_{3} (27B); R^{1} = NHCH_{2}CH_{2}OH, R^{2} =H, R^{3} = COCONHCH_{2}CH=CH_{2} (28B); R^{1} = NH 3-CH_{3}C_{6}H_{4}, R^{2} =H, R^{3} = CH_{2}CH=CCICH_{3} (27B); R^{1} = NHCH_{2}CH_{2}OH, R^{2} =H, R^{3} = COCONHCH_{2}CH=CH_{2} (28B); R^{1} = NH 3-CH_{3}C_{6}H_{4}, R^{2} =H, R^{3} = CH_{2}CH=CCICH_{3} (29B); R^{1} = NH 4-CH_{3}C_{6}H_{4}, R^{2} =H, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (31B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (31B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (32B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} =H, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (32B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (32B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (32B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (32B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (32B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (32B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CH_{2} (32B); R^{1} = NH 4-CIC_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CCICH_{3} (34B); R^{1} = NH 4-CH_{3}C_{6}H_{4}, R^{2} = COCH_{3}, R^{3} = CH_{2}CH=CCICH_{3} (35B)$

Теоретически рассчитанные величины logP соединений (**23в** – **35в**) подтверждены экспериментальными данными, которые представлены в таблице 12 приложения 4.

Сопоставляя значения logP, представленные в таблице 11, можно отметить достаточно хорошую сходимость экспериментальных и расчётных величин.

Для подтверждения предположения о преимуществе метода, были составлены уравнения линейной корреляции зависимости logP_{эксп.} от logP_{рассч.} для уравнений 1 – 5:

1.
$$\log P_{_{3KCII.}} = 0.942 \times \log P_{_{pacc4.}}^{1} - 0.045$$
; F=38,37; S=0.288; R=0.881.

2.
$$\log P_{_{3KCII.}} = 0,971 \times \log P_{_{pacc4.}}^2 - 0,116$$
; F=30,32; S=0,315; R= 0,856.
3. $\log P_{_{3KCII.}} = 0,921 \times \log P_{_{pacc4.}}^3 - 0,004$; F=31,86; S=0,309; R= 0,862.
4. $\log P_{_{3KCII.}} = 0,947 \times \log P_{_{pacc4.}}^4 - 0,063$; F=22,79; S=0,348; R= 0,821.
5. $\log P_{_{3KCII.}} = 1,046 \times \log P_{_{pacc4.}}^5 - 0,388$; F=27,93; S=0,324; R= 0,847.

Таблица 11 – Экспериментальные и теоретически рассчитанные константы липо-

logP⁵_{pacc4} logP²_{pacc4} logP³_{pacc4} logP⁴_{pacc4} logP¹_{pacc4} Соединение logP_{эксп.} 2 3 4 5 7 1 6 23в 1,88 1,89 1,80 1,78 2,08 1,48 24в 1,71 1,84 1,80 1,92 1,81 1,47 25в 2,32 2,36 2,31 2,32 2,05 2,37 3,16 26в 3.18 3.18 3.17 3.02 2.702.722,64 2,75 2,68 2,84 2.7027в 28в 1.47 1.53 1.50 1.67 1.87 1.14 3,09 3,10 3,05 3,02 3,11 2,82 29в 3,04 3.11 3.10 3.12 3,06 2.71 30в 31в 2,44 2,44 2,36 2,33 2,65 2,36 2,44 2,44 2,37 2.33 2,64 2,84 32в 2,99 2,90 2,93 2,25 33в 2,90 3,00 2,68 2,82 2,80 34в 2,73 2,62 2.76 2,74 2,65 2,86 2,87 2,82 2,62 35в R 0,881 0,856 0,862 0,821 0,847 27,93 F 22,79 38,37 30,27 31,86

фильности N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты

Регрессионное уравнение 1 имеет наибольшее значение коэффициента корреляции равное 0,881 и критерий Фишера 38,37, которые превышают значение R и F полученные для остальных уравнений. С целью проведения сравнительной оценки качества прогнозирования $\log P_{pacc4}$ с помощью уравнений 1 – 5, вычислена средняя квадратичная ошибка прогноза: S₁ = 0,288, S₂ = 0,315, S₃ = 0,309, S₄ = 0,348, S₅ = 0,324. Минимальное значение средней квадратичной ошибки получено для уравнения 1.

Можно считать, что разработанное уравнение 1 вполне удовлетворительно позволяет прогнозировать константы липофильности N- алкилзамещенных про-изводных антраниловой кислоты.

В заключении мы провели сравнительный анализ прогнозирования коэффициента распределения октанол – вода для N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты с использованием регрессионного уравнения 1 (таблица 9) $(\log P_{paccy.}^{1})$ и компьютерных программ: Ligand Scout 3,01 $(\log P_{paccy.}^{6})$, ACD Labs 6,0 $(\log P_{paccy.}^{7})$ и Chem Office 2005 $(\log P_{paccy.}^{8})$. Полученные результаты приведены в таблице 13.

Соединение	logP ¹ _{pacc4}	logP ⁶ _{pacc4}	logP' _{pacc4}	logP ⁸ _{pacc4}	logP _{эксп.}
1	2	3	4	5	6
23в	1,88	1,54	2,60	1,30	1,48
24в	1,71	2,71	4,21	1,81	1,47
25в	2,32	2,10	2,71	1,15	2,37
26в	3,18	4,26	4,86	3,05	2,70
27в	2,72	4,51	3,48	3,19	2,70
28в	1,47	-0.58	0,56	-0,38	1,14
29в	3,09	4,57	5,32	3,54	2,82
30в	3,10	4,57	5,32	3,54	2,71
31в	2,44	4,01	3,18	3,50	2,36
32в	2,44	3,90	2,80	3,23	2,84
33в	2,90	3,95	4,63	3,59	2,25
34в	2,73	4,51	3,48	3,19	2,80
35в	2,74	4,51	3,48	3,19	2,62
R	0,881	0,764	0,565	0,797	
F	38,37	15,46	5,16	19,18	
S	0,288	0,394	0,504	0,369	

Таблица 13 – Сравнительные результаты прогнозирования logP_{рассч.} (**23в** – **35в**)

Из таблицы 13 видно, что наименьшее расхождение прогнозируемых $\log P_{paccq.}$ и экспериментальных результатов показало уравнение 1. Рассчитанное значение средней квадратичной ошибки при прогнозировании с помощью уравнения 1 в 1,5 - 2 раза меньше (S=0,288) в сравнении с использованными программами Ligand Scout 3,01, ACD Labs 6,0 и ChemOffice 2005, для которых $S(\log P_{paccq.}^6) = 0,394, S(\log P_{paccq.}^7) = 0,504$ и $S(\log P_{paccq.}^8) = 0,369$, соответственно.

Таким образом, подтверждается преимущество составленного нами регрессионного уравнения 1, которое будет использовано в дальнейших исследованиях, для изучения связи logP с биологической активностью.

2.1.2. Поиск модели «структура-свойство» в теоретическом расчёте констант ионизации

Константы ионизации являются одними из важнейших физико-химических свойств молекул [88].

В статье [72] приведена оценка количественной связи констант ионизации, найденных экспериментально, с ПВА в ряду амидов N– замещенных антраниловых кислот. В связи с этим возникла необходимость получения теоретически рассчитанных значений констант ионизации, с целью дальнейшего и более углубленного проведения исследований связи «структура – активность».

Экспериментальные значения констант ионизации получены канд. хим. н., старшим преподавателем Кремлевой О. Б. (кафедра общей и органической химии) в Пермской государственной фармацевтической академии [110].

Константы ионизации амидов ($1\Gamma - 24\Gamma$) определены потенциометрическим титрованием в среде этанола с помощью универсального иономера ЭВ–70 по методу потенциалов полунейтрализации. Концентрация титруемых соединений 0,005 М, концентрация титрантов – КОН и HClO₄ – 0,05 М. Полученные результаты и их метрологические характеристики (S – стандартное отклонение среднего результата, $\pm \Delta$ рКа_{эксп.} (рКв_{эксп.}) средний и $\bar{\mathcal{E}}$ – значение относительной погрешности среднего результата при уровне значимости (α =0,05), %) для 34 соединений (I – XXXIV), приведены в таблицах 14 и 18.

Целью работы является исследование зависимости экспериментально определенных значений констант ионизации от квантово-химических параметров структурных фрагментов N– замещенных моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот, их амидов и гидразидов (24 соединения (**1**г – **24**г (рис. 42))) [19].



X= H, Y=H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= COCH₂Cl (1r); X= H, Y=H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R^2 = H, R^3 = CO адамантил (**2**г); X= H, Y=H, R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = H (3 Γ); X= Br, Y=H, R¹= NH₂, R²= H, R³= H (4 Γ); X= I, Y=H, R¹= NHNH₂, R²= H, R³= СОС₆Н₅ (**5**г); Х= I, Y=H, R¹= NHCH₃, R²= H, R³= СО 2-фурил (**6**г); Х= I, Y=H, R¹= N(CH₃)₂, R²= H, R³= CO 2-фурил (7г); X= I, Y=H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= СО 2-фурил (8г); Х= Н, Ү=Н, R¹= NH₂, R²= CH₂CH=C(Cl)CH₃, R³= СО 2-фурил (9 Γ); X= H, Y=H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= COCH₃ (10 Γ); X= H, Y=H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R^2 = H, R^3 = COCH₂CH₃ (11r); X= H, Y=H, R^1 = NHCH₂CH=CH₂, $R^{2} = H, R^{3} = COCOOH (12r); X = Br, Y = H, R^{1} = NH_{2}, R^{2} = H, R^{3} = CO 2 - OCH_{3}C_{6}H_{4}$ (13 Γ); X= Br, Y=H, R¹= NH₂, R²= H, R³= CO 3-NO₂C₆H₄ (14 Γ); X= Br, Y= Br, R¹= NHNH₂, $R^2 = H$, $R^3 = COCH_3$ (15r); X = Br, Y = Br, $R^1 = NHCH_2C_6H_5$, $R^2 = H$, $R^3 = R^3 = R^3$ COCH₃ (16 Γ); X= Br, Y= Br, R¹= NHCH₃, R²= H, R³= COCH₃ (17 Γ); X= Br, Y= H, R^{1} = NHNHCOCH₂CH₂CH₃, R^{2} = H, R^{3} = CO 2-фурил (18г); X= Br, Y= H, R^{1} = NHNH₂, $R^2 = H$, $R^3 = COC_6H_5$ (19r); X = Br, Y = H, $R^1 = NHCH_3$, $R^2 = H$, $R^3 =$ $COCH_2C_6H_5$ (20 Γ); X= Br, Y= H, R¹= NHNH₂, R²= H, R³= COCH₂C₆H₅ (21 Γ); X= Br, Y= H, R^1 = NHCH₂CH₂OH, R^2 = H, R^3 = CO адамантил (**22**г); X= Br, Y= H, R^1 = NHC₆H₁₁(циклогексил), R^2 = H, R^3 = CO адамантил (**23**г); X= I, Y= H, R^1 = NHCH₃, $R^2 = H, R^3 = CO$ адамантил (24г)

При ионизации происходит протонирование по отрицательно заряженному атому азота и поэтому в качестве дескриптора можно использовать заряд на атоме азота, корреляционная связь которого с ионизацией описана в публикации [110]. Выбор дескрипторов обусловлен зависимостью ионизации от протоноакцепторных и электростатических свойств. Мы расширили количество параметров, используя в качестве характеристик этих свойств, напряженность электрического поля внутри молекулы и потенциал. При изучении взаимосвязи структура – ионизация использовали суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\phi)$ и абсолютной величины заряда $\Sigma(|q|)$ на атомах кислорода, азота и углерода. Расчёт суммарных значений проводили с использованием результатов квантово-химических расчётов, с помощью модуля «Структурный дескриптор» программы AK_QSAR. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке влияния отдельных элементов структуры на ионизацию. Квантово-химические параметры рассчитаны полуэмпирическими методами РМЗ и AM1 с полной оптимизацией геометрии молекул, с использованием программы Gaussian 03 [14].

Для составления корреляционных уравнений связывающих константы ионизации и квантово–химические дескрипторы, были экспериментально определены значения констант кислотности (рКа_{эксп.}) и основности (рКв_{эксп.}) потенциометрическим титрованием в среде этанола [1]. Полученные результаты для 24 соединений (I – XXIV), приведены в таблице 14.

С использованием программы Statistica 6, рассчитаны коэффициенты линейной корреляции Пирсона, отражающие зависимость экспериментальных значений рКа_{эксп.} и рКв_{эксп.} от квантово – химических дескрипторов $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\phi)$, $\Sigma O(\phi)$, $\Sigma N(\phi)$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma O(|q|)$ и $\Sigma N(|q|)$. Для дальнейшего изучения связи констант ионизации с квантово–химическими дескрипторами были выбраны суммарные параметры, дающие наибольшие коэффициенты корреляции: $\Sigma C(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\phi)$, $\Sigma N(\phi)$ и $\Sigma C(|q|)$.

Таблица 14 – Результаты экспериментального определения констант ионизации

Соеди-	рКа _{эксп.}	S	$\pm \Delta$ рКа-	$\bar{\mathcal{E}}$	рКв _{эксп.}	S	$\pm\Delta$	$\bar{\mathcal{E}}$
нение	средний		эксп.		средний		рКв _{эксп.}	
			средний				средний	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1г	7,95	0,0463	0,20	1,45	12,29	0,1305	0,56	2,64
2г	7,45	0,0578	0,25	1,93	12,39	0,1126	0,48	2,26
3г	5,72	0,0529	0,23	2,30	12,62	0,0723	0,31	1,42

 $(1\Gamma - 24\Gamma)$

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4Γ	7,85	0,0751	0,32	2,38	11,59	0,0788	0,34	1,69
5г	7,70	0,0841	0,36	2,71	12,04	0,1312	0,56	2,71
6г	8,55	0,1258	0,54	3,66	12,89	0,0809	0,35	1,56
7г	8,20	0,0764	0,33	2,31	13,64	0,1157	0,50	2,11
8г	7,25	0,1386	0,60	4,75	12,54	0,1345	0,58	2,67
9г	7,88	0,1532	0,66	4,83	13,14	0,1587	0,68	3,00
10г	7,90	0,1222	0,53	3,84	11,79	0,0899	0,39	1,89
11г	8,10	0,0961	0,41	2,95	12,29	0,0968	0,42	1,96
12г	7,80	0,1258	0,54	4,01	12,14	0,1040	0,45	2,13
13г	7,70	0,1102	0,47	3,55	11,59	0,1563	0,67	3,35
14г	7,87	0,0906	0,39	2,86	12,29	0,1115	0,48	2,25
15г	7,82	0,1137	0,49	3,61	12,84	0,0698	0,30	1,35
16г	7,62	0,1071	0,46	3,49	11,74	0,1014	0,44	2,15
17г	6,65	0,0524	0,23	1,96	12,79	0,0913	0,39	1,77
18г	8,15	0,0982	0,42	2,99	13,44	0,1498	0,64	2,77
19г	6,65	0,1073	0,46	4,01	11,84	0,0669	0,29	1,40
20г	6,45	0,0546	0,23	2,10	12,84	0,1323	0,57	2,56
21г	5,86	0,0917	0,39	3,89	12,69	0,1551	0,67	3,03
22г	5,63	0,0584	0,25	2,58	13,99	0,1048	0,45	1,86
23г	7,04	0,0612	0,26	2,16	14,00	0,1518	0,65	2,69
24Γ	5,87	0,0933	0,40	3,95	13,84	0,1447	0,62	2,60

Проведен множественный линейный регрессионный анализ связи рКа_{эксп.} и рКв_{эксп.} с квантово – химическими параметрами, в ходе которого было использовано 5 переменных: $\Sigma C(E)$, $\Sigma N(E)$, $\Sigma C(\phi)$, $\Sigma N(\phi)$ и $\Sigma C(|q|)$ (таблица 15) [4, 6]. Отбор переменных для уравнения регрессии проводили методом пошагового включения параметров, удовлетворяющих заранее заданным уровням значимости статистических критериев.

Таблица 15 – Квантово-химические параметры рассчитанные методами РМЗ и

AM1 $(1\Gamma - 24\Gamma)$

Соеди-	PM3 AM1									
нение	$\Sigma C(E)$	ΣΝ	$\Sigma C(\phi)$	ΣΝ	ΣC	ΣC	ΣΝ	ΣC	ΣΝ	ΣC
		(E)		(φ)	(q)	(E)	(E)	(φ)	(φ)	(q)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1г	5,80	0,63	139,50	26,72	1,50	5,64	0,57	138,67	27,30	1,96
2Γ	14,00	1,06	314,97	31,95	2,41	14,92	1,36	321,45	32,76	3,08
3г	3,57	0,55	72,10	10,92	1,01	3,37	0,56	71,35	11,07	1,22
4Γ	3,61	1,09	73,35	21,87	0,88	3,48	1,10	72,61	22,16	1,24
5г	7,50	1,23	172,62	39,04	1,65	7,31	1,13	171,11	40,06	2,22
6г	6,33	0,62	152,18	26,68	1,69	6,27	0,57	151,36	27,40	2,15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
7Γ	7,25	0,57	170,18	28,27	1,77	6,86	0,57	167,99	28,31	2,28
8г	7,27	0,57	181,03	28,04	1,97	7,24	0,46	180,30	28,79	2,49
9г	9,13	0,83	207,71	29,22	1,99	8,64	0,81	205,15	29,64	2,29
10г	6,55	1,02	144,76	27,04	1,56	5,68	0,86	140,94	27,09	2,11
11г	7,37	1,05	162,38	28,06	1,65	6,23	0,78	156,79	27,99	2,26
12г	6,16	1,02	143,86	26,83	1,81	5,84	1,01	141,76	26,98	2,10
13г	9,56	1,15	205,64	27,81	1,89	9,10	1,17	203,15	27,58	2,49
14г	8,50	1,63	178,78	39,07	1,77	7,96	1,65	176,47	39,09	2,04
15г	4,69	1,29	100,62	36,14	1,16	4,59	1,51	99,69	36,38	1,64
16г	8,98	0,90	204,07	28,66	1,78	8,81	1,01	202,72	28,92	2,40
17г	5,18	0,85	112,98	25,25	1,24	5,10	0,92	111,84	25,54	1,74
18г	9,14	1,11	207,64	44,26	2,15	8,96	1,59	208,10	44,92	2,72
19г	8,40	1,02	177,43	27,04	1,64	8,48	1,14	177,50	27,99	1,98
20г	10,44	1,28	213,61	28,82	1,79	9,59	1,17	208,30	28,97	2,37
21г	9,04	0,91	193,32	28,81	1,61	8,36	0,89	190,70	28,50	2,26
22г	13,58	0,65	297,76	32,63	1,99	14,51	1,13	303,30	32,98	2,68
23г	16,42	0,62	378,55	35,31	2,45	17,36	1,16	384,87	36,07	3,40
24г	14,00	1,25	284,79	31,18	2,03	14,09	1,27	284,44	31,86	2,74

Всего было составлено свыше 50 уравнений регрессии, из которых для сравнительной оценки влияния использованных методов расчёта структуры (PM3 и AM1) на зависимость «структура – ионизация», были выбраны уравнения с одинаковыми квантово–химическими дескрипторами (таблица 16) [36, 41]. Значимость отобранных уравнений была доказана с помощью критерия Фишера (F) и вычисленного значения р, при α=0,05.

Таблица 16 – Уравнения регрессии связи рКа и рКв с квантово-химическими па-

	-	-					
N⁰	Корреляционное уравнение	N	R	S	F	р	Q^{2}_{LOO}
1	2	3	4	5	6	7	8
Me	тод РМ3:						
1	$pKa^{1}_{pacc4.} = 5,934 - 1,763 \times \Sigma C (E) +$	24	0,817	0,539	13,38	0,00005	0,52
	+ 2,084 × ΣN(E) + 0,076 × Σ C (ϕ)						
2	$pKa^{2}_{pacc4.} = 5,411 - 1,512 \times \Sigma C (E) +$	24	0,828	0,537	10,37	0,00013	0,49
	$+1,836 \times \Sigma N(E) + 0,060 \times \Sigma C (\phi) +$						
	$+$ 0,889 $ imes$ Σ C (q)						
3	$pKB^{3}_{pacc4} = 12,443 + 1,339 \times \Sigma C (E) -$	24	0,844	0,436	11,78	0,00006	0,55
	$-3,365 \times \Sigma N(E) - 0,059 \times \Sigma C (\phi) +$						
	$+0,112 \times \Sigma N(\phi)$						
4	$pKB^{4}_{pacc4} = 12,764 + 0,173 \times \Sigma C (E) - $	24	0,732	0,554	5,50	0,00407	0,25
	$-1,665 \times \Sigma N(E) + 0,063 \times \Sigma N(\phi) -$						
	$-1,086 \times \Sigma C (q)$						

раметрами

Me	тод АМ1:						
1	2	3	4	5	6	7	8
5	$pKa_{pacc4.}^{5} = 6,070 - 1,434 \times \Sigma C (E) +$	24	0,783	0,580	10,61	0,00022	0,46
	+ 1,210 × Σ N(E) + 0,063 × Σ C (φ)						
6	$pKa_{pacc4.}^{6} = 5,794 - 1,330 \times \Sigma C (E) +$	24	0,784	0,594	7,61	0,00077	0,42
	$+1,168 \times \Sigma N(E) + 0,056 \times \Sigma C (\phi) +$						
	$+$ 0,343 $ imes$ Σ C (q)						
7	$pKB_{pacc4}^{7} = 11,735 + 0,852 \times \Sigma C (E) - 0.000 + 0.00000 + 0.00000 + 0.0000000 + 0.00000 + 0.000$	24	0,686	0,592	4,23	0,01284	0,08
	$-1,900 \times \Sigma N(E) - 0,036 \times \Sigma C (\phi) +$						
	$0,085 imes \Sigma N (\phi)$						
8	$pKB^{8}_{pacc4} = 12,664 + 0,258 \times \Sigma C (E) - 0.000 + 0.00000 + 0.00000 + 0.000000 + 0.00000 + 0.0000$	24	0,665	0,607	3,78	0,02001	0,04
	$-1,501 \times \Sigma N(E) + 0,076 \times \Sigma N(\phi) -$						
	$1,306 \times \Sigma C(q)$						

Проведена оценка полученных уравнений методом перекрестного контроля с выбором по одному (Leave-one-out Cross-validation, LOO) с использованием программы Statographics. Определен коэффициент детерминации предсказаний Q^2_{LOO} , значения которого наибольшие для уравнений 1 ($Q^2_{LOO} = 0,52$) и 3 ($Q^2_{LOO} = 0,55$) (таблица 16). Выполнена дополнительная проверка уравнений 1 и 3, во-первых, разбивкой выборки на 6 частей (по 4 наблюдения), в результате получены значения Q^2 равные 0,52 и 0,58, во-вторых, после перемешивания исходных данных были рассчитаны R=0,289; $Q^2_{LOO} = 0$ и 0,448; 0, для уравнений 1 и 3, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии случайной корреляции, что подтверждает значимость уравнений 1 и 3, воснове результатов квантово-химических расчётов методом PM3, в сравнении с AM1 [190].

Регрессионные уравнения 1 и 3 были использованы для расчёта значений констант ионизации десяти новых соединений из ряда N-замещенных моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот, их амидов и гидразидов (**25г** – **34г** (рис. 43)), квантово-химические параметры используемые при прогнозировании рассчитанные методом PM3, приведены в таблице 17 приложения 4.



X= H, Y=H, R¹= OH, R²= CH₂CH=CClCH₃, R³=H (**25**г); X= H, Y=H, R¹= NH₂, R²= CH₂CH=CClCH₃, R³= COCH(C₆H₅)₂ (**26**г); X= I, Y=H, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= COC₆H₅ (**27**г); X= Br, Y=H, R¹= NH₂, R²= H, R³= CO 4-ClC₆H₄ (**28**г); X= Br, Y=Br, R¹= NHCH₂CH=CH₂, R²= H, R³= COCH₃ (**29**г); X= Br, Y=Br, R¹= NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, R²= H, R³= COCH₃ (**30**г); X= Br, Y=H, R¹= NHNH₂, R²= H, R³= CO 2-фурил (**31**г); X= Br, Y=H, R¹= NHC₂H₅, R²= H, R³= CO адамантил (**32**г); X= Br, Y=H, R¹= NHCH₂CH₂CH, R²= H, R³= CO адамантил (**33**г); X= I, Y=H, R¹= NHCH₂CH₂CH₂CH, R²= H, R³= CO адамантил (**34**г)

Теоретически рассчитанные величины рКа и рКв соединений (**25**г – **34**г) (таблица 19) подтверждены экспериментальными данными, приведенными в таблице 18 приложения 4.

В заключении мы провели сравнительный анализ прогнозирования констант ионизации с использованием регрессионных уравнений 1 и 3 (рКа¹_{рассч.}, рКв³_{рассч.}) и компьютерных программ ACD Labs 6,0 (рКа (ACD), рКв (ACD)) и ChemAxon (рКа (ChemA), рКв (ChemA)). Полученные результаты приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Сравнительные результаты прогнозирования констант ионизации

N⁰	рКа ¹ _{рассч.}	рКа	рКа	рКа _{эксп.}	рКв ³ _{рассч.}	рКв	рКв	рКв _{эксп.}
	_	(ACD).	(ChemA)		_	(ACD)	(ChemA)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
25г	7,01	3,71	4,72	8,05	12,40	14,83	13,82	13,19
26г	7,71	10,21	5,35	8,45	12,38	15,62	13,95	11,54
27Γ	6,69	5,86	6,34	7,30	12,75	14,21	14,44	12,94
28г	6,35	6,61	6,48	5,61	12,83	15,48	13,93	12,99
29г	7,13	5,27	7,97	6,85	12,75	14,02	14,05	11,79
30г	7,24	5,34	7,82	6,70	12,13	14,40	14,04	12,84
31г	7,68	7,88	5,09	7,10	12,40	11,99	13,72	13,04
32г	6,24	7,91	7,30	6,47	14,05	15,01	14,34	15,09
33г	6,69	7,95	7,47	7,18	13,15	14,86	14,31	12,59
34г	6,26	6,41	7,37	5,38	13,90	14,52	14,30	14,04

 $(25\Gamma - 34\Gamma)$

Из таблицы 19 видно, что наименьшее расхождение прогнозируемых и экспериментальных данных показали уравнения 1 и 3.

Для подтверждения предположения о преимуществе предложенного метода расчёта, были составлены линейные уравнения взаимосвязи экспериментальных значений констант ионизации и рассчитанных:

1.
$$pKa_{3KCII.} = 1,226 \times pKa_{pacc4.}^{1} - 1,550; S = 0,66; R = 0,700.$$

2. $pKB_{3KCII.} = 1,137 \times pKB_{pacc4.}^{3} - 1,645; S = 0,68; R = 0,724.$
3. $pKa_{3KCII.} = 0,086 \times pKa (ACD) + 6,327; S = 1,84; R = 0,167.$
4. $pKB_{3KCII.} = -0,013 \times pKB (ACD) + 13,205; S = 2,03; R = 0,014.$
5. $pKa_{3KCII.} = 0,465 \times pKa (ChemA) + 9,74; S = 1,83; R = 0,577.$
6. $pKB_{3KCII.} = 1,539 \times pKB (ChemA) - 8,684; S = 1,41; R = 0,370.$

Линейные зависимости 1 и 2, составленные по результатам расчёта с использованием уравнений 1 и 3, показали значения коэффициентов корреляции (R) равные 0,700 и 0,724, соответственно, которые в 2 – 4 раза превышают R рассчитанные в результате использования программ ACD Labs 6,0 и ChemAxon. Также они имеют в 3 раза меньшую величину средней квадратичной ошибки (S), что подтверждает преимущество использования регрессионных уравнений 1 и 3 для прогнозирования констант ионизации производных антраниловой кислоты в сравнении с компьютерными программами ACD Labs 6,0 и ChemAxon.

2.1.3. Программа AK_QSAR (logP, pKa, pKв)

Результаты проведенных исследований «структура-свойство» по прогнозированию физико-химических дескрипторов послужили основой для создания программы AK_QSAR (logP, pKa, pKв) на которую в ОФЭРНиО (объединенный фонд электронных ресурсов «наука и образование») получено свидетельство о регистрации электронного ресурса №24143 [21] (приложение 2). Программа содержит отдельный модуль «Физико-химические свойства», который позволяет проводить направленное конструирование БАВ с заданными физико-химическими свойствами: logP, pKa и pKв.

Программа разработана для ряда производных антраниловой кислоты, хиназолин-4-она, бензоксазин-4(3H)-она, тетрагидрохиназолин-4(3H)-она, салициловой и никотиновой кислот. Может применяться для выполнения научно- исследовательской работы, а так же в учебном процессе с экспериментальным подтверждением. Программа реализована в Windows 7 с использованием Microsoft Excel 2007 и VBA (Visual Basic for Applications (Visual Basic для приложений)).

Результаты работы компьютерной программы позволяют использовать рассчитанные физико-химические константы в проведении исследований «структура- активность».

2.2. Скоринговые функции в исследовании взаимодействии с биологическими мишенями

Современные методы компьютерного моделирования, основанные на знании структуры клеточных белков и мембранных рецепторов, позволяют проводить целенаправленные исследования «структура-активность» в области поиска новых ЛС с использованием биологических мишеней (ферментов). Одним из перспективных подходов в этом направлении является использование молекулярного докинга. Метод молекулярного докинга применяется при проведении исследований связанных с изучением информации о взаимодействии прототипа лекарственного средства с ферментом. Проведение этих исследований позволяет рационализировать процесс дизайна биологически активных соединений с использованием библиотек химических соединений.

Одной из задач молекулярного докинга является поиск наиболее достоверной ориентации и конформации лиганда в центре связывания белка мишени, а так же прогнозирование пространственной ориентации комплекса лиганд-рецептор и свободной энергии его образования исходя из данных о пространственной структуре рецептора, известной с разрешением в несколько ангстрем (например, полученной с помощью рентгеноструктурного анализа). Достоинства этого метода очевидны:

- установление ключевых аминокислотных остатков в активном центре белка, позволяющее изучать структурно-динамические основы ферментативных реакций на атомном уровне;
- рациональный дизайн лигандов и/или рецепторов с заранее заданными селективностью, кинетическими свойствами и т.д.

При проведении исследований методом молекулярного докинга мы использовали программу AutoDock 4. Моделирование докинга в этой программе связано с использованием механизма симуляции. В этом механизме, белок и лиганд разделены между собой расстоянием, в процессе докинга лиганд находит своё место в активном центре белка после определенного количества «шагов», происходит преобразование твёрдого тела: перемещение и вращение, а так же внутренние изменения в структуре лиганда – изменение угла поворота. Каждый из этих «шагов» в пространстве происходит с изменением энергии системы – скоринговой функции, и поэтому её значение вычисляется после каждого движения. Преимущество этого метода заключается в возможности исследовать гибкость лиганда в ходе моделирования.

Основная задача молекулярного докинга заключается в моделировании взаимного расположения малой исследуемой молекулы и белка мишени, с помощью специальной скоринговой функции, приближенно описывающей энергию взаимодействия малой молекулы с белком-мишенью. В результате проведенного докинга, с использованием программы AutoDock 4, рассчитывают скоринговые функции (от английского Score), характеризующие взаимодействие лиганда с рецептором: энергия связывания (Binding energy (Be)), межмолекулярная энергия (Intermolecular energy (Ime)) и константа ингибирования (Ki). Анализируемые производные антраниловой кислоты с белком-мишенью (ферментом), образуют водородные связи по атомам кислорода карбонильных групп (C=<u>O</u>) в амидном (C<u>O</u>NH) или NH–ацильном фрагментах (NHC<u>O</u>) молекул исследуемых веществ или по атому кислорода ионизированного остатка карбоксильной группы (CO<u>O</u>[–]).

При проведении молекулярного докинга использовали следующее распределение по рядам производных антраниловой кислоты:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты;

- 2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот;
- 3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот;
- 4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот.

Предложенный вариант распределения основан на анализе ранее проводимых исследований «структура -активность» [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75], и позволяет получить статистически значимые модели БА.

Исследования «структура-активность», связанные с взаимодействием с молекулярными мишенями в поиске биологически активных соединений являются одними из перспективных направлений фармацевтической химии. К биологическим мишеням можно отнести молекулы ферментов, принимающие активное участие в развитии анализируемого вида биологической активности. Анализируемыми биологическими активностями в нашей работе являются: противовоспалительная, анальгетическая и противомикробная.

2.2.1. Молекулярный докинг по ферментам циклооксигеназа 1 и 2, веществ с противовоспалительной и анальгетической активностями

В изучении соединений с противовоспалительной активностью объёктом исследования является воспаление. Одним из путей развития воспалительной реакции является циклооксигеназный путь. Воспалительный процесс тесно связан с болевой реакцией организма, исследования связанные с воспалением, можно использовать и для изучения анальгетической активности.

Из числа производных антраниловой кислоты в медицинской практике применяется мефенаминовая кислота [98], которая содержит элементы структур-

ного сходства с салициловой кислотой и её производными, применяемыми в качестве противовоспалительных средств. Аспирин относится к производным салициловой кислоты и является наиболее широко используемым в клинической практике ЛС. Показаниями для их назначения являются воспалительные процессы различной природы и локализации, боль, лихорадка, а также склонность к развитию тромбозов (аспирин).

Ключевой механизм действия аспирина — это необратимое ацетилирование серина в положении 530 в ЦОГ 1 и 2. Аспирин примерно в 170 раз сильнее ингибирует ЦОГ-1, чем ЦОГ-2 [190, 235] (рис. 44). Поэтому аспирин вызывает полную инактивацию ЦОГ-1, а ЦОГ-2 сохраняет способность превращать арахидоновую кислоту не в PGH2, а в 15-R- гидроксиэйкозатетраеновую кислоту. В результате наблюдается снижение продукции простагландинов [87].



Ацетилсалициловая кислота (ЦОГ1)

Рисунок 44 – Ингибирование активного центра ЦОГ 1 и 2 ацетилсалициловой кислотой (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

В связи со сходством в структуре производных антраниловой кислоты и салициловой мы предложили гипотезу идентичности механизма их противовоспалительного действия. Ведущий механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), - это подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ) [190]. Изоферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 играют различную (хотя и в ряде аспектов сходную) роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, в которых участвуют ПГ.

Доказано, что НПВП угнетают активность обеих изоформ ЦОГ, но их противовоспалительная активность связана с угнетением именно ЦОГ-2.

После изучения трехмерной структуры ЦОГ-1 и ЦОГ-2 оказалось, что изоформы отличаются друг от друга главным образом структурой зоны связывания с субстратом - арахидоновой кислотой. Активная зона ЦОГ-2 более крупная, чем у ЦОГ-1, и имеет вторичный внутренний карман, что играет важную роль, так как, снабдив фармакологический агент «хвостом», комплементарным этому карману, можно получить препарат, размеры которого слишком большие для активной зоны ЦОГ-1, но форма соответствует активной зоне ЦОГ-2 (рис. 45).



Рисунок 45 – Каталитические участки ЦОГ 1 и 2

Расшифровка пространственной структуры ЦОГ-1 и ЦОГ-2 позволила понять механизмы действия НПВП и нового класса НПВП – так называемых ингибиторов ЦОГ-2. Активный центр обоих ферментов локализован в области длинного гидрофобного канала, образующегося в центральной части ассоциированной с мембраной α -спирали. Это позволяет арахидоновой кислоте взаимодействовать с ЦОГ в пределах клеточной мембраны. Связывающий участок содержит молекулу тирозина (TYR385), которая окисляется на первом этапе ЦОГ – реакции, включающей образование промежуточных форм PG (PGG2). Аспирин (в отличие от других НПВП) обладает способностью необратимо связываться с серином (SER) в положении 530, расположенном в активном центре ЦОГ-1 и ЦОГ-2, и блокировать ферментную активность обоих изоферментов.

При этом основным участком связывания обоих изоферментов с НПВП является аминокислота аргинин (ARG120). В то же время связывающий участок ЦОГ-2 несколько больше, чем у ЦОГ-1, более гибок, имеет дополнительную боковую "полость". Существование этой полости объясняется тем, что вместо крупной молекулы изолейцина в положении 523 в ЦОГ-1 в ЦОГ-2 содержится валин. Кроме того, в верхней части связывающего участка боковой "полости" ЦОГ-2 содержится СН₃ - группа. Это, как полагают, позволяет некоторым НПВП, в первую очередь ингибиторам ЦОГ-2, глубже проникать в боковую "полость", что определяет их селективность именно к ЦОГ-2.

С целью дальнейшего изучения зависимости «структура-активность» провели исследование взаимодействия производных антраниловой кислоты с ферментами ЦОГ 1 и 2, методом молекулярного докинга программой AutoDock 4 с использованием скоринговых функций.

Структуры всех лигандов были построены и оптимизированы методом молекулярной механики (метод MM2), и затем были конвертированы в 3D-формат (.pdb) с помощью программы ChemBio3D Ultra 12,0. Моделирование лиганд – рецепторных взаимодействий осуществляли программой AutoDock 4.0 в составе программного комплекса MGL Tools 1.5.6, с использованием Ламарковского генетического алгоритма, который позволяет воспроизводить строение комплексов более точно [209]. При проведении молекулярного докинга использовали трёхмерные модели молекул ЦОГ 1 и 2, информация о которых получена из базы данных RCSB Protein Data Bank, ЦОГ-1: PDB ID code: 3N8X [162] и ЦОГ-2: PDB ID code: 1PXX [137]. Изначально, все молекулы воды были удалены из структуры белка. Файлы рецептора и лигандов были конвертированы в формат PDBQT– файла, с добавлением недостающих атомов водорода и частичных атомных зарядов по методу Гастейгера.

В процедуре докинга по ЦОГ-1 и 2, при построении Grid–карт за центр были взяты координаты лиганда: ЦОГ-1 (x= -19,44, y= -54,38, z= 6,07), ЦОГ-2 (x= 26,25, у= 25,04, z= 14,66) с координатами точек ($60 \times 60 \times 60$) вокруг каждого моделируемого участка. В результате получено 240 Grid–карт по параметрам для исследуемых 120 соединений (по ферментам ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Оценку качества позиционирования характеризовали величиной RMSD, представляющей собой среднеквадратичное отклонение положения лиганда после докинга от его начального положения в белке. Анализ результатов молекулярного докинга проводили относительно структурного аналога мефенамовой кислоты, обладающей ПВА и АА. Значимыми считали гидрофобные взаимодействия и образование межмолекулярных водородных связей с аминокислотами активного участка ферментов ЦОГ 1 и 2 [5, 30, 32].

В качестве активного сайта был принят участок макромолекулы фермента, содержащий аминокислоты в ЦОГ-1 (SER530, TYR385, ARG120, TYR355, ALA527, MET113, LEU531, VAL116, VAL349, ILE523, PHE518, LEU352, PHE381, TRP387, LEU359, ALA527, ILE517, LEU384) [162] и ЦОГ-2 (VAL349, ALA527, TYR355, VAL523, LEU352, TRP387, PHE518, LEU384, TYR385, ARG120, SER530) [137].

В результате молекулярного докинга по ЦОГ-1 и 2, получены скоринговые функции: энергия связывания (Binding energy (Be_{IOF1} и Be_{IOF2})), межмолекулярная энергия (Intermolecular energy (Ime_{IOF1} и Ime_{IOF2})) и константа ингибирования (inhibition constant (Ki_{IOF1} и Ki_{IOF2})), характеризующие взаимодействие лиганда с рецептором.

Для проведения молекулярного докинга производных антраниловой кислоты, использована выборка, состоящая из четырех рядов (120 соединений):

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (1д – 33д);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (34д – 62д);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (63д – 95д);

4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (96д – 120д).

Выполнен молекулярный докинг по ЦОГ-1 и 2, 33 соединений (1д – 33д (рис. 46) из 1 ряда – N- замещенные антраниловые кислоты.



 $X = H, Y = H, R^{1} = CH_{2}CH = CH_{2}, R^{2} = H (1\pi); X = H, Y = H, R^{1} = H, R^{2} = H$ СОСОNHCH₂CH=CH₂ (**2**д); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ 2-фурил (**3**д); X = H, Y = H, R^1 = CH₂C₆H₅, R^2 = H (4**μ**); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 2-OCH₃C₆H₄ (5**μ**); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = COCH₂C₆H₅ (6д); X = Br, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO адамантил (7д); X = Br, Y = Br, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ адамантил (8д); X = H, Y = H, $R^1 = H$, R^2 = COCH₃ (9д); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = COCH₃ (10д); X = H, Y = H, R^1 = CH₂CH=CClCH₃, R^2 = CO 2-фурил (11д); X = H, Y = H, R^1 = CH₂CH=CClCH₃, $R^2 = COC_6H_5$ (12д); X = Br, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = COC_6H_5$ (13д); X = Br, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 3-NO₂C₆H₄ (14 π); X = Br, Y = H, R^1 = H, R^2 = $COCH_2C_6H_5$ (15д); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-фурил (16д); X = I, Y = H, R¹ = H, $R^2 = COCH = CHCOOH$ (17д); X = I, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO n - C_3 H_6 Cl$ (18д); X = I, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 4-ClC₆H₄ (19 μ); X = I, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 4-CH₃C₆H₄ (**20** $_{\text{H}}$); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = COCH(C₆H₅)₂ (**21** $_{\text{H}}$); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-фурил (22д); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ 4-NO₂C₆H₄ (23д); X = H, Y = H, $R^1 =$ H, $R^2 = COCH_2Cl$ (24 μ); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH = CClCH_3$, $R^2 = COCH_2C_6H_5$ (25 μ); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CC1CH₃, R² = CO 4-NO₂C₆H₄ (26 μ); X = Br, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO 4$ -BrC₆H₄ (**27**д); X = I, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = COC_6H_5$ (**28**д); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 2,4-Cl₂C₆H₃ (**29**_μ); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = COCOOC₂H₅ (**30**д); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ адамантил (**31**д); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 =$ CO 3-CH₃C₆H₃ (**32** μ); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = H (**33** μ)

Результаты молекулярного докинга приведены в таблице 20, в приложении 4. Максимальные значения энергии связывания (Ве) и межмолекулярной энергии (Іте) по ЦОГ-1, с активным участком фермента, получены для соединений 14д (Ве=-7,83, Іте=-9,32) и 15д (Ве=-8,31, Іте=-9,80) (рис. 47 и 48).



Рисунок 47 – Комплекс соединения **14**д с активным участком ЦОГ-1 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)



Рисунок 48 – Комплекс соединения **15**д с активным участком ЦОГ-1 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Степень ингибирования фермента, определенная с помощью констант ингибирования, для соединений 14д и 15д составляют 1,84 и 808,54, соответственно. Водородные связи при этом образуются по аминокислоте SER530 (Серин530) с

96

атомом кислорода ионизированной карбоксильной группы (СОО[–]), на рисунках 9 и 10 водородные связи обозначены пунктирной линией.

Молекулярный докинг по ферменту ЦОГ-2 позволил обнаружить соединение 7д с максимальными значениями энергии связывания и межмолекулярной энергии (Be=-9,45, Ime=-10,64) (рис. 49). Константа ингибирования ЦОГ-2 анализируемым соединением 7д равна 118,68. Водородная связь образуется с аминокислотой серин 530 по NH-ацильной группе.



Рисунок 49– Комплекс соединения 7д с активным участком ЦОГ-2 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Минимальные значения энергии связывания и межмолекулярной энергии по ЦОГ-1 и 2, в анализируемом ряду производных, получены для соединения 1д по ЦОГ-1 (Be=-4,15, Ime=-6,44) и ЦОГ-2 (Be=-4,62, Ime=-6,11). Константа ингибирования соединения 1д по ЦОГ-1 равна 235,15, а по ЦОГ-2 – 583,23. Водородная связь образуется по аминокислоте ARG120 (Аргинин120) по ферменту ЦОГ-1, с ЦОГ-2 водородная связь не образуется.

Проведен молекулярный докинг по ЦОГ-1 и 2, 29 соединений (**34**д – **62**д (рис. 50)) 2 ряда – замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот.



 $X = H, Y = H, R^{1} = CO 4 - BrC_{6}H_{4}, R^{2} = NHCH_{2}CH = CH_{2} (34\pi); X = H, Y = H, R^{1} = R^{1}$ СО 2-фурил, R² = NHCH₂CH=CH₂ (**35**д); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2-COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**36**д); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–фурил, R² = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**37**д); $X = I, Y = H, R^1 = CO 2-фурил, R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (**38**д); $X = H, Y = H, R^1 = CO 4 NO_2C_6H_4$, $R^2 = NHCH_2CH=CH_2$ (**39**д); X = Br, Y = H, $R^1 = CO$ 2-фурил, $R^2 =$ NHNHCOCH₂Cl (**40**д); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2 - \phi y p \mu \pi$, $R^2 = NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ (41д); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = NHCH_3$ (42д); X = Br, Y = H, $R^1 = CO$ 2-фурил, $R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (43д); X = I, Y = H, $R^1 = CO$ 2-фурил, $R^2 = NHCH_3$ (44 μ); X = H, Y = H, R¹ = CO 3,4,5–(OCH₃)₃C₆H₂, R² = NHCH₂CH=CH₂ (45 μ); X = Br, Y = H, R^1 = CO 2–фурил, R^2 = NHNHCOCH₂CH₂CH₃ (**46** π); X = Br, Y = H, R^1 = СО 2-фурил, R^2 = NHNHCO 2-фурил (47д); X = Br, Y = H, R^1 = СО 2-фурил, R^2 = NHNHCOCH₂C₆H₅ (**48**д); X = Br, Y = H, $R^1 = CO$ 2-фурил, $R^2 = NHNHCO$ 2-СООНС₆H₄ (**49**д); $X = I, Y = H, R^1 = CO 2-фурил, R^2 = N(CH_3)_2$ (**50**д); X = Br, Y =H, $R^1 = CO 2 - OCH_3C_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (51д); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 3 - NO_2C_6H_4$, $R^2 = R^2$ NH₂ (**52**д); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2-фурил, R² = NHNH₂ (**53**д); X = H, Y = H, R¹ = CO 4-OCH₃C₆H₄, $R^2 = NHCH_2CH=CH_2$ (54д); X = I, Y = H, $R^1 = CO$ C₆H₅, $R^2 =$ NHCH₂CH₂OH (**55**д); X = I, Y = H, R¹ = CO 2–фурил, R² = NHCH₂CH₂OH (**56**д); X = Br, Y = H, R^1 = CO 4–ClC₆H₄, R^2 = NHC₆H₅ (57_A); X = Br, Y = H, R^1 = CO 4– $CH_3C_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (58д); X = I, Y = H, $R^1 = CO C_6H_5$, $R^2 = NHCH_3$ (59д); X = Br, Y = H, R^1 = CO 2-фурил, R^2 = NHCH₂CH₂OH (60д); X = Br, Y = H, R^1 = CO 4- ClC_6H_4 , $R^2 = NH_2$ (61 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CO C_6H_5$, $R^2 = NH_2$ (62 π)

Результаты молекулярного докинга приведены в таблице 21, в приложении 4. Максимальные значения энергии связывания и межмолекулярной энергии меньше (-9), по ЦОГ-1, показали два соединения: **37**д (Be=-9,08, Ime=-10,27) и **43**д (Be=-9,12, Ime=-10,61). Образованные комплексы с ЦОГ-1 приведены на рисунках

51 и 52. Константа ингибирования фермента соединениями **37**д и **43**д лежит в интервале 207,33 – 221,22.



Рисунок 51 – Комплекс соединения **37**д с активным участком ЦОГ-1 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)



Рисунок 52 – Комплекс соединения **43**д с активным участком ЦОГ-1 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Минимальное значение Be (-2,15) получено по соединению **39**д, водородная связь образуется по остаткам двух аминокислот серин 530 и аргинин 120.

В результате молекулярного докинга анализируемого ряда по ЦОГ-2 найдено соединение **37**д с максимальными значениями энергии связывания Be= -9,00 и межмолекулярной энергии Ime= -10,19, и с константой ингибирования равной 253,95. Водородную связь с молекулой исследуемого лиганда по атому кислорода карбонильной группы в NH-ацильном фрагменте, образует аминокислота серин 530 (рисунок 53).



Рисунок 53 – Комплекс соединения **37**д с активным участком ЦОГ-2 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

По соединению **39**д в результате докинга по ЦОГ 2, обнаружена минимальная ингибирующая активность и получены положительные значения межмолекулярных взаимодействий (Be=+1,81, Ime=+0,03), ингибирование ЦОГ-2 отсутствует, константа ингибирования равна нулю.

Выполнен молекулярный докинг по ЦОГ-1 и 2, 33 соединений (**63**д – **95**д (рис.54)) из 3 ряда – гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот.



 $X = H, Y = H, R^{1} = CO COOC_{2}H_{5}, R^{2} = NHNHCOCOOC_{2}H_{5}$ (63 μ); $X = H, Y = H, R^{1}$ = CO CONHCH₂CH=CH₂, R^2 = NHNH₂ (64 μ); X = H, Y = H, R^1 = CO CONHCH₂CH=CH₂, R^2 = NHCH₂CH=CH₂ (65 μ); X = H, Y = H, R^1 = CO COOH, R^2 = NHCH₂CH=CH₂ (66 π); X = H, Y = H, R¹ = CO CONHCH₂CH=CH₂, R² = NH(CH₂)₂N(C₂H₅)₂ (67 μ); X = H, Y = H, R¹ = CO COOC₂H₅, R² = NHCH₂CH=CH₂ (68д); X = H, Y = H, $R^1 = CO CONHCH_2CH=CH_2$, $R^2 = NHCH_2C(CH_3)_3$ (69д); X =Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 = NHNH_2$ (70 μ); X = Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 =$ NHCH₃ (71 π); X = Br, Y = Br, R¹ = CO CH₃, R² = NHCH₂CH₂OH (72 π); X = Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 = NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (73 π); X = Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 = CO C$ NHCH₂C₆H₅ (**74** μ); X = H, Y = H, R¹ = CO адамантил, R² = NHCH₂CH=CH₂ (**75** μ); X = Br, Y = H, R^1 = CO CH₂CH₂COOH, R^2 = NH₂ (76д); X = Br, Y = H, R^1 = CO CH=CHCOOH, $R^2 = NH_2$ (77 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CO C_2H_4Cl$, $R^2 = NH_2$ (78 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CO C(CH_3) = CH_2$, $R^2 = NH_2$ (79 μ); X = Br, Y = H, $R^1 = CO CH_2Cl$, R^2 = NHC₆H₅ (**80**д); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₃, R² = NH₂ (**81**д); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, $R^2 = NH_2$ (82 μ); X = Br, Y = H, $R^1 = CO$ CH₂CH₂CH₂Cl, $R^2 = NH_2$ (83 μ); $X = Br, Y = H, R^1 = CO CH_2Cl, R^2 = NHCH_2CH = CH_2$ (84 μ); $X = Br, Y = H, R^1 = CO$ $CH_2CH_2CI, R^2 = NHCH_2CH = CH_2$ (85 μ); X = I, Y = H, R¹ = CO $CH_2C_6H_5, R^2 =$ NHCH₂C₆H₅ (**86**д); X = H, Y = H, $R^1 = CO COOC_2H_5$, $R^2 = NHC_6H_{11}$ (циклогексил) (87д); X = H, Y = H, $R^1 = CO COOC_2H_5$, $R^2 = 4$ -морфолинил (88д); X = H, Y = H, R^1 = CO CONHCH₂CH=CH₂, $R^2 = NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (**89**д); X = Br, Y = Br, $R^1 = CO$ CH₃, $R^2 = NHCH_2CH = CH_2$ (90д); X = Br, Y = H, $R^1 = CO CH_2C_6H_5$, $R^2 = NHC_6H_5$ (91 α); X = H, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = NHCH₂CH=CH₂ (92 α); X = H, Y = H, R¹ = CO $CH_2CH_2CH_3$, $R^2 = NHCH_2CH=CH_2$ (93 π); X = H, Y = H, $R^1 = CO$ CONHCH₂CH=CH₂, R^2 = NHCH₂CH₂OH (94 μ); X = H, Y = H, R^1 = CO CONHCH₂CH=CH₂, $R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (95_A)

Результаты молекулярного докинга приведены в таблице 22, в приложении 4. В результате по ЦОГ-1 максимальные значения Ве и Іте с активным участком фермента получены для соединения **65**д (Ве=-8,47, Іте=-10,56) (рис. 55). Константа ингибирования фермента равна 2,18 и образуются две водородные связи по двум остаткам аминокислот фермента ЦОГ-1: серин 530 и аргинин 120.





Молекулярный докинг по ферменту ЦОГ-2 позволил обнаружить соединение **75**д с максимальными значениями энергии связывания и межмолекулярной энергии: Be=-8,54, Ime=-10,03 (рис. 56). Константа ингибирования ЦОГ-2 анализируемым соединением **75**д равна 547,23. Водородная связь с аминокислотами активного участка образуется по остатку TYR355 (тирозин 355) с атомом водорода амидной группы (CON<u>H</u>).



Рисунок 56 – Комплекс соединения **75**д с активным участком ЦОГ-2 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Минимальные значения Ве и Іте получены для соединения 67д по ЦОГ 1 и 2 (Ве_{цог1} =-3,70, Іте_{цог1} =-6,68, Ве_{цог2} =-3,36, Іте_{цог2} =-6,34), константа ингибирования минимальна и составляет 3,45, водородная связь образуется по аминокислоте серин 530 ферментов ЦОГ 1 и 2.

Проведен молекулярный докинг по ЦОГ-1 и 2, 25 соединений (96д – 120д (рис. 57)) 4 ряда – ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот.

Рисунок 57



96д – 120д $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = CO$ адамантил, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (96д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ адамантил, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (97д); $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = COCH_3, R^3 = NH$ 4-ClC₆H₄ (98д); $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = COCH_3, R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (99д); $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = CO$ 2-фурил, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (100д); $R^1 = CH_2CH=CH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ (5-бром пиридин-2-ил) (101д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102д); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102d); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (102d); $R^2 = CH_2CH=CClCH_3, R^3 = CH_2CH=CH_2CH=CCLCH_3, R^3 = CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH_3, R^3 = CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=CH_2CH=C$ $R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 4-CH_3C_6H_4$ (103д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 4-OCH_3C_6H_4$ (104д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_2CI, R^3 = NH C_6H_5$ (105д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO C_2H_5, R^3 = NH C_6H_5$ (106д); $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = CO C_6H_5, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (107д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO 2-\phi yp MA, R^3 = NHC_6H_5$ (108д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = H, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (109д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = H, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (109д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = H, R^3 = NH 4-CH_3C_6H_4$ (110д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = H, R^3 = NH 4-CH_3C_6H_4$ (110д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = H, R^3 = NH 4-CH_3C_6H_4$ (111д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = H, R^3 = NH 4-CH_3C_6H_4$ (111д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = H, R^3 = NH 4-OCH_3C_6H_4$ (113д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO 4-CH_3C_6H_4, R^3 = NH 4-OCH_3C_6H_4$ (113д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO 4-CH_3C_6H_4$ (115д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 4-BrC_6H_4$ (115д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 4-BrC_6H_4$ (115д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 4-BrC_6H_4$ (115д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 4-BrC_6H_4$ (115д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (117д); $R^1 = CH_2CH=CCICH_3, R^2 = CO CH_3, R^3 = NH 3-CH_3C_6H_4$ (120д)

Результаты молекулярного докинга приведены в таблице 23, в приложении 4. Максимальное значение энергии связывания и межмолекулярной энергии, показало соединение **110**д (Ве=-7,58, Іте=9,07). Образованный комплекс с ЦОГ-1 приведен на рисунке 58. Константа ингибирования фермента равна 2,76.



Рисунок 58 – Комплекс соединения **110**д с активным участком ЦОГ-1 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Водородная связь у соединения **110**д с остатком аминокислоты серин 530 образуется по атому кислорода карбонильной группы в амидном фрагменте (С<u>О</u>NH).

Минимальную связывающую способность с ЦОГ-1 проявляет соединение 97д, энергия связывания положительная (Be= + 46,24), константа ингибирования при этом равна нулю.

Изучение взаимодействия с ферментом ЦОГ-2 позволило обнаружить два соединения с максимальными энергиями связывания, меньше (-9): соединение **107**д (Be=-9,09, Ime= -10,88) (рис. 59) и соединение **108**д (Be=-9,67, Ime=-11,46) (рис. 60). Константы ингибирования обоих соединений равны 216,04 и 81,57, соответственно.

Водородную связь при взаимодействии с ЦОГ-2 образует соединение 107д по аминокислоте TYR355 (тирозин 355), а для соединения 108д только гидрофобные взаимодействия с аминокислотами активного участка фермента.



Рисунок 59 – Комплекс соединения **107**д с активным участком ЦОГ-2 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)



Рисунок 60 – Комплекс соединения **108**д с активным участком ЦОГ-2 (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Минимальные значения Ве и Іте по ЦОГ-2 получены для соединения **100**д (Be=-3,86, Ime=-5,65), константа ингибирования минимальна и составляет 1,49, водородная связь не образуется.

Таким образом, в результате проведенного молекулярного докинга по ЦОГ-1 и 2 рассчитаны скоринговые функции по 120 соединениям, производным антраниловой кислоты.

2.2.2. Исследование взаимодействия с ферментами MurB (*E.coli*) и гидролаза *E.coli* (*S.aureus*) методом молекулярного докинга соединений обладающих противомикробной активностью

Быстрый рост количества бактериальных штаммов, устойчивых к антибактериальным лекарственным препаратам, создает угрозу для мирового здравоохранения, например, стафилококк золотистый (*S. aureus*) производит метициллин – устойчивые штаммы [142]. Устойчивость к антибиотикам стала главным препят-

106

ствием для лечения бактериальных заболеваний и для её преодоления нужно найти новые лекарственные мишени или ингибиторы, или и то и другое. Команда исследователей, включающая микробиологов и химиков, недавно обнаружила, что ингибирование фермента дегидросквален синтазы, вызывает снижение размножения бактерий S.Aureus во время инфекции [241].

Антраниловая кислота принимает участие в биохимических процессах на различных уровнях организации живой материи, начиная с вирусов и бактерий, обеспечивает широкий спектр биохимических реакций, является одним из ключевых реагентов в полусинтетическом методе получения ряда антибиотиков, как например, кальцимицина, проявляющего противомикробную активность [227].

N-Ацилантраниловые кислоты и их производные, обладают широким спектром фармакологического действия, включая противомикробную активность.

Создание моделей структура- противомикробная активность для производных антраниловой кислоты, является актуальным при проведении целенаправленного поиска веществ с выраженной противомикробной активностью. Молекулярный докинг позволяет повысить качество и достоверность проводимых исследований.

В данной работе мы провели исследования с двумя биологическими мишенями (ферментами), участвующими в образовании клеточной стенки бактерий: уридиндифосфат-*N*-ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза (MurB) и гидролаза (пептиддеформилаза).

Молекулярный докинг по ферменту MurB (E.coli)

В проводимых исследованиях в качестве рецептора, использовали фермент, участвующий в образовании клеточной стенки бактерий, уридиндифосфат-*N*ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза (MurB). MurB необходим для жизнедеятельности бактериальных клеток [207]. Активным центром фермента является флавинадениндинуклеотид (FAD) – кофермент окислительно-восстановительных процессов, катализирующий одну из стадий синтеза пептидогликана из которого построена бактериальная стенка. Отсутствие гомолога в эукариотических клетках делает MurB привлекательной мишенью для ингибиторов в виде малых молекул, обладающих потенциальной широкой антибактериальной активностью [170, 197].

Целью проводимого исследования является изучение взаимодействия производных антраниловой кислоты с ферментом MurB (*E.coli*) методом молекулярного докинга программой AutoDock 4 с использованием скоринговых функций.

Результаты докинга с ферментом MurB (*E.coli*) замещенных амидов и гидразидов N–ароил–5–бром(5-хлор) антраниловых кислот (**1e** – **25e**), в виде скоринговых функций представлены в таблице 24.

Для соединения 2 с противомикробной активностью (МПК) равной 15,6 мкг/мл приведена диаграмма, включающая водородные связи и гидрофобные взаимодействия по аминокислотам (рис. 61).

По атому брома и бензольному кольцу антраниловой кислоты происходит гидрофобное взаимодействие с активным участком фермента – FAD 401 (флавинадениндинуклеотид) (рис. 61). Так же образуются межмолекулярные водородные связи с аминокислотами – аспарагин (ASN88), гистамин (HIS90) и аргинин (ARG91).



Рисунок 61 – Комплекс соединения **2e** с активным участком MurB *E.coli* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)
Структуры всех лигандов были построены и оптимизированы методом молекулярной механики (метод MM2), и затем были конвертированы в 3D-формат (.pdb) с помощью программы ChemBio3D Ultra 12,0.

Моделирование лиганд – рецепторных взаимодействий осуществляли программой AutoDock 4.0 в составе программного комплекса MGL Tools 1.5.6, с использованием Ламарковского генетического алгоритма, который позволяет воспроизводить строение комплексов более точно. При проведении молекулярного докинга использовали трёхмерную модель молекулы MurB (*E.coli*), информация о которой получена из базы данных RCSB Protein Data Bank: PDB ID code: 2MBR [157]. Изначально, все молекулы воды были удалены из структуры белка. Файлы рецептора и лигандов были конвертированы в формат PDBQT–файла, с добавлением недостающих атомов водорода и частичных атомных зарядов по методу Гастейгера.

Выполнен молекулярный докинг по MurB *E.coli*, 25 соединений из ряда замещенные амиды и гидразиды N–ароил–5–бром (5-хлор) антраниловых кислот (таблица 24). В процедуре докинга по MurB (*E.coli*) при построении Grid–карт за центр были взяты координаты лиганда (x = 7,29, y = 9,02, z = 3,77) с координатами точек ($60 \times 60 \times 60$) вокруг каждого моделируемого участка. В результате получено 25 Grid–карт по параметрам для исследуемых соединений. Оценку качества позиционирования характеризовали величиной RMSD, представляющей собой среднеквадратичное отклонение положения лиганда после докинга от его начального положения в белке. Анализ результатов молекулярного докинга проводили относительно соединения 2, обладающего ПМА в отношении *E.coli*. Значимыми считали гидрофобные взаимодействия и образование межмолекулярных водородных связей с аминокислотами активного участка фермента MurB *E.coli* с минимальным значением энергии межмолекулярного взаимодействия [35].

В качестве активного сайта был принят участок макромолекулы фермента, содержащий аминокислоты: аспарагин (ASN88), лейцин (LEU109), гистамин (HIS90), аргинин (ARG91), лейцин (LEU109) и гистамин (HIS90) [157].

В результате проведенного докинга по MurB (*E.coli*) получены скоринговые функции: Ве _{MurB (*E.coli*)}, Ime _{MurB (*E.coli*)}, Ki _{MurB (*E.coli*)}, характеризующие взаимодействие лиганда с рецептором (таблица 24).

Исследуемый фермент MurB *E.coli* с анализируемыми производными антраниловой кислоты, образуют водородные связи по атомам кислорода карбонильных групп (C=<u>O</u>) в амидном (C<u>O</u>NH) или NH–ацильном фрагментах (NHC<u>O</u>).

В результате по MurB *E.coli* максимальные значения энергия связывания (Ве) и межмолекулярной энергии (Ime) с активным участком фермента получены для соединения **22e** (Be=-6,37, Ime=-7,56) (рис. 62).

Таблица 24 – Результаты молекулярного докинга соединений ряда: замещенные амиды и гидразиды N–ароил–5–бром(5-хлор) антраниловых кислот (1е – 25е), по MurB (*E.coli*) (скоринговые функции: Be, Ime, Ki) и аминокислоты фермента, образующие межмолекулярную водородную связь с исследуемым производным



N⁰	X	R_1	R ₂	Be	Ime	Ki _{MurB}	водо-
				MurB	MurB	(E.coli)	родная
				(E.coli)	(E.coli)		СВЯЗЬ
1	2	3	4	5	6	7	8
1 e	Br	Н	NH ₂	-4,78	-5,38	213,46	ASN88,
							LEU109
2e	Br	СО 2–СООН	NH ₂	-4,72	-6,21	173,50	ASN88,
		C_6Cl_4					ARG91,
							HIS90
3 e	Br	CO 3–NO ₂ C ₆ H ₄	NH ₂	-5,57	-6,77	22,60	LYS94
4 e	Br	CO 4–CH ₃ C ₆ H ₄	NH ₂	-5,00	-6,19	41,85	HIS285,
							LEU218,
							ASP220,
							LYS222
5 e	Cl	CO 4–ClC ₆ H ₄	NHCH ₂ C ₆ H ₅	-5,88	-7,37	33,18	нет
6 e	Br	СО 2–СООН	NHC ₆ H ₅	-5,82	-7,61	21,99	LYS222
		C_6H_4					
7e	Br	CO C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅	-5,99	-7,19	40,53	ASN88
8 e	Br	CO 4–ClC ₆ H ₄	NHC ₆ H ₅	-6,25	-7,44	21,38	ASP220

1	2	3	4	5	6	7	8
9e	Br	СО 2-фурил	NHNHCO 2-	-4,71	-6,2	76,36	нет
			фурил				
10e	Br	$\rm CO C_6 H_5$	NH	-4,40	-6,19	59,92	LYS222
			CH ₂ CH ₂ OH				
11e	Br	СО 2–СООН	$\rm NH_2$	-4,78	-6,27	178,12	ASN88,
		C ₆ H ₄					ARG91
12e	Br	$CO 4-ClC_6H_4$	NH ₂	-5,66	-6,56	9,48	нет
13e	Cl	$CO 4-ClC_6H_4$	NH 2-	-6,06	-7,26	3,83	нет
			CH ₃ C ₆ H ₄				
14e	Br	$CO 4-NO_2C_6H_4$	NHC ₆ H ₅	-6,20	-7,69	887,2	HIS90,
							ARG91
15e	Br	СО 2-фурил	NHNH	-4,39	-5,88	209,69	нет
			COCH ₂ Cl				
16e	Br	$CO C_6 H_5$	NH ₂	-5,87	-6,76	107,58	ASP 220
17e	Br	$CO 2-OCH_3C_6H_4$	NH ₂	-5,07	-6,26	78,95	GLU 48
18e	Br	$CO 4-BrC_6H_4$	NH ₂	-5,54	-6,43	35,82	нет
19e	Br	СО 2-фурил	NH ₂	-5,13	-6,02	173,84	нет
20e	Br	$CO 4-NO_2C_6H_4$	NHCH ₃	-5,76	-6,96	23,8	LYS222,
							LYS 94
21e	Br	$CO 4-NO_2C_6H_4$	NH CH ₂ CH ₃	-5,37	-6,86	24,4	ARG214
22e	Br	$CO 4-NO_2C_6H_4$	4- морфоли-	-6,37	-7,56	21,43	ASP220,
			НИЛ				ARG91
23e	I	$CO 3-NO_2C_6H_4$	4- морфоли-	-6,08	-7,28	6,3	LYS222
			НИЛ				
24e	I	$CO C_6H_5$	NHNHCO 2-	-5,53	-7,02	23,91	нет
			фурил				
25e	Ι	$CO C_6H_5$	NHNHCO	-5,33	-7,12	97,66	нет
			$CH_2CH(CH_3)_2$				

Степень ингибирования фермента, определенная с использованием константы ингибирования, составляет 21,43. Водородные связи при этом образуются по аминокислоте ASP220 (Аспарагин 220) с атомом азота NH-ацильной группы и с остатком аминокислоты ARG91 (Аргинин 91).

Минимальное значение энергии связывания по MurB *E.coli*, в анализируемом ряду производных, как по Be, так и Ime, получены для соединения **15e** по (Be=-4,39, Ime=-5,88). Константа ингибирования соединения **15e** равна 209,69. Водородная связь с аминокислотами активного участка не образуется.



Рисунок 62 – Комплекс соединения **22e** с активным участком MurB *E.coli* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Таким образом, в результате проведенного молекулярного докинга по MurB *E.coli* получены результаты в виде скоринговых функций по 25 соединениям производным антраниловой кислоты.

Молекулярный докинг по ферментам гидролаза E.coli и S.aureus

При выполнении исследования связанного с молекулярным докингом производных антраниловой кислоты обладающих противомикробной активностью по отношению к *E.coli* и *S.aureus* использовали фермент гидролаза (пептиддеформилаза (ПДФ)). ПДФ представляет в настоящее время хорошо описанную внутриклеточную мишень, избранную для создания новой группы антибиотиков, ингибиторов ПДФ (ИПДФ). Исходная чувствительность бактерий к ингибитору цитоплазматической мишени прямо связана с диффузией соединения через мембранный барьер грамотрицательных бактерий и его аккумуляцией в цитозоле до требуемой концентрации. Предварительно было показано, что активность различных ИПДФ в большой степени зависит от накопления активных молекул веществ, повышающих проницаемость, подавляющих помповый выброс, а также проявляется в мутантах с нарушенным механизмом выброса [212].

Гомологичные гены ПДФ были обнаружены в бактериях, в растениях, содержащих хлоропласт, у мышей и людей. Белки растений закодированы нуклеинами, но несут сигнал локализации хлоропласта. Это соответствует наблюдению, что процессы синтеза РНК хлоропласта и белка очень похожи на процессы, происходящие в эубактериях. Поскольку информация об экспрессии белков гомологов генов ПДФ млекопитающих ограничена, до настоящего времени не была установлена функциональная роль таких белков [206].

Бактериальный инициатор тРНК метионила модифицируется метионил тРНК формилтрансферазой (ФМТ) с получением тРНК формилметионила. Затем формилметионин (ф-met) включается по N-концам вновь синтезированных пептидов. После этого ПДФ деформилирует первичные продукты трансляции, с образованием N-метионилполипептидов. Большая часть внутриклеточных белков подвергается последующему воздействию метионинаминопептидазы (МАП) с получением зрелого пептида и свободного метионина, который возвращается в цикл. Как ПДФ, так и МАП имеют большое значение для бактериального роста, при этом ПДФ необходима для активности МАП.

ПДФ обнаружена во всех эубактериях, для которых в большом объеме доступна информация о геномных последовательностях. Разнообразие последовательностей среди гомологов ПДФ высоко, при этом идентичность между отдаленно связанными последовательностями составляет всего лишь 20%. Однако уровень консервативности вокруг активного сайта очень высок, с несколькими полностью сохраненными остатками, включая один цистеин и два гистидина, необходимые для координации металла активного сайта [205].

Было установлено, что ПДФ является привлекательной антибактериальной мишенью, поскольку данный фермент имеет большое значение для бактериального роста in vitro [204]; предполагается также, что он не принимает участия в синтезе эукариотического белка [229] и повсеместно присутствует в прокариотах [199]. Поэтому ингибиторы ПДФ потенциально представляют собой широкий спектр антибактериальных агентов.

Целью исследования является изучение взаимодействия 78 производных антраниловой кислоты с ферментами гидролаз *E.coli* и *S.aureus*, методом молекулярного докинга программой AutoDock 4 с использованием скоринговых функций.

Моделирование лиганд – рецепторных взаимодействий осуществляли программой AutoDock 4.0 в составе программного комплекса MGL Tools 1.5.6, с использованием Ламарковского генетического алгоритма, который позволяет воспроизводить строение комплексов более точно [209].

Структуры всех лигандов были построены и оптимизированы с использованием программы Gaussian 03 полуэмпирическим методом PM3 с полной оптимизации геометрии молекул, и затем были конвертированы в 3D-формат (.pdb) с помощью программы ChemBio3D Ultra 12,0.

При проведении молекулярного докинга 78 соединений производных антраниловой кислоты, использовали трёхмерные модели молекул фермента гидролаза (ПДФ) *E.coli* и *S.aureus*, информация о которых получена из базы данных RCSB Protein Data Bank: гидролаза *E.coli* (PDB ID code: 1LRU [166]) и гидролаза *S.aureus* (PDB ID code: 1Q1Y [167]). Изначально, все молекулы воды были удалены из структуры белка. Файлы рецептора и лигандов были конвертированы в формат PDBQT–файла, с добавлением недостающих атомов водорода и частичных атомных зарядов по методу Гастейгера.

В процедуре докинга, с координатами точек ($60 \times 60 \times 60$) вокруг каждого моделируемого участка, по ферменту гидролаза *E.col*i при построении Grid–карт за центр были взяты координаты лиганда (x= -35,18, y= 28,54, z= 64,81), а для фермента гидролаза *S.aureus* координаты лиганда (x= -18,26, y= 141,93, z= 49,21). В результате получено 156 Grid–карт по параметрам, для исследуемых соединений. Оценку качества позиционирования характеризовали величиной RMSD, представляющей собой среднеквадратичное отклонение положения лиганда, после докинга, от его начального положения.

В качестве активного сайта фермента гидролаза *E.coli* был принят участок макромолекулы, содержащий аминокислоты (GLU133, LEU91, LEU125, GLY89, GLU87, ILE44) [166] и гидролазы *S.aureus*, аминокислоты (GLU155, VAL151, VAL59, GLN65) [167]. Отбор значимых конформаций осуществляли относительно молекулы антибиотика актинонина, использованного в качестве исходной молекулы при построении структур. Значимыми считали гидрофобные взаимодействия и образование межмолекулярных водородных связей с аминокислотами активного участка фермента.

В результате молекулярного докинга по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, получены скоринговые функции: энергия связывания (Binding energy (Be_{гидрЕ.coli} и Be_{гидрS.aureus})), межмолекулярная энергия (Intermolecular energy (Ime_{гидрE.coli} и Ime_{гидрS.aureus})) и константа ингибирования (Ki_{гидрE.coli} и Ki_{гидрS.aureus}), характеризующие взаимодействие лиганда с рецептором (гидролаза *E.coli* и *S.aureus*).

Для проведения молекулярного докинга производных антраниловой кислоты, использована выборка, состоящая из трёх рядов (78 соединений):

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (1ж – 26ж);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (27ж – 51ж);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (52ж – 78ж).

Выполнен молекулярный докинг по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, 26 соединений (**1ж** – **26ж** (рис. 63)) из 1 ряда – N- замещенные антраниловые кислоты.

Рисунок 63



$$\begin{split} &X=Br, Y=H, R=C_{6}H_{5}\ (1\varkappa); X=Br, Y=H, R=2-OCH_{3}C_{6}H_{4}\ (2\varkappa); X=Br, Y=H, \\ &R=3-NO_{2}C_{6}H_{4}\ (3\varkappa); \ X=Br, \ Y=H, \ R=4-BrC_{6}H_{4}\ (4\varkappa); \ X=Br, \ Y=H, \ R=CH_{2}C_{6}H_{5}\ (5\varkappa); \ X=I, \ Y=H, \ R=CH=CHCOOH\ (6\varkappa); \ X=I, \ Y=H, \ R=C_{2}H_{4}Cl\ (7\varkappa); \end{split}$$

X = I, Y = H, R = C₃H₆Cl (**8**ж); X = I, Y = H, R = 3-NO₂C₆H₄ (**9**ж); X = I, Y = H, R = 4-BrC₆H₄ (**10**ж); X = I, Y = H, R = 4-CH₃C₆H₄ (**11**ж); X = I, Y = H, R = CH₂C₆H₅ (**12**ж); X = I, Y = H, R = 2-фурил (**13**ж); X = Br, Y = Br, R = CH₂C₆H₅ (**14**ж); X = Br, Y = Br, R = CH₂CH₂CH₂CH₂Cl (**15**ж); X = Br, Y = Br, R = 2-фурил (**16**ж); X = Br, Y = H, R = CH₂CH₂CH₂CH₂Cl (**17**ж); X = Br, Y = H, R = адамантил (**18**ж); X = Br, Y = Br, R = адамантил (**19**ж); X = I, Y = H, R = адамантил (**20**ж); X = Br, Y = H, R = 2-фурил (**21**ж); X = I, Y = H, R = C₃H₇ (**22**ж); X = I, Y = H, R = C₆H₅ (**23**ж); X = I, Y = H, R = 4-ClC₆H₄ (**24**ж); X = Br, Y = Br, R = CH₂Cl (**25**ж); X = Br, Y = H, R = CH₂Cl (**26**ж)

Результаты молекулярного докинга приведены в таблице 25, в приложении 4. В результате, максимальные значения по гидролаза *E.coli*, энергии связывания (Ве) и межмолекулярной энергии (Ime) с активным участком фермента, получены для соединения **19ж** (Be=-8,27, Ime=-9,47) (рис. 64). Степень ингибирования фермента, определенная с использованием константы ингибирования равна 859,9, водородные связи не образуются.



Рисунок 64 – Комплекс соединения **19ж** с активным участком фермента гидролаза *E.coli* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия) Минимальное значение энергии связывания с активным участком фермента (Be) (-3,17) получено по соединению **2ж**, константа ингибирования равна 376,51, водородная связь образуется по остатку аминокислоты GLY89 (Глицин 89).

Молекулярный докинг по ферментам гидролаза *S.aureus* позволил обнаружить соединение **20ж** с максимальными значениями энергии связывания и межмолекулярной энергии в исследуемом ряду производных антраниловой кислоты (Be=-6,99, Ime=-8,19) (рис. 65). Константа ингибирования гидролазы *S.aureus* анализируемым соединением **20ж** равна 7,48. Водородная связь образуется с аминокислотой VAL59 (Валин 59) по NH-ацильному фрагменту и с двумя аминокислотами ARG56 (Аргинин 56) и LEU112 (Лейцин 112) по атомам кислорода ионизированной карбоксильной группы (рис. 65).



Рисунок 65 – Комплекс соединения **20ж** с активным участком фермента гидролаза *S.aureus* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Минимальные значения Ве и Іте по ферменту гидролаза *S.aureus*, в анализируемом ряду производных, получены для соединения **2ж** (Be=-3,68, Ime=-4,17). Константа ингибирования соединения **2ж** равна 32,02. Водородная связь образуется по аминокислотам ASN117 (Аспарагин 117) и ARG56 (Аргинин 56).

Проведен молекулярный докинг по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, 25 соединений (**27ж** – **51ж** (рис. 66)) 2 ряда – замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот.



 $X = Br, Y = H, R^{1} = H, R^{2} = NH_{2}$ (27 π); $X = Br, Y = H, R^{1} = CO 2-COOHC_{6}Cl_{4}, R^{2} =$ NH_2 (28 κ); X = Br, Y = H, R¹ = CO 3-NO₂C₆H₄, R² = NH₂ (29 κ); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4-CH₃C₆H₄, $R^2 = NH_2$ (30 π); X = Cl, Y = H, $R^1 = CO$ 4-ClC₆H₄, $R^2 = NH$ $CH_2C_6H_5$ (31 π); X = Br, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH C₆H₅ (32 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = NHNHCO 2$ -фурил (**33**ж); X = Br, Y = H, $R^1 = CO C_6H_5$, $R^2 =$ NH CH₂CH₂OH (**34** π); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH₂ (**35** π); X = Cl, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH 2–CH₃C₆H₄ (**36** κ); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4– $NO_2C_6H_4$, $R^2 = NH C_6H_5$ (37ж); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2-фурил$, $R^2 = NH$ NHCOCH₂Cl (**38** π); X = Br, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH₂ (**39** π); X = Br, Y = H, $R^{1} = CO 2 - OCH_{3}C_{6}H_{4}, R^{2} = NH_{2}$ (40 π); $X = Br, Y = H, R^{1} = CO 4 - NO_{2}C_{6}H_{4}, R^{2} = NH_{2}$ CH₃ (**41**ж); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = 4-морфолинил (**42**ж); X = I, Y = H, R¹ = CO 4–CH₃C₆H₄, R² = 4-морфолинил (43ж); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NHNHCO 2-фурил (44ж); X = I, Y = H, R^1 = CO C_6H_5 , R^2 = NHNH $COCH_2CH(CH_3)_2$ (45ж); X = Br, Y = Br, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH C₆H₁₁ (циклогексил) (46ж); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2-COOHC_6H_4$, $R^2 = NH C_6H_5$ (47ж); X = Br, Y =H, $R^1 = CO 4 - ClC_6H_4$, $R^2 = NH C_6H_5$ (48 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2 - COOHC_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (49ж); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = NH_2$ (50ж); X = I, Y = H, $R^1 =$ $CO C_6H_5$, $R^2 = NH NH CO CH_2CH_2CH_3$ (51 κ)

Результаты молекулярного докинга приведены в таблице 26, в приложении 4. Максимальные значения энергии связывания и межмолекулярной энергии по гидролазе *E.coli* меньше -8 показали два соединения: **35ж** (Be=-8,54, Ime=-9,44) и **44ж** (Be=-8,70, Ime=-10,19). Образованные комплексы с гидролазой *E.coli* приведены на рисунках 67 и 68. Константа ингибирования фермента равна 546,15 и 421,3, соответственно. Водородная связь по соединению **35ж** с аминокислотами

активного участка образуется по трём остаткам GLU133 (Глутамин 133), CYS90 (Цистеин 90) и CYS129 (Цистеин 129). Соединение **44ж** образует водородную связь по аминокислоте ARG97 (Аргинин 97).



Рисунок 67 – Комплекс соединения **35ж** с активным участком фермента гидролаза E.Coli (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные

взаимодействия)



Рисунок 68 – Комплекс соединения **44ж** с активным участком фермента гидролаза *E.coli* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия) Молекулярный докинг по ферменту гидролаза *S.aureus* позволил обнаружить соединение **29ж** с максимальными значениями энергии связывания и межмолекулярной энергии: Be=-7,28, Ime=-8,48 (рис. 69). Константа ингибирования гидролазы *S.aureus* анализируемым соединением **29ж** равна 14,30. Водородная связь с аминокислотами активного участка образуется по остаткам GLY110 (Глицин 110) с атомом водорода амидной группы (CON<u>H</u>) и TYR147 (Тирозин 147) по атому кислорода NH-ацильной группы.

Минимальные значения Ве и Іте по гидролазам *E.coli* и *S.aureus* получены для соединения **28ж**: гидролаза *E.coli* (Be=-4,13, Ime=-5,24) и гидролаза *S.aureus* (Be=-4,18, Ime=-6,37), константа ингибирования равна 173,51 и 266,69, соответственно. Водородная связь по гидролазе *E.coli* образуется по аминокислоте ARG97 (Аргинин 97).



Рисунок 69 – Комплекс соединения **29ж** с активным участком фермента гидролаза *S.aureus* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Проведен молекулярный докинг по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, 27 соединений (**52ж** – **78ж** (рис. 70)) 3 ряда – гидразиды и амиды N- ацилантраниловых кислот.

Рисунок 70



 $X = Br, Y = H, R^{1} = CH_{2}CH_{2}COOH, R^{2} = NH_{2}$ (52 π); $X = Br, Y = H, R^{1} =$ CH=CHCOOH, $R^2 = NH_2$ (53 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CH_2CH_3$, $R^2 = NH_2$ (54 π); X = Br, Y = H, $R^1 = C(CH_3) = CH_2$, $R^2 = NH_2$ (55 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CH(C_6H_5)_2$, $R^2 = CH_2$ NH_2 (56 π); X = Br, Y = H, R¹ = CH₃, R² = NHCH₃ (57 π); X = Br, Y = H, R¹ = CH₂Cl, $R^2 = NHCH_3$ (58 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CH_2Cl$, $R^2 = NHNH_2$ (59 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CH_2Cl, R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (60 π); X = Br, Y = H, $R^1 = CH_2C_6H_5$, $R^2 =$ NHCH₂CH₂OH (**61** π); X = Br, Y = Br, R¹ = CH₃, R² = NHCH₃ (**62** π); X = Br, Y = Br, $R^1 = CH_2C_6H_5$, $R^2 = NHNH_2$ (63ж); X = Br, Y = H, $R^1 =$ адамантил, $R^2 =$ NHCH₂CH₂OH (64ж); X = Br, Y = H, $R^1 =$ адамантил, $R^2 = NHCH_3$ (65ж); X = Br, Y = Br, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂CH₂OH (**66ж**); X = I, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHNH₂ (67ж); X = I, Y = H, $R^1 =$ адамантил, $R^2 =$ NHNH C₆H₅ (68ж); X = Br, Y =H, R^1 = адамантил, R^2 = NHCH₂CH₃ (69ж); X = Br, Y = H, R^1 = адамантил, R^2 = NHCH₂C₆H₅ (**70**ж); X = Br, Y = H, $R^1 =$ адамантил, $R^2 = NHC_6H_{11}$ (циклогексил) (71 π); X = Br, Y = H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂OH (72 π); X = Br, Y = H, R¹ = $CH_2Cl, R^2 = NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ (73 π); X = Br, Y = H, R¹ = CH₃, R² = NHCH₂C₆H₅ (74 \mathbf{x}); X = Br, Y = Br, R¹ = CH₂C₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (75 \mathbf{x}); X = I, Y = H, R¹ = адамантил, $R^2 = NHC_6H_{11}$ (циклогексил) (76ж); $X = I, Y = H, R^1 =$ адамантил, $R^2 =$ NHCH₂C₆H₅ (**77ж**); X = Br, Y = H, $R^1 =$ адамантил, $R^2 = N (C_2H_5)_2$ (**78ж**)

Результаты молекулярного докинга приведены в таблице 27, в приложении 4. В результате по гидролаза *E.coli* максимальные значения энергия связывания (Ве) и межмолекулярной энергии (Ime) с активным участком фермента получены для соединений **65ж** (Be=-9,43, Ime=-10,32) и **69ж** (Be=-9,29, Ime=-10,48) (рис. 71 и 72).



Рисунок 71 – Комплекс соединения **65ж** с активным участком фермента гидролаза *E.coli* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Степень ингибирования фермента, определенная с использованием констант ингибирования, для соединений **65ж** и **69ж** составляет 122,79 и 839,81, соответственно. Водородные связи при этом образуются с соединением **65ж** по аминокислотам GLY45 (Глицин 45) с атомом азота NH-ацильной группы и CYS129 (Цистеин 129) по атому кислорода NH-ацильной группы, на рисунке 27 водородные связи обозначены пунктирной линией. Соединение **69ж** (рис. 72) образует водородные связи по аминокислотам GLY89 (Глицин 89) с атомом азота амидной группы и ILE44 (Изолейцин 44) по атому кислорода NH-ацильной группы.



Рисунок 72 – Комплекс соединения **69ж** с активным участком фермента гидролаза *E.coli* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Минимальное значение Ве (-4,92) получено по соединению 72ж, водородная связь образуется по остатку аминокислоты GLU41 (Глутамин 41).



Рисунок 73 – Комплекс соединения **69ж** с активным участком фермента гидролаза *S.aureus* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)



Рисунок 74 – Комплекс соединения **78ж** с активным участком фермента гидролаза *S.aureus* (пунктиром показаны водородные связи, желтым цветом – гидрофобные взаимодействия)

Изучение взаимодействия с ферментом гидролаза *S.aureus* позволило обнаружить два соединения, с максимальными энергиями связывания меньше -9: соединение **69ж** (Be=-9,10, Ime=-9,89) (рис. 73) и соединение **78ж** (Be=-9,32, Ime=-10,31) (рис. 74).

Константы ингибирования обоих соединений равны 1,92 и 3,08, соответственно. Водородную связь при взаимодействии с гидролаза *S.aureus* образует соединение **69ж** по аминокислоте VAL59 (Валин 59) по атому кислорода NH-ацильной группы, и по атому азота амидной группы с аминокислотой GLY110 (Глицин 110), а для соединения **78ж** получены только гидрофобные взаимодействия, с аминокислотами активного участка фермента.

Минимальные значения Ве и Іте, по гидролаза *S.aureus*, получены для соединения **53ж** (Be=-4,47, Ime=-5,96), константа ингибирования минимальна и составляет 533,26, водородная связь образуется по трём остаткам аминокислот ARG56 (Аргинин 56), ASN117 (Аспарагин 117) и GLY110 (Глицин 110).

Таким образом, в результате проведенного молекулярного докинга по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, получены результаты в виде скоринговых функций по 78 соединениям производным антраниловой кислоты.

2.2.3. Использование моделей «структура-свойство» для математического моделирования молекулярного докинга по циклооксигеназам 1 и 2, и гидролазам *E.coli* и *S.aureus*

Практическое проведение молекулярного докинга, с использованием специализированных программ, занимает длительной время. Для проведения виртуального скрининга необходимо сокращение временных затрат на молекулярный докинг. Поэтому актуальным является создание моделей «структура-свойство», с помощью которых, используя информацию о структуре, можно провести теоретический расчёт скоринговых функций.

Цель работы заключается в проведении теоретического расчёта скоринговых функций полученных методом молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2 (таблицы 20 – 23 приложения 4) и по гидролазам *E.coli* и *S.aureus* (таблицы 25, 26 и 27 приложения 4) с помощью количественных моделей «структура-свойство» зависимости скоринговых функций от квантово-химических, структурных и физикохимических дескрипторов.

Квантово-химические дескрипторы рассчитаны программой Gaussian 03, с полной оптимизацией геометрии молекул полуэмпирическим методом PM3: EtPM3 (тепловая энергия), С PM3 (молярная теплоемкость), S PM3 (энтропия), HF PM3 (энергия Хартри-Фока), Р PM3 (дипольный момент), Mvol PM3 (молярный объём) и суммарные значения на атомах кислорода, азота, углерода и водорода: напряженности $\Sigma(E)$, потенциала $\Sigma(\phi)$ и величины заряда в модуле $\Sigma(|q|)$, с использованием модуля «Структурный дескриптор» программы AK_QSAR.

Физико-химические дескрипторы (logP _{рассч.}, pKa _{рассч.}, pKB _{рассч.}) рассчитаны с использованием уравнений «структура-свойство» зависимости констант липофильности и ионизации от квантово-химических параметров.

С использованием программы ChemAxon, получали файл в формате .pdb. Полученная трёхмерная структура в формате файла .pdb, содержит информацию о структуре вещества в декартовых координатах, описывающих пространственную структуру молекулы соединения по осям x, y и z. Для проведения исследований «структура-свойство», рассчитаны структурные дескрипторы модулем «Структурный дескриптор» программы AK_QSAR. Структурные дескрипторы основаны на суммировании декартовых координат по осям х (Tot(X)D), у (Tot(Y)D) и z (Tot(Z)D) и по атомам С (C(X)D, C(Y)D, C(Z)D), O (O(X)D, O(Y)D, O(Z)D), N (N(X)D, N(Y)D, N(Z)D), H (H(X)D, H(Y)D, H(Z)D) и суммарные значения по атомам или всей молекулы (Sum) всех Tot (Sum(Tot)D), С (Sum(C)D), O (Sum(O)D), N (Sum(N)D), H (Sum(H)D), их значений в модуле: по осям х (Tot(X)|D|), у (Tot(Y)|D|) и z (Tot(Z)|D|) и по атомам С (C(X)|D|), C(Y)|D|, C(Z)|D|), O (O(X)|D|, O(Y)|D|, N(X)|D|, N(Y)|D|, N(Z)|D|), H (H(X)|D|), H(Y)|D|, H(Z)|D|) и суммарные значения (Sum) всех Tot (Sum(Tot)|D|), C (Sum(C)|D|), O (Sum(O)|D|), N (Sum(N)|D|), H (Sum(H)|D|).

Исследована зависимость скоринговых функций от структуры «структурасвойство» 86 соединений производных антраниловой кислоты, с использованием результатов молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2, полученного по рядам:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (22 соединения) (1д – 22д);

Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (22 соединения)
 (34д – 55д) [15];

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (24 соединения) (63д – 86д);

4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (18 соединений) (96д – 113д).

Проведен множественный линейный регрессионный анализ с помощью Statistica 6, зависимости Ве_{ЦОГ1}, Ве_{ЦОГ2}, Іте_{ЦОГ1}, Іте_{ЦОГ2} от квантово-химических, структурных и физико-химических дескрипторов (таблицы 28– 34 приложения 4).

В результате проведенного анализа найдено свыше 149 уравнений множественной регрессии, из которых было отобрано по 4 наиболее значимых уравнения (модели молекулярного докинга) для каждого ряда соединений, использованного при проведении молекулярного докинга. Установлено, что найденные уравнения имеют наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F) и минимальные значения среднеквадратичной ошибки (S) и уровня значимости р не превышающего 0,05 (таблицы 35 – 38).

N⁰	Уравнение регрессии	R	F	S	р	N
1	2	3	4	5	6	7
1	$Be_{IIO\Gamma1pacc4} = -7,3794 - 0,1616 \times C(Y) D + 0,0233 \times Sum(Tot) D - 0.0233 \times Sum(Tot) D$	0,843	10,45	0,570	0,00019	22
	$-0.3442 \times N(Z) D + 0.0555 \times N(\phi)$					
2	$Ime_{IIO\Gamma 1 paccy.} = -7,7592 - 0,0876 \times C(Y)D + 0,1861 \times H(E) - 0.0000000000000000000000000000000000$	0,824	9,02	0,574	0,00042	22
	$-0,1401 \times N(Z)D - 0,1200 \times N(Z) D $					
3	$Be_{IIO\Gamma 2pace_{4.}} = -4,7591 + 0,0434 \times H(Y)D - 0,0434 \times O(Y)D - 0$	0,916	13,14	0,550	0,00003	22
	$-0.0650 \times O(X) D - 1.0412 \times C(E) + 0.0363 \times C(\phi) +$					
	$+$ 0,0491 \times N(ϕ)					
4	Ime _{LIOF2paccy.} = $-4,6389 - 0.9457 \times C(E) + 0.0412 \times C(X)D +$	0,955	21,01	0,402	0,00001	22
	$+0.0437 \times C (\phi) + 0.2694 \times Sum(N) D - 0.1217 \times C(X) D - 0.1217 \times C(X) D $					
	$-0,1257 \times Sum(O)D - 1,5574 \times N(E)$					

турными дескрипторами N-замещенных антраниловых кислот

Таблица 36 – Уравнения регрессии связи Вецог1, Ітецог1, Вецог2, Ітецог2 с квантово-химическими параметрами и струк-

турными дескрипторам	и замещенных а	амидов и гид	разидов N-аро	ил антраниловых	к кислот
	1	, i	1 '' 1	1	

N⁰	Уравнение регрессии	R	F	S	р	N
1	2	3	4	5	6	7
1	$Be_{IIO\Gamma1pace_4} = -6,1980 - 0,3231 \times Sum(O)D - 0,3231 \times H(Z)D +$	0,787	6,92	1,280	0,00169	22
	$+0,0455 \times C(X)D - 0,0395 \times C(Y) D $					
2	$Ime_{IIO\Gamma1pacc4} = -9,0519 + 0,0306 \times Sum(C)D + 0,4080 \times O(X)D - 0.0000 \times O(X)D$	0,799	5,65	1,150	0,00344	22
	$-0.0545 \times H(X)D - 0.1840 \times Sum(O)D + 1.4376 \times O(q)$					
3	$Be_{IIO\Gamma2pacc4.} = -2,3365 - 0,0027 \times Sum(C)D + 0,4212 \times O(X)D +$	0,874	8,10	1,200	0,00050	22
	$+0,1222 \times H(Z)D - 0,2862 \times Sum(O)D - 0,0379 \times Sum(C) D + 0,0023 \times C(X)D$					
4	$Ime_{IIOF2pacc4.} = -7,2368 - 0,2521 \times Sum(O)D + 0,0727 \times H(Z)D +$	0,707	4,27	1,310	0,01423	22
	$+0,0345 \times C(X)D - 0,0431 \times C(Y) D $					

Таблица 37 – Уравнения регрессии связи Ве_{ЦОГ1}, Іте_{ЦОГ1}, Ве_{ЦОГ2}, Іте_{ЦОГ2} с квантово-химическими параметрами, структурными и физико-химическими дескрипторами (рКа_{рассч.}, рКв_{рассч.}) гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот

N⁰	Уравнение регрессии	R	F	S	р	N
1	2	3	4	5	6	7
1	$Be_{IIO\Gamma1pacc4.} = 2,5494 + 0,0287 \times H(Y)D - 0,4101 \times Tot(q) - 0,0696 \times O(Z) D - 0,060 \times O(Z)$	0,814	4,50	0,711	0,0060	24
	$-0.7518 \times N(Y) D + 0.1188 \times N(\phi) - 0.5868 \times pK_{B_{pacc4.}} - 0.0984 \times O(Y) D $					
2	Ime _{LIOF1pace4} = $-6,0815 - 0,6296 \times \text{Tot} (q) + 0,0009 \times \text{Sum}(\text{H})\text{D} -$	0,917	8,23	0,537	0,0003	24
	$-0,5030 \times N(Z) D + 1,8388 \times N(E) - 0,2364 \times N(Y)D - 0$					
	$-0,0052 \times N(Y) D + 0,0642 \times H(Y)D + 0,5730 \times C(E) - 0,1270 \times Tot(E)$					
3	$Be_{IIOF2pacc4.} = -7,2210 + 0,1944 \times Sum(O) D - 0,5526 \times N(Z) D +$	0,817	4,61	0,855	0,0054	24
	$+0,1614 \times Sum(N)D - 1,1627 \times O(E) - 0,2616 \times Tot(q) +$					
	+0,4696 × рКа _{рассч.} – 0,1327 × N(X)D					
4	$Ime_{IIOF2pace4.} = -6,7779 - 1,3807 \times N(Z) D + 0,3816 \times Sum(N) D + 0,0000000000000000000000000000000000$	0,759	4,91	0,796	0,0051	24
	$+0,0223 \times H(Z)D - 0,0147 \times Tot(Y) D + 0,1017 \times O(Z) D $					

Таблица 38 – Уравнения регрессии связи Вецог1, Ітецог1, Вецог2, Ітецог2 с квантово-химическими параметрами и струк-

турными дескрипт	орами арилам	иидов N-ацил-1	N-алкенилант	раниловых	кислот
	1 1				

N⁰	Уравнение регрессии	R	F	S	р	N
1	2	3	4	5	6	7
1	$Be_{IIO\Gamma1pacc4.} = 45,7004 - 1,4838 \times Et PM3 + 2,0760 \times C PM3 - 13,7060 \times P PM3 + 2,0760 \times C PM3 - 2,0760 \times C PM3 + 2,0760 \times C P$	0,960	21,71	4,470	0,00002	18
	$+1,2990 \times \text{Tot}(\text{E}) - 19,4430 \times \text{H}(\mathbf{q}) + 0,4600 \times \text{H}(\varphi)$					
2	$Ime_{IIOF1pace4.} = 236,8895 + 1,9924 \times Tot(E) - 72,7363 \times H(q) +$	0,996	80,10	1,780	0,00001	18
	$+0,3716 \times H(\phi) + 2,2123 \times P PM3 + 1,5461 \times S PM3 - 2,7846 \times EtPM3 -$					
	$-4,0178 \times HF PM3 - 4,8785 \times C PM3 + 1,1498 \times Tot (\phi) - 24,9409 \times C (E) +$					
	$+$ 0,7947 $ imes$ C(ϕ)					
3	Be _{LUOΓ2pace4} = $-17,0940 + 0,0470 \times N(\phi) - 0,0650 \times H(\phi) + 0,0510 \times S PM3 -$	0,925	6,68	0,710	0,00504	18
	$-7,4320 \times O(E) + 0,3610 \times O(\phi) - 0,1390 \times Et PM3 + 0,2690 \times C PM3 + 1,0830 \times H(E)$					
4	$Ime_{IIOF2pacc4} = -18,2295 + 0,1323 \times SPM3 - 0,1903 \times EtPM3 + 0,1893 \times CPM3 - 0,000 \times EtPM3 + 0,1893 \times CPM3 - 0,000 \times EtPM3 + 0,0000 \times EtPM3 + 0,000 \times EtPM3 + 0,0000 \times EtPM3 + 0,000 \times EtPM3 + 0,000 \times EtPM3 + 0,0$	0,920	10,11	0,670	0,00061	18
	$-6,7610 \times O(E) + 0,3222 \times O(\phi) + 0,7458 \times H(E)$					

Исследована зависимость «структура-свойство» в прогнозировании скоринговых функций 60 производных антраниловой кислоты, с использованием результатов молекулярного докинга по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, полученных по рядам:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (20 соединений) (1ж – 20ж);

Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (20 соединений)
 (27ж – 46ж);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (20 соединений) (52ж – 71ж).

Проведен множественный линейный регрессионный анализ с помощью Statistica 6, зависимости Ве_{гидрЕ.coli}, Ве_{гидрS.aureus}, Ime_{гидрE.coli}, Ime_{гидрS.aureus}, Ki_{гидрE.coli}, Ki_{гидрE.coli}, Ki_{гидрS.aureus}, от квантово-химических, структурных и физико-химических дескрипторов (таблицы 39 – 47 приложения 4).

В результате проведенного анализа найдено свыше 137 уравнений множественной регрессии, из которых было отобрано по 4 наиболее значимых уравнения (модели молекулярного докинга) для каждого ряда соединений, использованного при проведении молекулярного докинга.

Установлено, что найденные уравнения имеют наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F) и минимальные значения среднеквадратичной ошибки (S) и уровня значимости р не превышающего 0,05 (таблицы 48 – 50).

Таким образом, полученные модели «структура- свойство» могут быть использованы для моделирования молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2, гидролаза *E.coli* (*S.aureus*), путём прогнозирования скоринговых функций, при проведении виртуального скрининга соединений, производных антраниловой кислоты на ПВА, АА и ПМА, которые планируется синтезировать.

№	Уравнение регрессии	R	F	S	р	Ν
1	2	3	4	5	6	7
1	$Be_{ruдpE.coli paccy.} = -8,5070 - 0,1934 \times C (E) - 0,5015 \times C (q) - 0,5015 \times C (q)$	0,975	26,92	0,291	0,00001	20
	$-0.3719 \times H(X) D + 0.0788 \times H(Y) D + 0.6504 \times C(X) D +$					
	$+0.0226 \times \text{Sum(Tot)} D + 0.3194 \times C(Y) D - 0.2779 \times \text{Tot}(Y) D $					
2	Ime _{гидрЕ.coli рассч.} = $-7,8293 - 0,0552 \times H(Z)D - 0,2788 \times H(Y) D +$	0,986	41,12	0,235	0,00001	20
	$+0,3371 \times C(X) D - 0,8820 \times C(E) + 0,0430 \times Sum(Tot) D +$					
	$+0,3353 \times C(Y) D - 0,5047 \times O(E) + 3,4198 \times N(E) -$					
	$-0,1767 imes ext{Tot}(ext{Y}) ext{D} $					
3	$Ki_{rudpE.coli\ pace4.} = -5914,8500 + 42,0800 \times S PM3 - 4,6000 \times Mvol PM3 +$	0,951	10,62	84,442	0,00049	20
	$+91,1200 \times \text{Tot} (\text{E}) - 21,0900 \times \text{H}(\text{X}) \text{D} + 4,6500 \times \text{Sum}(\text{Tot})\text{D} - $					
	$-12,1400 \times \text{Tot}(Y) D + 170,9700 \times P PM3 - 1512,7900 \times N (E) +$					
	$+196,5400 \times N(Y) D $					
4	$Be_{rudpS.aureus pacc4.} = -8,6499 - 0,3953 \times C(E) + 2,4463 \times C(q) +$	0,882	9,89	0,514	0,00033	20
	$+0,1446 \times C(X) D - 0,0145 \times Sum(Tot) D + 0,0248 \times C(Y) D $					
5	Ime _{rudpS.aureus paceu.} = $-8,7759 + 0,0052 \times H(Z)D + 2,2594 \times O(E) +$	0,933	11,54	0,439	0,00017	20
	$+3,1260 \times N(E) - 1,048 \times O(Z)D - 0,0347 \times Sum(Tot) D +$					
	$+ 0.0734 \times Tot(Y) D - 0.6805 \times P PM3$					
6	$Ki_{ruдpS.aureus pacey.} = 3488,1510 + 17,0330 \times C(\phi) + 467,7330 \times N(Y) D - $	0,963	17,92	96,577	0,00003	20
	$-983,5570 \times \text{Tot} (\mathbf{q}) - 36,3200 \times \text{Et PM3} + 998,3490 \times \text{O(E)} +$					

 $+28,0580 \times H(X)|D| - 9,9190 \times H(X)D - 166,4040 \times P PM3$

Таблица 48 – Уравнения регрессии связи Ве_{гидрЕ.coli}, Ве_{гидрБ.aureus}, Ime_{гидрЕ.coli}, Ime_{гидрБ.aureus}, Ki_{гидрЕ.coli}, Ki_{гидрБ.aureus} с квантовохимическими параметрами и структурными дескрипторами N-замещенных антраниловых кислот

Таблица 49 – Уравнения регрессии связи Ве_{гидрЕ.coli}, Ве_{гидрБ.aureus}, Ime_{гидрЕ.coli}, Ime_{гидрБ.aureus}, Ki_{гидрЕ.coli}, Ki_{гидрБ.aureus} с квантовохимическими параметрами и структурными дескрипторами замещенных амидов и гидразидов N-ароил антраниловых

№	Уравнение регрессии	R	F	S	р	N
1	2	3	4	5	6	7
1	$Be_{rudpE.coli pacey.} = -3,1542 - 0,0166 \times Tot(X) D + 0,0744 \times Tot(Y) D - 0.0000000000000000000000000000000000$	0,912	8,52	0,502	0,00074	20
	$-0,5816 \times N(Y) D - 0,0530 \times Sum(C) D + 0,5050 \times O(Z) D -$					
	$-1,1545 \times O(E) - 1,1097 \times O(q)$					
2	$Ime_{\text{гидрE.coli рассч.}} = -3,9310 - 0,0678 \times Tot(X) D + 0,0449 \times Tot(Y) D - 0.0449 \times Tot(Y) D - 0.0000000000000000000000000000000000$	0,871	8,82	0,643	0,00059	20
	$-0.5251 \times N(Y) D + 0.2339 \times O(X) D - 0.7407 \times O(E)$					
3	$Ki_{\text{гидр}E.coli \text{ рассч.}} = 919,9570 + 6,9060 \times O(\phi) + 32,0260 \times Sum(C) D - $	0,847	5,54	130,70	0,00477	20
	$-30,6020 \times Tot(X) D + 164,1250 \times O(X) D + 163,3410 \times O(Z) D -$					
	$-21,7380 \times Tot(Y) D $					
4	$Be_{rudpS.aureus paccy.} = -6,1951 - 0,0151 \times O(Z) D - 0,0472 \times Tot(X) D +$	0,901	12,20	0,339	0,00011	20
	$+0,0333 \times \text{Sum}(\text{C}) \text{D} - 0,2455 \times \text{N}(\text{Y}) \text{D} + 0,0339 \times \text{O}(\phi)$					
5	$Ime_{rudpS.aureus paccy.} = -7,0187 - 0,0436 \times Tot(X) D + 0,0143 \times Sum(Tot) D - 0.0143 \times Sum(Tot) D - 0.00436 \times Sum(Tot) D - $	0,875	9,17	0,265	0,00048	20
	$-0.2695 \times N(Y) D + 0.5890 \times O(E) - 0.1029 \times O(X) D $					
6	$Ki_{rudpS.aureus paccu.} = 281,6789 - 4,4598 \times S PM3 - 5,3096 \times Tot(X) D +$	0,931	14,10	26,713	0,00005	20
	$+1,3364 \times Sum(Tot) D - 26,2486 \times N(Y) D + 2,5982 \times O(\phi) + 1000$					
	$+8,0658 \times C PM3$					

N⁰	Уравнение регрессии	R	F	S	р	N
1	2	3	4	5	6	7
1	$Be_{rudpE.coli pacc4.} = -2,2795 - 0,6172 \times N(Z) D - 0,1729 \times Sum(N)D +$	0,781	5,88	0,919	0,00474	20
	$+1,1392 \times P PM3 - 2,2665 \times C (q)$					
2	$Ime_{\text{гидр}E.coli \text{ рассч.}} = -6,4453 + 0,0885 \times C(X) D - 0,3057 \times Sum(N)D - 0$	0,702	3,65	1,07	0,0284	20
	$-0,5120 \times N(Z) D - 0,1072 \times C(Y) D $					
3	$Ki_{rudpE.coli pacey.} = -39,9800 + 58,9900 \times C(Y) D - 1833,1300 \times H(q) +$	0,953	11,06	112,23	0,00041	20
	$+ 121,7800 \times Sum(N)D - 10,7200 \times H(Z)D + 3,3600 \times Mvol PM3 +$					
	$+1407,9500 \times N(E) - 96,6400 \times C(E) + 19,4100 \times Sum(O) D - 8,1900 \times O(\phi)$					
4	$Be_{rudpS.aureus pacey.} = -3,4514 + 0,1238 \times H(Y) D + 0,1533 \times Sum(O) D - 0.0000000000000000000000000000000000$	0,934	9,47	0,603	0,00057	20
	$-0,4964 \times Sum(N)D + 0,3278 \times N(Z)D - 0,3368 \times N(Z) D +$					
	$+2,1818 \times H(q) - 0,2117 \times Tot(Y) D + 0,1786 \times C(Y) D $					
5	$Ime_{\text{гидр}S.aureus paccy.} = -8,8111 - 0,2296 \times H(X) D + 0,2681 \times C(X) D + 0,2681 \times$	0,715	5,59	0,999	0,00808	20
	$+0,2033 \times N(Z) D $					
6	$Ki_{rudpS.aureus paccy.} = -139,9260 - 26,7400 \times N(Z)D + 16,8860 \times Sum(O) D -$	0,984	35,69	34,11	0,000	20
	$-1,0770 \times Tot(Y) D + 216,5380 \times N(E) - 5,4370 \times H(X) D +$					
	$+2.8760 \times O(\omega) - 75.6740 \times P.PM3 + 62.7680 \times O(E) + 1.4390 \times Sum(C) D $					

Таблица 50 – Уравнения регрессии связи Ве_{гидрЕ.coli}, Ве_{гидрБ.aureus}, Ime_{гидрЕ.coli}, Ime_{гидрБ.aureus}, Ki_{гидрЕ.coli}, Ki_{гидрБ.aureus} с квантовохимическими параметрами и структурными дескрипторами гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот

2.2.4. Компьютерная реализация составленных зависимостей «структурасвойство» программы: AK_QSAR (молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2) и AK QSAR (молекулярный докинг гидролаза *E.coli*(*S.aureus*))

Результаты проведенных исследований «структура-свойство» по прогнозированию скоринговых функций по ферментам ЦОГ 1 и 2, и гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, послужили основой для создания компьютерных программ:

- AK_QSAR (молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2) свидетельство о регистрации электронного ресурса №24146 [24] (приложение 2).
- AK_QSAR (молекулярный докинг гидролаза *E.coli*(*S.aureus*)) свидетельство о регистрации электронного ресурса №24145 [23] (приложение 2).

Разработанные версии программ можно использовать для ряда производных антраниловой кислоты, хиназолин-4-она, бензоксазин-4-она, тетрагидрохиназолин-4-она, салициловой и никотиновой кислот. AK_QSAR (молекулярный докинг ЦОГ 1 и 2) и AK_QSAR (молекулярный докинг гидролаза *E.coli(S.aureus))* могут применяться для выполнения научно- исследовательской работы. Программы реализованы в Windows 7 с использованием Microsoft Excel 2007 и VBA (Visual Basic for Applications (Visual Basic для приложений)).

Результаты работы компьютерных программ, позволяют использовать рассчитанные скоринговые функции в проведении исследований «структура- активность» и виртуального скрининга БАВ на ПВА, АА и ПМА.

2.3. Выводы по главе 2

1. Определены структурные дескрипторы для проведения исследований «структура-активность»: квантово- химические дескрипторы, физико-химические дескрипторы и скоринговые функции.

2. С целью составления качественных и количественных моделей «структура -активность» получены модели прогнозирования констант липофильности и ионизации с использованием квантово-химических дескрипторов полученных полуэмпирическим методом PM3, с помощью программы Gaussian 03.

3. Проведен молекулярный докинг анализируемых производных антраниловой кислоты с биологическими мишенями – ферментами, для моделирования противовоспалительной и анальгетической активностей (циклооксигеназа 1 и 2) и противомикробной активности (MurB (*E.coli*), гидролаза *E.coli* и *S.aureus*).

4. Для виртуального скрининга, с целью быстрого проведения молекулярного докинга большого числа соединений, получены модели теоретического расчёта скоринговых функций по ферментам: ЦОГ 1 и 2, и гидролаза *E.coli* и *S.aureus*.

Таким образом, в главе 2 мы определились с перечнем структурных дескрипторов, и для проведения виртуального скрининга получили три модели их теоретического расчёта: «структура- липофильность», «структура-ионизация» и «структура –скоринговая функция».

ГЛАВА 3. КАЧЕСТВЕННЫЕ МОДЕЛИ КОНСТРУИРОВАНИЯ БИОЛО-ГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ»

Известно множество подходов молекулярного дизайна, связанных с конструированием БАВ, в отдельную группу функционально-ориентированного дизайна можно выделить качественные зависимости «структура-активность». Основной отличительной чертой качественных моделей от количественных, является возможность отбора потенциально активных соединений с выраженной биологической активностью. При этом отбор проводится без количественного прогнозирования уровня БА, особенности моделей качественного отбора приведены в монографии (приложение 7). Прогнозируемая активность отобранных соединений, в результате качественного поиска, должна превышать пороговое значение биологической активности, установленное разработанной моделью.

Качественное моделирование «структура-активность» основано на запатентованной методике разработанной Коркодиновой Л. М. и Мардановой Л. Г., описанной в патенте [92] и основанной на кластерном подходе. Объектом исследования являются производные антраниловой кислоты с противовоспалительной, анальгетической [107] и противомикробной [126] активностями.

В исследовании качественной зависимости «структура-активность» использованы экспериментальные результаты определения БА из банка данных кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения [39, 55, 57, 63, 65, 71, 72, 73, 75 – 77, 81, 83, 97, 108, 119 – 123, 125, 127, 128, 136].

Для построения качественных моделей «структура-активность», из рядов производных антраниловой кислоты сформированы выборки по БА: противовоспалительной (ПВА), анальгетической (АА) и противомикробной (ПМА). Распределение по рядам соединений, включенных в качественные модели отбора БАВ, основано на анализе ранее проводимых исследований «структура-активность» [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75]. Для получения выборки по ПВА (86 соединений), использованы 4 ряда производных антраниловой кислоты: 1. N-Замещенные антраниловые кислоты (таблица 51); 2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (таблица 52); 3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (таблица 53); 4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (таблица 54).

Таблица 51 – Соединения 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоо П С-ОН ты для проведения моделирования ПВА

 $N-R^2$

N⁰	X	Y	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2
1	2	3	4	5
13	Н	Н	CH ₂ CH=CH ₂	Н
23	Н	Н	Н	COCONHCH ₂ CH=CH ₂
33	Н	Н	Н	СО 2-фурил
43	Н	Н	$CH_2C_6H_5$	Н
53	Н	Н	Н	CO 2-OCH ₃ C ₆ H ₄
63	H	Н	Н	COCH ₂ C ₆ H ₅
73	Br	Н	Н	СО адамантил
83	Br	Br	Н	СО адамантил
93	Н	Н	Н	COCH ₃
103	Н	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	COCH ₃
113	Н	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	СО 2-фурил
123	Н	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	COC ₆ H ₅
133	Br	Н	Н	COC ₆ H ₅
143	Br	Н	Н	$CO 3-NO_2C_6H_4$
153	Br	Н	Н	COCH ₂ C ₆ H ₅
163	Br	Н	Н	СО 2-фурил
173	Ι	Н	Н	COCH=CHCOOH
183	Ι	Н	Н	CO n-C ₃ H ₆ Cl
193	Ι	Н	Н	$CO 4-ClC_6H_4$
203	Ι	Η	Н	$\overline{\text{CO 4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4}$
213	Ι	Η	Н	$OCH(C_6H_5)_2$
223	Ι	Н	Н	СО 2-фурил

Таблица 52 –



Соединения 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды Nароилантраниловых кислот для проведения моделирования ПВА

N⁰	Х	\mathbf{R}^1	\mathbf{R}^2
1	2	3	4
343	Н	CO 4–BrC ₆ H ₄	NHCH ₂ CH=CH ₂
353	Н	СО 2-фурил	NHCH ₂ CH=CH ₂
363	Br	CO 2–COOHC ₆ H ₄	NH ₂
373	Br	СО 2-фурил	NHC ₆ H ₁₁ (циклогексил)
383	Ι	СО 2-фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅
393	Н	$CO 4-NO_2C_6H_4$	NHCH ₂ CH=CH ₂
403	Br	СО 2-фурил	NHNHCOCH ₂ Cl
413	Br	СО 2-фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
423	Br	СО 2-фурил	NHCH ₃
433	Br	СО 2-фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅
443	Ι	СО 2-фурил	NHCH ₃
453	Н	CO 3, 4, 5–(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	NHCH ₂ CH=CH ₂
463	Br	СО 2-фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
473	Br	СО 2-фурил	NHNHCO 2-фурил
48 3	Br	СО 2-фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅
49 3	Br	СО 2-фурил	NHNHCO 2–COOHC ₆ H ₄
503	Ι	СО 2-фурил	$N(CH_3)_2$
513	Br	$CO 2-OCH_3C_6H_4$	$\rm NH_2$
523	Br	$CO 3-NO_2C_6H_4$	NH ₂
533	Br	СО 2-фурил	NHNH ₂
543	H	$CO 4-OCH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH=CH ₂
553	Ι	$CO C_6H_5$	NHCH ₂ CH ₂ OH

Таблица 53 – Соединения 3 ряда: гидразиды и амиды N- ацилантрани-





N⁰	X	Y	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2
1	2	3	4	5
633	Н	Н	CO COOC ₂ H ₅	NHNHCOCOOC ₂ H ₅
643	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	NHNH ₂

1	2	3	4	5
653	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	NHCH ₂ CH=CH ₂
663	Н	Н	СО СООН	NHCH ₂ CH=CH ₂
673	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	$NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$
683	Н	Н	CO COOC ₂ H ₅	NHCH ₂ CH=CH ₂
693	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	$NHCH_2C(CH_3)_3$
703	Br	Br	CO CH ₃	NHNH ₂
713	Br	Br	CO CH ₃	NHCH ₃
723	Br	Br	CO CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OH
733	Br	Br	CO CH ₃	$NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$
743	Br	Br	CO CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅
753	H	Н	СО адамантил	NHCH ₂ CH=CH ₂
763	Br	Н	CO CH ₂ CH ₂ COOH	NH_2
773	Br	Н	CO CH=CHCOOH	NH_2
783	Br	Н	$CO C_2H_4Cl$	$ m NH_2$
793	Br	Н	$CO C(CH_3)=CH_2$	NH_2
803	Br	Н	$CO CH_2Cl$	$\rm NHC_6H_5$
813	Br	Н	CO CH ₃	$ m NH_2$
823	Br	Η	CO CH ₂ Cl	NH ₂
833	Br	Н	$CO CH_2CH_2CH_2CI$	NH_2
843	Br	Η	CO CH ₂ Cl	NHCH ₂ CH=CH ₂
853	Br	Н	CO CH ₂ CH ₂ Cl	NHCH ₂ CH=CH ₂
863	Ι	Η	CO CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅

Таблица 54 – Соединения 4 ряда: ариламиды N-ацил-N- алкенилантрани-

ловых кислот для проведения моделирования ПВА

N⁰	R^1	R^2	\mathbb{R}^3
1	2	3	4
963	CH ₂ CH=CH ₂	СО адамантил	NH 4- BrC_6H_4
973	CH ₂ CH=CClCH ₃	СО адамантил	NH 4 -BrC ₆ H ₄
98 3	CH ₂ CH=CH ₂	CO CH ₃	NH 4-ClC ₆ H ₄
99 3	CH ₂ CH=CH ₂	CO CH ₃	NH 4- BrC_6H_4
1003	CH ₂ CH=CH ₂	СО 2-фурил	NH 4 -BrC ₆ H ₄
1013	CH ₂ CH=CClCH ₃	CO CH ₃	NH 5-бром пири-
			дин-2-ил
1023	CH ₂ CH=CClCH ₃	CO CH ₃	NH 2-CH ₃ C ₆ H ₄
1033	CH ₂ CH=CClCH ₃	CO CH ₃	$NH 4-CH_3C_6H_4$
1043	CH ₂ CH=CClCH ₃	CO CH ₃	NH 4-OCH ₃ C ₆ H ₄

1	2	3	4
1053	CH ₂ CH=CClCH ₃	CO CH ₂ Cl	NH C ₆ H ₅
1063	CH ₂ CH=CClCH ₃	$CO C_2H_5$	NH C ₆ H ₅
1073	CH ₂ CH=CH ₂	CO C ₆ H ₅	NH 3-CH ₃ C ₆ H ₄
1083	CH ₂ CH=CClCH ₃	СО 2-фурил	NH C ₆ H ₅
1093	CH ₂ CH=CClCH ₃	Н	NH 3-CH ₃ C ₆ H ₄
1103	CH ₂ CH=CClCH ₃	Н	$NH 4-CH_3C_6H_4$
1113	CH ₂ CH=CClCH ₃	Н	NH 4-BrC ₆ H ₄
1123	CH ₂ CH=CClCH ₃	Н	NH 4- ClC_6H_4
1133	CH ₂ CH=CClCH ₃	Н	NH 4-OCH ₃ C ₆ H ₄

Для получения выборки по АА (34 соединения), использованы 2 ряда производных антраниловой кислоты: 1. N-Замещенные антраниловые кислоты (таблица 55); 2. Замещенные амиды и гидразиды N-ацил 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот (таблица 56).

Таблица 55 – Соединения 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоты О Для проведения моделирования АА

$\widehat{}$	_C-OF
	$N-R^2$
	R^1

No	\mathbf{R}^1	\mathbf{R}^2
1	2	2
1	Ζ	3
1213	CH ₂ CH=CClCH ₃	Н
1223	CH ₂ CH=CH ₂	Н
1233	Н	CO 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
1243	Н	COCONHCH ₂ CH=CH ₂
1253	Н	COCOOC ₂ H ₅
1263	Н	СО 2-фурил
1273	Н	СО адамантил
1283	$CH_2C_6H_5$	Н
1293	Н	CO 2-OCH ₃ C ₆ H ₄
1303	Н	COCH ₂ C ₆ H ₅

Таблица 56 –

Соединения 2 ряда: амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-



дибром(*H*)антраниловых кислот для проведения моделирования АА

N⁰	Х	Y	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	\mathbb{R}^3
1	2	3	4	5	6
1343	Н	Н	Н	CO 4-BrC ₆ H ₄	NH CH ₂ CH=CH ₂
1353	Н	Н	Н	СО 2-фурил	NHCH ₂ CH=CH ₂
1363	Η	Η	Н	$CO 4-NO_2C_6H_4$	NH CH ₂ CH=CH ₂
1373	Н	Н	Н	CO 3,4,5-(OCH ₃) ₃ C ₆ H ₂	NH CH ₂ CH=CH ₂
1383	Н	Н	Н	CO COOC ₂ H ₅	NH
					NHCOCOOC ₂ H ₅
1393	Н	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	NH NH ₂
1403	Η	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	NH CH ₂ CH=CH ₂
1413	Н	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	$NH (CH_2)_2 N(C_2 H_5)_2$
1423	Н	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	$NH CH_2 CH (CH_3)_2$
1433	Br	Br	Н	CO CH ₃	NH CH ₃
1443	Br	Br	Н	CO CH ₃	NH CH ₂ CH ₂ OH
1453	Br	Br	Н	CO CH ₃	NH CH ₂ C ₆ H ₅
1463	Η	Н	Н	СО адамантил	NH CH ₂ CH=CH ₂
1473	Η	Н	Н	$CO COOC_2H_5$	NH C ₆ H ₁₁ (цикло-
					гексил)
1483	Н	Н	Н	CO COOC ₂ H ₅	4-морфолинил
1493	Н	Н	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	$NH (CH_2)_2 CH (CH_3)_2$
1503	Η	Η	Н	CO CONHCH ₂ CH=CH ₂	NH CH ₂ CH ₂ OH
1513	Н	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	СО адамантил	NH 4 -BrC ₆ H ₄
1523	Н	Н	CH ₂ CH=CH ₂	CO CH ₃	NH $4-ClC_6H_4$
1533	Н	Н	CH ₂ CH=CH ₂	CO CH ₃	$NH 4-BrC_6H_4$
1543	Η	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	CO CH ₃	NH 5-бром пири-
					дин-2-ил
1553	Н	H	CH ₂ CH=CH ₂	CO C ₆ H ₅	NH 3-CH ₃ C ₆ H ₄
1563	H	H	CH ₂ CH=CClCH ₃	CO CH ₃	$NH 4-BrC_6H_4$
1573	Н	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	CO CH ₂ Cl	NH 4 -BrC ₆ H ₄

Для получения выборки по ПМА (60 соединений), использованы 3 ряда производных антраниловой кислоты: 1. N-Замещенные антраниловые кислоты (таблица 57); 2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (таблица 58); 3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (таблица 59).





Соединения 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоты для проведения моделирования ПМА

No	Х	Y	\mathbf{R}^{1}
1	2	3	4
1643	Br	Н	CO C ₆ H ₅
1653	Br	Н	CO 2–OCH ₃ C ₆ H ₄
1663	Br	Н	$CO 3-NO_2C_6H_4$
1673	Br	Η	$CO 4-BrC_6H_4$
1683	Br	Η	$CO CH_2C_6H_5$
1693	Ι	Η	CO CH=CHCOOH
1703	Ι	Η	$CO C_2H_4Cl$
1713	Ι	Η	CO C ₃ H ₆ Cl
1723	Ι	Η	$CO 3-NO_2C_6H_4$
1733	Ι	Н	CO 4–BrC ₆ H ₄
1743	Ι	Н	$CO 4-CH_3C_6H_4$
1753	Ι	Η	$CO CH_2C_6H_5$
1763	Ι	Η	СО 2-фурил
1773	Br	Br	$CO CH_2C_6H_5$
1783	Br	Br	CO CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1793	Br	Br	СО 2-фурил
1803	Br	Η	CO CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1813	Br	Η	СО адамантил
1823	Br	Br	СО адамантил
1833	Ι	Н	СО адамантил

Таблица 58 –





No	X	Y	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2
1	2	3	4	5
1903	Br	Н	Н	NH ₂
1913	Br	Н	CO 2–COOHC ₆ Cl ₄	NH ₂

1	2	3	4	5
1923	Br	Н	CO 3–NO ₂ C ₆ H ₄	NH ₂
1933	Br	Н	CO 4–CH ₃ C ₆ H ₄	NH ₂
1943	Cl	Н	$CO 4-ClC_6H_4$	NH CH ₂ C ₆ H ₅
1953	Br	Н	$CO C_6H_5$	NH C ₆ H ₅
1963	Br	Н	СО 2-фурил	NH NHCO 2-фурил
1973	Br	Н	$CO C_6H_5$	NH CH ₂ CH ₂ OH
1983	Br	Н	CO 4–ClC ₆ H ₄	NH ₂
1993	Cl	Н	CO 4–ClC ₆ H ₄	NH 2–CH ₃ C ₆ H ₄
2003	Br	Н	$CO 4-NO_2C_6H_4$	NH C ₆ H ₅
2013	Br	Н	СО 2-фурил	NH NHCOCH ₂ Cl
2023	Br	Н	$CO C_6H_5$	NH ₂
2033	Br	Н	CO 2–OCH ₃ C ₆ H ₄	NH ₂
2043	Br	Н	$CO 4-NO_2C_6H_4$	NH CH ₃
2053	Br	Н	$CO 4 - NO_2C_6H_4$	4-морфолинил
2063	Ι	Н	CO 4–CH ₃ C ₆ H ₄	4-морфолинил
2073	Ι	Η	$CO C_6H_5$	NH NHCO (2-фурил)
2083	Ι	Η	$CO C_6H_5$	$NH NH COCH_2CH(CH_3)_2$
2093	Br	Br	$CO C_6H_5$	NH C ₆ H ₁₁ (циклогексил)

Таблица 59 – Соединения 3 ряда: гидразиды и амиды N- ацилантраниловых кислот для проведения моделирования ПМА



N⁰	Х	Y	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2
1	2	3	4	5
2153	Br	Η	CO CH ₂ CH ₂ COOH	$ m NH_2$
2163	Br	Η	CO CH=CHCOOH	$ m NH_2$
2173	Br	Η	CO CH ₂ CH ₃	$ m NH_2$
2183	Br	Η	$COC(CH_3)=CH_2$	$ m NH_2$
2193	Br	Η	$CO CH(C_6H_5)_2$	$ m NH_2$
2203	Br	Η	CO CH ₃	NHCH ₃
2213	Br	Η	CO CH ₂ Cl	NHCH ₃
2223	Br	Η	CO CH ₂ Cl	NHNH ₂
2233	Br	Η	CO CH ₂ Cl	NHCH ₂ C ₆ H ₅
2243	Br	Η	$CO CH_2C_6H_5$	NHCH ₂ CH ₂ OH
2253	Br	Br	CO CH ₃	NHCH ₃
2263	Br	Br	$CO CH_2C_6H_5$	NHNH ₂
2273	Br	Η	СО адамантил	NHCH ₂ CH ₂ OH

1	2	3	4	5
2283	Br	Н	СО адамантил	NHCH ₃
2293	Br	Br	СО адамантил	NHCH ₂ CH ₂ OH
2303	Ι	Н	СО адамантил	NHNH ₂
2313	Ι	Н	СО адамантил	NHNH C ₆ H ₅
2323	Br	Н	СО адамантил	NHCH ₂ CH ₃
2333	Br	Η	СО адамантил	NHCH ₂ C ₆ H ₅
2343	Br	Н	СО адамантил	NHC ₆ H ₁₁ (циклогексил)

В результате получены два типа моделей качественного поиска для проведения функционально-ориентированного дизайна:

1 тип. Модель на основе интервалов физико-химических дескрипторов.

2 тип. Модель на основе интервалов скоринговых функций.

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

3.1. Модель на основе интервалов физико-химических дескрипторов в качественном поиске производных антраниловой кислоты с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями

Качественный поиск с использованием модели 1 типа на основе интервалов физико-химических дескрипторов, основан на кластерном подходе, группировкой соединений по биологической активности, заключается в определении интервалов физико-химических дескрипторов соединений с выраженной биологической активностью. Определение интервалов «активных» соединений основано на методике, предложенной в патенте [92], в котором описан запатентованный способ отбора противовоспалительных средств. При разработке модели использованы теоретические значения констант липофильности и ионизации, рассчитанные с использованием специально разработанных моделей «структура- липофильность» и «структура-ионизация» [11, 13] для производных антраниловой кислоты и с помощью программы AK_QSAR (logP, pKa, pKв).

Моделирование заключается в расчёте физико-химических дескрипторов конструируемых производных и определении интервалов «активных» структур, отдельно по каждому физико-химическому дескриптору. Валидацию моделей проводили на независимой выборке, путём отбора «активных» структур по константам липофильности [27], кислотности и основности.

Метод поиска «активных» БАВ, разработан для трёх видов биологической активности: противовоспалительной, анальгетической и противомикробной.

Противовоспалительная активность

Рассмотрим качественный способ поиска потенциально активных соединений с противовоспалительной активностью (ПВА) с использованием физикохимических дескрипторов: logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.} [8, 33, 65, 67, 79].

С целью исследования качественной зависимости «структура-активность» производных антраниловой кислоты с ПВА, использованы четыре ряда (86 соединений):

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (13 – 223);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (343 – 553);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (633 – 863);

4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (963 – 1133).

Строение анализируемых производных антраниловой кислоты по ПВА, приведено в таблицах 51 – 54. Экспериментальные данные ПВА (ПВА_{эксп.}) приведены через 4 часа, а для соединений, у которых торможение отёка определено через 3 и 5 часов взят усредненный вариант. Целесообразность выбранного подхода описана в работах [65, 72].

В качестве порогового значения ПВА для выделения «активных» физикохимических дескрипторов, определенной на модели «каррагенинового отёка», ис-
пользовано значение 30%. Поэтому отбор физико-химических дескрипторов «активных» структур, проводили для соединений, экспериментально определенная ПВА, которых превышает 30%.

Все анализируемые соединения (13 – 223, 343 – 553, 633 – 863, 963 – 1133) были объединены в одну таблицу 60. В таблице 60, в столбце физико-химические дескрипторы, выделены значения дескрипторов «активных» структур.

При определении интервалов физико-химических дескрипторов для соединений с ПВА свыше 30%, составляли таблицу, в которой физико-химические дескрипторы: константы липофильности, кислотности и основности расположены в порядке возрастания (таблица 61 приложения 5). Проведенный анализ по константам липофильности, кислотности и основности, позволяет определить интервалы дескрипторов «активных» структур с ПВА свыше 30%. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур - выбросов, качественной модели «структура-ПВА». Полученный результат приведен в таблице 62.

N⁰	$\Pi BA_{3KCII.},$	Физико-химические дескрип-			
	%	торы			
		logP _{рассч.}	pKa _{paccч.}	рКв _{рассч.}	
1	2	3	4	5	
13	37,00	1,66	6,43	12,60	
23	14,50	1,06	7,89	12,03	
33	22,60	2,92	6,34	13,03	
43	13,50	1,95	6,11	13,22	
53	39,80	2,89	6,82	12,74	
63	24,90	1,33	5,47	13,99	
73	64,20	2,02	3,51	14,47	
83	58,70	1,86	4,05	14,74	
93	24,90	1,05	6,35	12,53	
103	42,70	1,13	6,32	13,30	
113	29,25	3,34	6,57	13,27	
123	27,70	2,77	5,92	13,74	
133	39,05	2,46	5,22	13,38	
143	29,55	2,53	6,28	12,92	

Таблица 60 – Экспериментальные результаты ПВА и выделенные физикохимические дескрипторы «активных» структур в рядах 1 - 4

1	2	3	4	5
153	31,30	1,57	6,25	12,65
163	26,30	3,03	5,34	13,24
173	29,85	0,33	6,95	12,12
183	20,20	1,20	6,28	12,59
193	26,90	2,48	4,89	13,55
203	30,80	2,51	5,77	12,89
213	31,45	2,08	5,74	13,63
223	19,45	3,02	5,40	13,19
343	33,60	2,52	7,24	12,45
353	66,30	3,04	8,34	12,52
363	59,95	2,71	7,54	12,45
373	63,65	3,26	7,29	13,14
383	60,05	3,24	7,31	12,83
393	-8,10	1,65	7,76	12,01
403	46,40	3,21	8,65	12,11
413	31,65	3,22	7,87	12,18
423	19,55	3,09	6,94	12,80
433	60,25	3,27	6,89	12,97
443	36,15	2,98	7,64	12,83
453	22,70	3,92	10,06	10,54
463	35,65	3,39	9,03	12,10
473	42,05	3,95	7,97	13,29
483	28,20	3,46	8,24	13,34
493	33,65	3,60	7,98	13,48
503	51,50	3,15	6,85	13,27
513	46,30	2,86	7,04	12,38
523	46,15	1,48	8,39	12,61
533	41,05	3,10	7,91	12,22
543	36,50	2,91	8,46	11,66
553	21,30	2,75	7,15	13,23
633	32,00	0,39	10,66	11,61
643	52,00	2,36	10,56	10,94
653	71,20	2,01	9,70	11,86
663	9,10	1,08	7,94	12,05
673	17,30	2,73	11,14	12,09
683	60,50	1,44	9,04	11,28
693	35,60	2,56	9,26	11,56
703	56,50	2,18	8,04	12,08
713	53,50	1,92	7,04	12,45
723	39,40	1,55	7,37	12,37
733	37,10	2,36	8,21	11,64
743	34,10	2,43	7,08	12,92

1	2	3	4	5
753	68,10	3,17	7,41	12,63
763	14,90	1,15	7,70	11,67
773	20,25	1,18	8,34	11,37
783	42,35	1,96	7,50	11,97
793	31,30	2,07	7,53	11,93
803	69,60	2,29	6,87	13,20
813	53,40	1,84	7,50	12,18
823	44,95	1,85	7,30	12,29
833	38,75	2,07	7,75	11,78
843	19,30	2,06	6,80	13,14
853	47,50	1,89	7,57	13,15
863	12,90	3,24	8,51	11,94
963	52,50	3,91	6,08	14,54
973	15,90	4,01	7,47	13,54
983	56,80	2,46	6,79	13,80
993	26,10	2,46	6,69	13,88
1003	-1,80	3,41	6,90	14,13
1013	8,10	2,83	8,61	13,14
1023	50,10	2,60	7,12	14,04
1033	45,40	2,77	8,41	12,66
1043	42,40	2,33	8,50	12,56
1053	32,90	2,58	7,83	13,10
1063	46,30	2,75	8,28	12,82
1073	58,40	2,77	8,19	13,30
1083	60,00	3,53	6,94	13,84
1093	53,60	3,32	8,47	12,00
1103	40,50	3,26	8,53	12,12
1113	18,00	3,19	6,59	13,42
1123	27,60	3,04	7,47	13,05
1133	38,80	2,77	8,69	12,13

Интервалы физико-химических дескрипторов «активных» структур с ПВА свыше 30%, объединены в модель 1 типа, на основе интервалов физикохимических дескрипторов, дизайна соединений с ПВА (таблица 62).

logP _{pacc4} .	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}
0,39 ÷ 1,13	3,51 ÷ 4,05	$10,94 \div 11,28$
$1,44 \div 1,57$	5,22 ÷ 5,77	11,56 ÷ 12,97
$1,66 \div 2,46$	6,08 ÷ 6,43	$13,14 \div 13,48$
$2,51 \div 2,71$	$6,79 \div 8,53$	$13,63 \div 14,74$
$2,75 \div 2,98$	8,65 ÷ 10,66	
3,04 ÷ 3,95		

Таблица 62 – Интервалы logP_{рассч.}, рКа_{рассч.} и рКв_{рассч.} «активных» структур с ПВА свыше 30%

Проведена проверка полученных моделей качественного поиска соединений с ПВА на 29 соединениях (рис. 75) четырёх рядов (таблица 63), производных антраниловой кислоты, не включенных в выборку при составлении модели:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (233 – 283);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (563 – 623);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (873 – 953);

4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (1143 – 1203).

Рисунок 75



23₃ - **28**₃, **56**₃ - **62**₃, **87**₃ - **95**₃, **114**₃ - **120**₃ X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-NO₂C₆H₄, R³ = OH (**23**₃); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂Cl, R^3 = OH (**24**₃); X = H, Y = H, R^1 = CH₂CH=CClCH₃, R^2 = COCH₂C₆H₅, $R^{3} = OH$ (253); X = H, Y = H, $R^{1} = CH_{2}CH = CClCH_{3}$, $R^{2} = CO 4 - NO_{2}C_{6}H_{4}$, $R^{3} = OH$ (263); X = Br, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO 4$ -BrC₆H₄, $R^3 = OH$ (273); X = I, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = COC_6H_5$, $R^3 = OH$ (283); X = I, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ 2-фурил, $R^3 =$ NHCH₂CH₂OH (**56**₃); X = Br, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO 4-ClC_6H_4$, $R^3 = NHC_6H_5$ (**57**₃); $X = Br, Y = H, R^{1} = H, R^{2} = CO 4 - CH_{3}C_{6}H_{4}, R^{3} = NH_{2}$ (583); $X = I, Y = H, R^{1} = H, R^{2}$ = CO C₆H₅, R^3 = NHCH₃ (**59**₃); X = Br, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 2-фурил, R^3 = NHCH₂CH₂OH (**60**₃); X = Br, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO 4-ClC_6H_4$, $R^3 = NH_2$ (**61**₃); $X = R^2$ Br, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO C₆H₅, R^3 = NH₂ (623); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO

СООС₂H₅, R³ = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**873**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = 4-морфолинил (**883**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (**893**); X = Br, Y = Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**903**); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO CH₂C₆H₅, R³ = NHC₆H₅ (**913**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CH₂Cl, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**923**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CH₂CH₂CH₃, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**933**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NHCH₂CH₂OH (**943**); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NHCH₂C₆H₅ (**953**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CH₂, R² = CO 4-CH₃C₆H₄, R³ = NH 4-BrC₆H₄ (**1143**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH 4-BrC₆H₄ (**1153**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**1173**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**1173**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = H, R³ = NH 2-CH₃C₆H₄ (**1193**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = H, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**1193**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH 2-CH₃C₆H₄ (**1193**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = H, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**1193**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = H, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**1193**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₂CI, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**1193**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₂CI, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**1193**); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₂CI, R³ = NH 3-CH₃C₆H₄ (**1193**); X = H, Y = H, R¹ =

Таблица 63 – Результаты проверки модели 1 типа дизайна соединений с ПВА, на основе интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур (проверочная выборка), величина ошибки отбора (%), число ошибок отбора и точ-

N⁰	$\Pi BA_{3KC\Pi.}, \%$	Эксперимент	Результат отбора по logP _{рассч.} , pKa _{рассч.} , pKB _{рассч.}				Врассч.	
		(результат)	– активно: да или нет					
		(свыше30 % -	logP _{рассч.}	pe-	рКа	pe-	рКв	pe-
		активно (а)	- F - - - - - - - - - -	зуль	рассч.	зуль-	рассч.	зуль
		ИЛИ		тат	1	тат	1	тат
		меньше 30% -		OT-		отбо-		OT-
		неактивно (н/а))		бора		pa		бора
					-			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
233	11,10	н/а	1,57	да	7,11	да	11,86	да
243	33,50	а	1,02	да	6,23	да	12,86	да
253	46,85	a	1,72	да	6,13	да	13,63	да
263	41,90	a	1,16	нет	6,00	нет	13,46	да
273	16,20	н/а	2,49	нет	4,72	нет	13,67	да
283	37,35	a	2,48	нет	5,13	нет	13,37	да
563	25,10	н/а	3,17	да	7,47	да	12,36	да
573	55,50	a	2,64	да	6,56	нет	13,48	да

ность отбора (%)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
583	51,85	a	2,47	нет	7,25	да	12,10	да
593	32,70	a	2,50	нет	7,43	да	12,94	да
603	21,15	н/а	3,17	да	7,43	да	12,39	да
613	65,65	a	2,46	да	6,45	нет	12,67	да
623	38,75	a	2,45	да	7,26	да	12,67	да
873	32,40	a	1,63	нет	9,83	да	11,40	нет
883	17,20	н/а	0,81	да	8,66	да	12,52	да
893	35,60	a	2,51	да	9,64	да	11,94	да
903	33,10	a	2,07	да	7,35	да	12,41	да
913	44,45	a	3,04	да	7,47	да	12,73	да
923	39,85	a	1,88	да	7,63	да	12,84	да
933	25,00	н/а	2,23	да	8,60	нет	11,79	да
943	39,00	a	1,73	да	9,57	да	11,41	нет
953	9,10	н/а	2,69	да	9,85	да	11,31	нет
1143	12,90	н/а	2,78	да	7,25	да	13,55	нет
1153	40,40	а	2,59	да	6,97	да	13,76	да
1163	57,30	a	2,63	да	7,34	да	13,41	да
1173	49,70	а	2,71	да	8,38	да	12,81	да
1183	62,00	а	2,98	да	7,53	да	13,20	да
1193	59,00	a	3,26	да	8,19	да	12,43	да
1203	58,40	a	2,59	да	7,68	да	13,22	да
I	Зеличина ошибк	и отбора в %	41,4%		35,7%		27,6%	
	Число ошибо	к отбора	12		1()	8	
	Точность от	бора в %	58,6%	6	64,3	3%	72,4	%

Для всех 29 соединений экспериментально определена ПВА в %. В столбцах 2 и 3 таблицы 63: эксперимент (результат), приведены результаты определения ПВА проверочной выборки с помощью качественной модели: для соединений с ПВА свыше 30%– активно (а), в случае если ПВА меньше 30% - неактивно (н/а).

Проверку модели дизайна соединений с ПВА проводили с использованием рассчитанных физико-химических дескрипторов. Соединение считается активным, если прогнозируемый физико-химический дескриптор, входит в интервал «активных» структур по logP_{рассч.}, pKa_{рассч.} или pKв_{рассч.} (таблица 62), тогда в столбцах 5, 7, 9 таблицы 63, обозначали «да». В случае, когда дескриптор не входит в интервал «активных» - неактивно «нет».

Валидация качественных моделей отбора, с использованием интервалов logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.} «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%.

рКа_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 9, в процентах величина ошибки равна – 35,7%. Точность качественного отбора – 64,3%. **рКв**_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 8, в процентах величина ошибки равна – 27,6%. Точность качественного отбора – 72,4%.

Анальгетическая активность

Рассмотрим качественный способ поиска потенциально активных соединений с анальгетической активностью (АА) с использованием физико-химических дескрипторов: logP_{pace4}, pKa_{pace4}.

С целью исследования качественной зависимости «структура-AA» производных антраниловой кислоты с AA, проведено исследование двух рядов производных антраниловой кислоты (34 соединения):

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (**121**3 – **130**3);

2. Амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот (**134**3 – **157**3).

Строение анализируемых производных антраниловой кислоты с АА, приведено в таблицах 55 и 56.

В качестве пороговой величины AA, для выделения физико-химических дескрипторов «активных» структур, использовано значение 20 сек (AA определена на модели «горячая пластинка»). Поэтому отбор значений физико-химических дескрипторов «активных» структур, проводили для соединений, с экспериментально определенной AA свыше 20 сек.

Все анализируемые соединения (1213 – 1303, 1343 – 1573) были объёдинены в одну таблицу 64. В таблице 64, в столбце физико-химические дескрипторы, выделены значения дескрипторов «активных» структур жирным шрифтом.

№	$AA_{3KCII.}$	Физико-хим	ические дес	Физико-химические дескрипторы			
	сек	logP _{рассч.}	pKa _{рассч.}	рКврассч.			
1	2	3	4	5			
1213	27	1,74	6,74	12,40			
1223	23	1,66	6,43	12,60			
1233	17,3	2,48	5,10	13,42			
1243	16,2	1,06	7,89	12,03			
1253	13,5	0,44	7,17	11,91			
1263	17,0	2,92	6,34	13,03			
1273	17,1	2,04	3,93	14,14			
1283	14,6	1,95	6,11	13,22			
1293	17,6	2,89	6,82	12,74			
1303	22,8	1,33	5,47	13,99			
1343	17,4	2,52	7,24	12,45			
1353	31,8	3,04	8,34	12,52			
1363	23,0	1,65	7,76	12,01			
1373	24,4	3,92	10,06	10,54			
1383	26,0	0,39	10,66	11,61			
1393	36,6	2,36	10,56	10,94			
1403	31,6	2,01	9,70	11,86			
1413	31,3	2,73	11,14	12,09			
1423	27,0	2,56	9,26	11,56			
1433	21,4	1,92	7,04	12,45			
1443	19,0	1,55	7,37	12,37			
1453	27,4	2,43	7,08	12,92			
1463	27,0	3,17	7,41	12,63			
1473	31,0	1,63	9,83	11,40			
1483	25,0	0,81	8,66	12,52			
1493	28,0	2,51	9,64	11,94			
1503	41,3	1,73	9,57	11,41			
1513	11,0	4,01	7,47	13,54			
1523	29,0	2,46	6,79	13,80			
1533	17,0	2,46	6,69	13,88			
1543	27,0	2,83	8,61	13,14			
1553	13,6	2,77	8,19	13,30			
1563	21,2	2,59	6,97	13,76			
1573	15.2	2.63	7 34	13 41			

Таблица 64 – Экспериментальные результаты АА рядов 1 - 2 и выделенные значе-

При определении интервалов физико-химических дескрипторов, для соединений с АА свыше 20 сек, составляли таблицы, в которых физико-химические де-

скрипторы: константы липофильности, кислотности и основности расположены в порядке возрастания (таблица 65 приложения 5). Проведенный анализ по константам липофильности, кислотности и основности, позволяет выделить интервалы дескрипторов «активных» структур с АА, экспериментально определенная АА, которых свыше 20 сек. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур – выбросов, качественной модели «структура-АА». Полученный результат приведен в таблице 66.

Интервалы физико-химических дескрипторов «активных» структур с АА свыше 20 сек, объединены в модель 1 типа, на основе интервалов физикохимических дескрипторов, дизайна соединений с АА (таблица 66).

Таблица 66 – Интервалы logP_{рассч.}, рКа_{рассч.} и рКв_{рассч.} «активных» структур с АА свыше 20 сек

logP _{paccy.}	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}
0,39 ÷ 1,33	5,47 ÷ 6,43	$10,54 \div 11,86$
1,63 ÷ 2,01	$6,74 \div 7,08$	$11,94 \div 12,09$
$2,36 \div 2,83$	7,41 ÷ 7,76	$12,40 \div 12,63$
3,04 ÷ 3,92	8,34 ÷ 11,14	12,92 ÷ 13,14
		13,76 ÷ 13,99

Проведена проверка полученных моделей качественного поиска соединений с AA, на проверочной выборке, из 9 соединений (рис. 76), двух рядов производных антраниловой кислоты (таблица 67) не включенных в выборку при составлении модели:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (1313 – 1333);

2. Амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот (1583 – 1633).

Рисунок 76



 $\begin{array}{l} \textbf{1313} - \textbf{1333}, \textbf{1583} - \textbf{1633} \\ \text{X = H, Y = H, R^{1} = H, R^{2} = \text{CO 3-CH}_{3}\text{C}_{6}\text{H}_{3}, R^{3} = \text{OH (1313)}; \text{ X = H, Y = H, R^{1} = H, R^{2} \\ \text{= CO 4-NO}_{2}\text{C}_{6}\text{H}_{4}, R^{3} = \text{OH (1323)}; \text{ X = H, Y = H, R^{1} = H, R^{2} = \text{COCH}_{2}\text{Cl}, R^{3} = \text{OH} \end{array}$

(1333); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-OCH₃C₆H₄, R³ = NH CH₂CH=CH₂ (1583); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO COOH, R³ = NH CH₂CH=CH₂ (1593); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NH CH₂CH=CH₂ (1603); X = Br, Y = Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NHNH₂ (1613); X = Br, Y = Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NH (CH₂)₂CH(CH₃)₂ (1623); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO 2-фурил, R³ = NH C₆H₅ (1633)

Для всех 9 соединений экспериментально определена АА в сек. В столбцах 2 и 3 таблицы 67: эксперимент (результат), приведены результаты экспериментального определения АА проверочной выборки с помощью качественной модели: для соединений с АА свыше 20 сек – активно (а), в случае, если АА меньше 20 сек - неактивно (н/а).

Таблица 67 – Результаты проверки модели 1 типа дизайна соединений с АА, на основе интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур (проверочная выборка), величина ошибки отбора (%), число ошибок отбора и точ-

N⁰	АА _{эксп.} , сек	Эксперимент Результат отбора по logP _{рассч.} , рКа _{рассч.} ,						
		(результат)	I	рКв _{рассч.} – активно: да или нет				
			logP	pe-	pKa	pe-	рКв	pe-
		(свыше 20 сек	рассч.	зуль	рассч.	зуль	рассч.	зуль
		- активно (a)		тат		тат	-	тат
		или		от-		от-		от-
		меньше 20 сек		бора		бора		бора
		-неактивно						
		(н/а))						
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1313	11,7	н/а	2,50	да	6,00	да	12,72	нет
1323	13,8	н/а	1,57	нет	7,11	нет	11,86	да
1333	21,3	a	1,02	да	6,23	да	12,86	нет
1583	17,8	н/а	2,91	нет	8,46	да	11,66	да
1593	24,4	a	1,08	да	7,94	нет	12,05	да
1603	24,0	a	1,44	нет	9,04	да	11,28	да
1613	16,4	н/а	2,18	нет	8,04	нет	12,08	да
1623	20,0	н/а	2,36	да	8,21	нет	11,64	да
1633	11,3	н/а	3,53	да	6,94	да	13,84	да
Be	еличина ошибки	и отбора в %	44,	4%	44,	4%	66,	6%
	Число ошибо	к отбора	4	4	۷ ک	1	6)
	Точность отб	ора в %	55,	6%	55,	6%	33,4	4%

ность отбора (%)

Проверку модели дизайна соединений с АА проводили с использованием рассчитанных значений физико-химических дескрипторов. Соединение считается активным, если прогнозируемый физико-химический дескриптор, входит в интервал «активных» структур по logP_{рассч.}, pKa_{рассч.} или pKв_{рассч.} (таблица 66), в столбцах 5, 7, 9 таблицы 67 обозначали «да». В случае, когда дескриптор не входит в интервал «активных» - неактивно «нет».

Валидация качественных моделей отбора, с использованием интервалов logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.} «активных» структур с AA свыше 20 сек, на 9 соединениях, показала следующие результаты:

 $logP_{paccu.}$: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки равна – 44,4%. Точность качественного отбора – 55,6%. **рКа**_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки равна – 44,4%. Точность качественного отбора – 55,8%. **рКв**_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 6, в процентах величина ошибки равна – 66,6%. Точность качественного отбора – 33,4%.

Противомикробная активность

Рассмотрим способ качественного поиска потенциально активных соединений с противомикробной активностью (ПМА) с использованием моделей на основе физико-химических дескрипторов, в отношении двух штаммов микроорганизмов: *E.coli* и *S.aureus*, на моделях качественного поиска «структура-активность», с использованием интервалов физико-химических дескрипторов (logP_{pace4}, pKa_{pace4}, pKB_{pace4}):

- Модель интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур с ПМА по *E.coli*.
- Модель интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур с ПМА по *S.aureus*.

С целью исследования качественной зависимости «структура-активность» производных антраниловой кислоты, использована выборка, состоящая из трёх рядов (60 соединений):

1. N-замещенные антраниловые кислоты (1643 – 1833);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (1903 – 2093);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (2153 – 2343).

Строение анализируемых производных антраниловой кислоты по ПМА приведено таблицах 57 – 59.

В качестве порогового значения ПМА определенной на модели «двухкратных серийных разведений», для выделения физико-химических дескрипторов «активных» соединений, использовано значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) равное 250 мкг/мл. Поэтому отбор физико-химических дескрипторов «активных» структур проводили для соединений, экспериментально определенная МПК которых не более 250 мкг/мл.

В таблицах 68 и 72, в графе физико-химические дескрипторы, выделены значения для «активных» структур с ПМА *E.coli* и ПМА *S.aureus*.

Модель интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур с ПМА по *E.coli*

При построении модели интервалов физико-химических дескрипторов с ПМА по *E.coli*, использованы экспериментальные результаты исследования ПМА по ornoшenuю к *E.coli*, по 60 производным антраниловой кислоты. Все анализируемые соединения (1643 – 1833, 1903 – 2093, 2153 – 2343) были объёдинены в одну таблицу 68. Физико-химические дескрипторы «активных» структур выделены жирным шрифтом.

При определении интервалов физико-химических дескрипторов для соединений с МПК(*E.coli*) не более 250 мкг/мл, составляли таблицы в которых физикохимические дескрипторы : константы липофильности, кислотности и основности расположены в порядке возрастания (таблица 69 приложения 5). Проведенный анализ по константам липофильности, кислотности и основности, позволяет выделить интервалы «активных» структур с ПМА по отношению к *E.coli*, с экспериментально определенной МПК (*E.coli*) не более 250 мкг/мл. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур – выбросов, качественной модели «структура-ПМА *E.coli*». Полученный результат приведен в таблице 70.

Таблица 68 – Экспериментальные результаты МПК по *E.coli* соединений рядов 1

		-			
Nº	МПК _{эксп. (E. coli)} ,	Физико-химические дескрип-			
	мкг/мл	торы а	ктивных ст	руктур	
		logP _{рассч.}	pKa _{paccч.}	рКв _{рассч.}	
1	2	3	4	5	
1643	62	2,57	5,84	13,51	
1653	2	3,06	6,42	12,98	
1663	250	1,70	7,18	12,89	
1673	500	2,58	5,51	13,75	
1683	250	1,31	5,11	14,33	
1693	500	0,25	6,91	12,43	
1703	500	1,07	6,76	12,68	
1713	250	1,04	6,25	13,14	
1723	250	1,66	7,33	12,81	
1733	250	2,63	5,52	13,60	
1743	62	2,60	6,59	12,99	
1753	250	1,31	5,18	14,28	
1763	500	3,15	5,65	13,63	
1773	1500	1,55	5,16	13,78	
1783	1000	1,13	6,16	13,06	
1793	1500	2,97	5,44	13,54	
1803	1000	1,04	6,18	13,19	
1813	1000	2,02	3,51	14,47	
1823	1500	1,99	3,26	14,63	
1833	1500	2,02	3,58	14,42	
1903	1000	2,32	7,28	11,77	
1913	15,6	2,63	6,18	12,95	
192 3	1500	1,56	7,82	12,20	
1933	1000	2,46	7,45	12,06	
1943	500	2,61	6,98	13,34	
1953	1000	2,65	6,59	13,54	

- 3, и выделенные физико-химические дескрипторы «активных» структур

1	2	3	4	5
1963	1000	3,92	8,28	13,28
1973	1000	2,61	7,13	13,06
1983	1500	2,44	6,53	12,74
1993	1000	2,68	7,03	13,25
2003	1000	1,80	8,51	12,75
2013	500	3,22	8,20	12,92
2023	500	2,44	6,77	12,57
2033	1500	2,88	7,19	12,19
2043	500	1,59	8,10	12,15
2053	500	2,01	8,47	12,62
2063	1500	2,87	7,45	12,82
2073	1000	3,43	7,95	12,76
2083	500	2,84	9,22	12,09
2093	1000	2,69	7,76	12,76
2153	1000	1,66	8,63	11,47
2163	1000	1,11	7,90	11,98
2173	500	1,89	7,74	12,23
2183	250	2,00	7,91	12,09
2193	31	3,29	8,45	11,24
2203	1000	1,84	7,65	12,53
2213	15,6	1,83	7,48	12,64
2223	31,5	2,15	8,52	12,11
2233	1500	2,27	7,43	13,31
2243	250	1,79	6,94	13,96
2253	250	1,85	7,12	12,81
2263	1500	2,78	8,67	11,79
2273	1500	2,58	5,91	13,84
2283	3,9	3,05	5,47	13,80
2293	250	2,55	6,13	13,87
2303	1000	3,40	6,65	13,15
2313	500	3,94	7,75	13,29
2323	2	3,08	5,84	13,87
2333	1000	3,74	6,68	13,37
2343	62	3,30	4,13	16,14

Интервалы физико-химических дескрипторов «активных» структур с МПК (*E.coli*) не более 250 мкг/мл, объединены в модель 1 типа, на основе интервалов физико-химических дескрипторов, дизайна соединений с ПМА *E.coli* (таблица 70).

1 D	TC	TC
logP _{рассч.}	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}
$1,04 \div 1,31$	4,13 ÷ 5,18	$11,24 \div 12,11$
$1,66 \div 1,85$	5,47 ÷ 5,84	12,64 ÷ 13,14
$2,00 \div 2,63$	6,13 ÷ 6,59	13,51 ÷ 13,60
3,05 ÷ 3,30	$6,94 \div 7,48$	13,80 ÷ 16,14
	7,91 ÷ 8,52	

Таблица 70 – Интервалы logP_{рассч.}, рКа_{рассч.} и рКв_{рассч.} «активных» структур с МПК (*E.coli*) не более 250 мкг/мл

Проведена проверка модели качественного поиска соединений с МПК (*E.coli*) не более 250 мкг/мл, на 18 соединениях (рис. 77) производных антраниловой кислоты трёх рядов (таблица 71), не включенных в выборку при составлении модели:

1. N-замещенные антраниловые кислоты (1843 – 1893);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (2103 – 2143);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (2353 – 2413).

Рисунок 77



1843 - 1893, 2103 - 2143, 2353 - 2413

X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–фурил, R² = OH (**1843**); X = I, Y = H, R¹ = CO C₃H₇, R² = OH (**1853**); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = OH (**1863**); X = I, Y = H, R¹ = CO 4– ClC₆H₄, R² = OH (**1873**); X = Br, Y = Br, R¹ = CO CH₂Cl, R² = OH (**1883**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = OH (**1883**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = OH (**1893**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**2103**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**2113**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**2123**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–фурил, R² = NH₂ (**2133**); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NHNHCO CH₂CH₂CH₃ (**2143**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂CH (**213**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂CH (**2353**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (**2363**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₃, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2373**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂C₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (**2383**); X = I, Y = H, R¹ = CO адамантил, $R^2 = NHC_6H_{11}$ (циклогексил) (**239**3); X = I, Y = H, $R^1 = CO$ адамантил, $R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (**240**3); X = Br, Y = H, $R^1 = CO$ адамантил, $R^2 = N$ (C_2H_5)₂ (**241**3)

Для всех 18 соединений экспериментально определена МПК в отношении *E.coli* в мкг/мл. В столбцах 2 и 3 таблицы 71: эксперимент (результат), приведены результаты экспериментального определения ПМА (*E.coli*) проверочной выборки: для соединений с МПК не более 250 мкг/мл - активно (а), в случае, когда МПК свыше 250 мкг/мл - неактивно (н/а).

При проведении проверки модели качественного поиска соединений с ПМА *E.coli*, использованы рассчитанные физико-химические дескрипторы.

Таблица 71 – Результаты проверки модели 1 типа дизайна соединений с ПМА *E.coli*, на основе интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур (проверочная выборка), величина ошибки отбора (%), число ошибок отбора и точность отбора (%)

N⁰	МПК _{эксп.}	Экспери- Результат отбора по logP _{посси} , рКа _{росси} ,						
	(E.coli),	мент (ре-		nKB	– akti	ивно: па	ипи нет	004.9
	мкг/мл	зультат)	logP	pre-	рКа	ре-	рКв	pe-
		(не более 250 мкг/мл - ак- тивно (а) или свыше 250 мкг/мл - неактивно (н/а))	рассч.	зуль- тат отбо- ра	рассч.	зуль- тат отбо- ра	рассч.	зуль- тат отбо- ра
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1843	250	а	2,55	да	5,58	да	13,68	нет
1853	125	а	1,02	нет	6,53	да	13,01	да
1863	125	а	0,66	нет	6,64	нет	11,30	да
1873	15,6	а	2,57	да	5,68	да	13,62	нет
1883	1000	н/а	1,05	да	5,51	да	13,30	нет
1893	250	а	1,00	нет	5,90	нет	13,07	да
2103	500	н/а	2,86	нет	7,30	да	13,01	да
2113	1000	н/а	2,65	нет	6,35	да	13,71	нет
2123	1000	н/а	2,58	нет	6,99	да	12,36	нет
2133	31	а	3,01	нет	7,24	да	12,24	нет
2143	1000	н/а	2,71	нет	8,73	нет	12,88	да
2353	500	н/а	1,41	нет	7,77	нет	12,74	да
2363	500	н/а	2,14	да	8,77	нет	12,20	нет
2373	1500	н/а	2,27	да	7,60	нет	13,20	нет

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2383	1000	н/а	1,97	нет	8,06	да	12,39	нет
2393	500	н/а	3,65	нет	7,16	да	13,22	нет
2403	125	а	3,74	нет	6,74	нет	13,33	нет
2413	7,80	а	3,03	нет	5,42	нет	15,24	да
Вели	чина ошибн	ки отбора в %	50)%	55,5%		38,9%	
Ч	исло ошиб	ок отбора	отбора 9		10		7	
]	Гочность от	бора в %	50)%	44	,5	61,1	1%

Соединение считается активным, если прогнозируемый физико-химический дескриптор, входит в интервал «активных» структур по logP_{рассч.}, pKa_{рассч.} или pKв_{рассч.} (таблица 70), тогда в столбцах 5, 7, 9 таблицы 63, обозначали «да». В случае, когда дескриптор не входит в интервал «активных» - неактивно «нет».

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

logP_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 9, в процентах величина ошибки равна 50,0%. Точность качественного отбора – 50,0%. **pKa**_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 10, в процентах величина ошибки равна 55,5%. Точность качественного отбора– 44,5%. **pKB**_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 7, в процентах величина ошибки равна 38,9%. Точность качественного отбора – 61,1%.

Модель интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур с ПМА по *S.aureus*

При построении модели интервалов физико-химических дескрипторов с ПМА по *S.aureus*, использованы экспериментальные результаты исследования ПМА по отношению к *S.aureus*, по 60 производным антраниловой кислоты. Все анализируемые соединения (1643 – 1833, 1903 – 2093, 2153 – 2343) были объёдинены в одну таблицу 72, в которой физико-химические дескрипторы «активных» структур выделены жирным шрифтом.

При определении интервалов физико-химических дескрипторов для соединений с МПК(*S.aureus*) не более 250 мкг/мл, составляли таблицы, в которых физико-химические дескрипторы: константы липофильности, кислотности и основности расположены в порядке возрастания (таблица 73 приложения 5).

Проведенный анализ по константам липофильности, кислотности и основности, позволяет выделить интервалы «активных» соединений с ПМА по отношению к *S.aureus*, с экспериментально определенной МПК (*S.aureus*) не более 250 мкг/мл. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур – выбросов, качественной модели «структура-ПМА *S.aureus*». Полученный результат приведен в таблице 74.

Таблица 72 – Экспериментальные результаты МПК по *S.aureus* соединений рядов 1 – 3 и выделенные физико-химические дескрипторы «активных» структур

N⁰	МПК _{эксп. (S.aureus)} ,	Физико-х	кимические	е дескрип-
	мкг/мл	торы а	ктивных ст	руктур
		logP _{рассч.}	рКа _{рассч.}	рКврассч.
1	2	3	4	5
1643	62	2,57	5,84	13,51
1653	2	3,06	6,42	12,98
1663	250	1,70	7,18	12,89
1673	500	2,58	5,51	13,75
1683	250	1,31	5,11	14,33
1693	500	0,25	6,91	12,43
1703	500	1,07	6,76	12,68
1713	250	1,04	6,25	13,14
1723	125	1,66	7,33	12,81
1733	250	2,63	5,52	13,60
1743	62	2,60	6,59	12,99
1753	250	1,31	5,18	14,28
1763	250	3,15	5,65	13,63
1773	1500	1,55	5,16	13,78
1783	1000	1,13	6,16	13,06
1793	1500	2,97	5,44	13,54
1803	1000	1,04	6,18	13,19
1813	1000	2,02	3,51	14,47
1823	1500	1,99	3,26	14,63
1833	1500	2,02	3,58	14,42
1903	1000	2,32	7,28	11,77
1913	15,6	2,63	6,18	12,95

1	2	3	4	5
1923	1500	1,56	7,82	12,20
1933	1000	2,46	7,45	12,06
1943	500	2,61	6,98	13,34
1953	1000	2,65	6,59	13,54
1963	1000	3,92	8,28	13,28
1973	1000	2,61	7,13	13,06
1983	1000	2,44	6,53	12,74
1993	1000	2,68	7,03	13,25
2003	1000	1,80	8,51	12,75
2013	1000	3,22	8,20	12,92
2023	500	2,44	6,77	12,57
2033	1500	2,88	7,19	12,19
2043	500	1,59	8,10	12,15
2053	500	2,01	8,47	12,62
2063	1000	2,87	7,45	12,82
2073	125	3,43	7,95	12,76
2083	250	2,84	9,22	12,09
2093	1000	2,69	7,76	12,76
2153	1000	1,66	8,63	11,47
2163	500	1,11	7,90	11,98
2173	1000	1,89	7,74	12,23
2183	125	2,00	7,91	12,09
2193	15,6	3,29	8,45	11,24
2203	1000	1,84	7,65	12,53
2213	15,6	1,83	7,48	12,64
2223	125	2,15	8,52	12,11
2233	1500	2,27	7,43	13,31
2243	250	1,79	6,94	13,96
2253	250	1,85	7,12	12,81
2263	1500	2,78	8,67	11,79
2273	1000	2,58	5,91	13,84
2283	3,9	3,05	5,47	13,80
2293	125	2,55	6,13	13,87
2303	1000	3,40	6,65	13,15
2313	500	3,94	7,75	13,29
2323	3,9	3,08	5,84	13,87
2333	500	3,74	6,68	13,37
2343	62	3,30	4,13	16,14

Интервалы физико-химических дескрипторов «активных» структур с МПК (*S.aureus*) не более 250 мкг/мл, объединены в модель 1 типа, на основе интервалов

физико-химических дескрипторов, дизайна соединений с ПМА S.aureus (таблица 74).

Таблица 74 – Интервалы logP_{рассч.}, рКа_{рассч.} и рКв_{рассч.} «активных» структур с МПК (S.aureus) не более 250 мкг/мл

logP _{pacc4} .	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}
1,04 ÷ 1,31	4,13 ÷ 6,25	$11,24 \div 12,11$
1,66 ÷ 1,85	6,42 ÷ 6,59	12,64 ÷ 13,14
2,00 ÷ 2,63	$6,94 \div 7,48$	13,51 ÷ 13,63
3,05 ÷ 3,30	7,91 ÷ 8,52	13,80 ÷ 13,96
		$14,28 \div 16,14$

Проведена проверка модели качественного поиска соединений с МПК (S.aureus) не более 250 мкг/мл, на 18 соединениях (рис. 78) производных антраниловой кислоты трёх рядов (таблица 75), не включенных в выборку при составлении модели:

1. N-замещенные антраниловые кислоты (**184**3 – **189**3);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (2103 – 2143);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (2353 – 2413).

Рисунок 78



1843 - 1893, 2103 - 2143, 2353 - 2413

 $X = Br, Y = H, R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = OH$ (**184**₃); $X = I, Y = H, R^1 = CO C_3H_7, R^2 =$ OH (1853); $X = I, Y = H, R^1 = CO C_6H_5, R^2 = OH (1863); X = I, Y = H, R^1 = CO 4 ClC_6H_4$, $R^2 = OH$ (1873); X = Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_2Cl$, $R^2 = OH$ (1883); X = Br, Y =H, $R^1 = CO CH_2Cl$, $R^2 = OH$ (1893); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2-COOHC_6H_4$, $R^2 = NH$ C_6H_5 (2103); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (2113); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2 - COOHC_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (**2123**); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = NH_2$ (2133); X = I, Y = H, $R^1 = CO C_6H_5$, $R^2 = NHNHCO CH_2CH_2CH_3$ (2143); X = Br, Y =H, $R^1 = CO CH_2Cl$, $R^2 = NHCH_2CH_2OH$ (2353); X = Br, Y = H, $R^1 = CO CH_2Cl$, $R^2 =$ NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (**236**₃); X = Br, Y = H, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (**237**₃);

 $X = Br, Y = Br, R^1 = CO CH_2C_6H_5, R^2 = NHCH_2CH_2OH$ (**238**3); $X = I, Y = H, R^1 = CO$ адамантил, $R^2 = NHC_6H_{11}$ (циклогексил) (**239**3); $X = I, Y = H, R^1 = CO$ адамантил, $R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (**240**3); $X = Br, Y = H, R^1 = CO$ адамантил, $R^2 = N (C_2H_5)_2$ (**241**3)

Для всех 18 соединений экспериментально определена МПК в отношении *S.aureus* в мкг/мл. В столбцах 2 и 3 таблицы 75: эксперимент (результат), приведены результаты экспериментального определения МПК_{эксп.} (*S.aureus*), проверочной выборки: для соединений с МПК *S.aureus* не более 250 мкг/мл - активно (а), в случае, когда МПК свыше 250 мкг/мл - неактивно (н/а).

При проведении проверки модели дизайна соединений с ПМА *S.aureus*, использованы рассчитанные физико-химические дескрипторы.

Таблица 75 – Результаты проверки модели 1 типа дизайна соединений с ПМА *S.aureus*, на основе интервалов физико-химических дескрипторов «активных» структур (проверочная выборка), величина ошибки отбора (%), число ошибок от-

N⁰	МПК _{эксп.}	Эксперимент	Результат отбора по logP _{pacc4} , pKa _{pacc4} , pKB _{pacc4} .						
	(S.aureus),	(результат)		- 8	ктивно): да или н	ет	•	
	мкг/мл	(не более 250	logP	резуль-	рКа	резуль-	рКв	pe-	
		мкг/мл - активно	рассч.	тат от-	рассч.	тат от-	рассч.	зультат	
		(a)	I	бора	I	бора	F	отбора	
		ИЛИ							
		свыше 250							
		мкг/мл -							
		неактивно (н/а))							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1843	125	a	2,55	да	5,58	да	13,68	нет	
1853	125	a	1,02	нет	6,53	да	13,01	да	
1863	62	a	0,66	нет	6,64	нет	11,30	да	
1873	15,6	a	2,57	да	5,68	да	13,62	да	
1883	1000	н/а	1,05	да	5,51	да	13,30	нет	
1893	250	a	1,00	нет	5,90	да	13,07	да	
2103	500	н/а	2,86	нет	7,30	да	13,01	да	
2113	1000	н/а	2,65	нет	6,35	нет	13,71	нет	
2123	1000	н/а	2,58	да	6,99	да	12,36	нет	
2133	15,6	a	3,01	нет	7,24	да	12,24	нет	
2143	250	a	2,71	нет	8,73	нет	12,88	да	
2353	125	a	1,41	нет	7,77	нет	12,74	да	
2363	1000	н/а	2,14	да	8,77	нет	12,20	нет	
2373	1500	н/а	2,27	да	7,60	нет	13,20	нет	

бора и точность отбора (%)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2383	1000	н/а	1,97	нет	8,06	да	12,39	нет
2393	500	н/а	3,65	нет	7,16	да	13,22	нет
2403	125	a	3,74	нет	6,74	нет	13,33	нет
2413	3,9	a	3,03	нет	5,42	да	15,24	да
E	Зеличина ошибки	и отбора в %	66	,6%	50),0%	22	,2%
	Число ошибо	к отбора		12	9			4
	Точность отб	бора в %	33	,4%	50),0%	77,8%	

Соединение считается активным, если прогнозируемый физико-химический дескриптор, входит в интервал «активных» структур по logP_{рассч.}, pKa_{рассч.} или рКв_{рассч.} (таблица 74), тогда в столбцах 5, 7, 9 таблицы 75, обозначали «да». В случае, когда дескриптор не входит в интервал «активных» - неактивно «нет».

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

logP_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 12, в процентах величина ошибки равна 66,6%. Точность качественного отбора– 33,4%. **рКа**_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 9, в процентах величина ошибки равна 50,0%. Точность качественного отбора – 50,0%. **рКв**_{рассч.}: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки равна 22,2%. Точность качественного отбора – 77,8%.

Результаты проверки полученных 4 моделей ПВА, АА, ПМА (*E.coli*) и ПМА (*S.aureus*) приведены в таблице 76.

Наилучшее качество прогноза получено с использованием модели по константам основности (рКв_{рассч.}) по противовоспалительной и противомикробной (*S.aureus*) активностям, составляет 72,4 и 77,8%, соответственно. Снижение точности прогноза наблюдается при поиске соединений с противомикробной активностью по *E.coli*, убывает от 61,1% (модель по рКв_{рассч.} ПМА *E.coli*) до 44,5% (модель по рКа ПМА *E.coli*). Точность прогноза снижается и для анальгетической активности от 55,6% (модели по $\log P_{paccч.}$ и рКа_{рассч.}) до 33,4% (модель по рКв). При проведении поиска соединений с ПВА точность максимальная по всем трём константам, и лежит в интервале от 62,1 до 72,4%. Таблица 76 – Результаты проверки полученных качественных моделей поиска активных соединений с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями с использованием модели 1 типа, на основе интервалов фи-

N⁰	Вид биологиче-	Объём	Деск-	Точность	Ошибка	Количество
	ской активности	провероч-	риптор	прогноза по	прогноза по	ошибок по
		ной вы-		модели, %	модели, %	модели
		борки				
1	2	3	4	5	6	7
1	ПВА	29	logP _{рассч.}	58,6	41,4	12
			рКа _{рассч.}	64,3	35,7	9
			рКв _{рассч.}	72,4	27,6	8
2	AA	9	logP _{рассч.}	55,6	44,4	4
			рКа _{рассч.}	55,6	44,4	4
			рКв _{рассч.}	33,4	66,6	6
3	ПМА E.coli	18	logP _{рассч.}	50,0	50,0	9
			рКа _{рассч.}	44,5	55,5	10
			рКв _{рассч.}	61,1	38,9	7
4	ПМА S.aureus	18	logP _{рассч.}	33,4	66,6	12
			pKa _{paccч.}	50,0	50,0	9
			рКв _{рассч.}	77,8	22,2	4

зико-химических дескрипторов

Сравнение количества ошибок для моделей с использованием logP_{рассч.} и рКа_{рассч.}, полученных на проверочных выборках, показало почти одинаковое количество и составляет от 9 до 12, снижение числа ошибок наблюдается по моделям с использованием рКв_{рассч.} от 8 до 4.

3.2. Качественный поиск производных антраниловой кислоты с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями на основе интервалов скоринговых функций

Качественный поиск с использованием модели 2 типа на основе интервалов скоринговых функций, основан на кластерном подходе, группировкой соединений по биологической активности, заключается в определении интервалов скоринговой функции, соединений с выраженной биологической активностью. Определение интервалов «активных» соединений основано на методике, предложенной в патенте [92], в котором описан запатентованный способ отбора противовоспалительных средств. Для проведения качественного поиска использовали скоринговую функцию - энергия связывания (Ве), как параметр, дающий высокий коэффициент корреляции при исследовании «структура-активность» и минимальную ошибку при составлении качественных моделей, в сравнении с межмолекулярной энергией (Ime) и константой ингибирования (Ki). Ве получают в результате молекулярного докинга с ферментом, являющимся мишенью исследуемой биологической активности.

Моделирование заключается в расчёте Ве, конструируемых производных антраниловой кислоты, методом молекулярного докинга программой AutoDock 4 и определении интервалов «активных» структур. Валидацию моделей проводили на независимой выборке, путём отбора «активных» структур по Ве.

Метод поиска «активных» БАВ разработан для трёх видов биологической активности: противовоспалительной, анальгетической и противомикробной.

Противовоспалительная активность

Рассмотрим качественный способ поиска потенциально активных соединений с противовоспалительной активностью (ПВА) с использованием скоринговой функции – энергия связывания (Ве) по ферментам циклооксигеназа 1 (Ве ЦОГ1) и 2 (Ве ЦОГ2).

С целью исследования качественной зависимости «структура-активность» производных антраниловой кислоты с ПВА, использованы четыре ряда (86 соединений) (таблица 77):

- 1. N-Замещенные антраниловые кислоты (13 223);
- 2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (343 553);
- 3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (633 863);
- 4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (963 1133).

Результаты молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2, четырёх рядов приведены в таблицах 20 – 23 приложения 4.

Строение анализируемых производных антраниловой кислоты по ПВА приведено в таблицах 51 – 54. Экспериментальные данные ПВА (ПВА_{эксп.}) приведены через 4 часа, а для соединений, у которых торможение отёка определено через 3 и 5 часов взят усредненный вариант. Целесообразность выбранного подхода описана в работах [65, 72].

В качестве порогового значения ПВА для выделения «активных» скоринговых функций, определенной на модели «каррагенинового отёка», использовано значение 30%. Поэтому отбор значений Вецог1 и Вецог2 «активных» структур, проводили для соединений, экспериментально определенная ПВА, которых превышает 30%.

В таблице 77, в столбцах 3, 4, 7, 8, жирным шрифтом выделены значения дескрипторов «активных» структур. Все анализируемые соединения (13 – 223, 343 – 553, 633 – 863, 963 – 1133) были объёдинены в одну таблицу 77.

При определении интервалов скоринговых функций для соединений с ПВА свыше 30% составили таблицу, в которой значения Вецог1 и Вецог2, расположены в порядке возрастания (таблица 78 приложения 5).

Проведенный анализ таблицы 78 приложения 5, по Вецог1 и Вецог2, позволяет определить интервалы дескрипторов «активных» структур, экспериментально определенная ПВА, которых превышает 30%. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур – выбросов, качественной модели «структура-ПВА». Полученный результат приведен в таблице 79.

Таблица 77 – Экспериментальные результаты ПВА и выделенные энергии связывания Вецог1 и Вецог2 «активных» структур в рядах 1 – 4

№ п.п.	ПВА _{эксп.} , %	Вецог1	Вецог2	№ п.п.	ПВА _{эксп.} , %	Вецог1	Вецог2
1	2	3	4	5	6	7	8
13	37,00	-4,15	-4,62	553	21,30	-5,42	-5,22
23	14,50	-5,99	-5,06	633	32,00	-6,82	-4,88
33	22,60	-6,18	-5,27	643	52,00	-6,58	-6,73
43	13,50	-7,39	-6,20	653	71,20	-8,47	-5,88
53	39,80	-6,35	-6,42	663	9,10	-5,78	-4,11
63	24,90	-6,35	-6,68	673	17,30	-3,70	-3,36

1	2	3	4	5	6	7	8
73	64,20	-6,12	-9,45	683	60,50	-7,11	-6,64
83	58,70	-4,95	-8,66	693	35,60	-6,78	-5,82
93	24,90	-5,03	-5,02	703	56,50	-6,68	-6,30
103	42,70	-5,08	-6,67	713	53,50	-7,03	-6,71
113	29,25	-4,95	-6,02	723	39,40	-5,50	-6,11
123	27,70	-5,59	-5,90	733	37,10	-5,46	-7,54
133	39,05	-6,86	-7,16	743	34,10	-6,85	-7,59
143	29,55	-7,83	-6,70	753	68,10	-7,88	-8,54
153	31,30	-8,31	-7,56	763	14,90	-5,78	-4,50
163	26,30	-6,09	-6,37	773	20,25	-5,98	-5,14
173	29,85	-5,46	-4,96	783	42,35	-6,31	-6,53
183	20,20	-6,39	-5,59	793	31,30	-6,02	-6,34
193	26,90	-7,17	-7,01	803	69,60	-8,35	-7,53
203	30,80	-6,98	-6,59	813	53,40	-6,92	-5,78
213	31,45	-6,62	-6,84	823	44,95	-6,4	-6,57
223	19,45	-6,84	-6,09	833	38,75	-6,5	-6,07
343	33,60	-6,27	-5,63	843	19,30	-5,78	-5,29
353	66,30	-7,71	-7,79	853	47,50	-7,29	-5,97
363	59,95	-7,65	-7,83	863	12,90	-5,51	-4,08
373	63,65	-9,08	-9,00	963	52,50	23,95	-7,96
383	60,05	-8,54	-7,78	973	15,90	46,24	-6,37
393	-8,10	-2,15	1,81	983	56,80	-6,87	-8,23
403	46,40	-7,04	-7,35	993	26,10	-1,10	-7,13
413	31,65	-6,94	-6,09	1003	-1,80	0,73	-3,86
423	19,55	-5,56	-5,28	1013	8,10	7,53	-4,76
433	60,25	-9,12	-8,46	1023	50,10	-4,29	-7,76
443	36,15	-6,69	-6,10	1033	45,40	0,20	-8,09
453	22,70	-2,66	-5,56	1043	42,40	-1,67	-7,18
463	35,65	-6,41	-6,31	1053	32,90	-1,31	-6,49
473	42,05	-7,4	-6,43	1063	46,30	-0,92	-7,88
483	28,20	-3,67	-5,73	1073	58,40	-5,87	-9,09
493	33,65	-4,83	-5,56	1083	60,00	-4,62	-9,67
503	51,50	-7,48	-7,44	1093	53,60	-0,96	-7,93
513	46,30	-7,62	-6,71	1103	40,50	-7,58	-7,23
523	46,15	-7,65	-7,59	1113	18,00	-5,59	-6,77
533	41,05	-6,92	-6,70	1123	27,60	-1,53	-7,60
543	36,50	-5,34	-6,56	1133	38,80	-3,89	-7,17

Интервалы скоринговых функций (Вецог1 и Вецог2) «активных» структур с ПВА свыше 30%, объединены в модель 2 типа, на основе интервалов скоринговых функций, дизайна соединений с ПВА (таблица 79).

Таблица 79 – Интервалы Ве цог1 и Ве цог2 «активных» структур с ПВА свыше

30%

Ве цог1	Ве цог2
$+0,20 \div -1,67$	-4,62 ÷ -6,11
$-3,89 \div -5,08$	-6,30 ÷ -9,67
$-5,34 \div -6,12$	
-6,27 ÷ -9,12	

Проведена проверка полученных моделей качественного поиска соединений с ПВА на 29 соединениях (рис. 79) четырёх рядов (таблица 80), производных антраниловой кислоты, не включенных в выборку при составлении модели:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (233 – 283);

- 2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (563 623);
- 3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (873 953);
- 4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (1143 1203).

Рисунок 79



 $233-283,\,563-623,\,873-953,\,1143-1203$

X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-NO₂C₆H₄, R³ = OH (**23**₃); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂Cl, R³ = OH (**24**₃); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = COCH₂C₆H₅, R³ = OH (**25**₃); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO 4-NO₂C₆H₄, R³ = OH (**26**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-BrC₆H₄, R³ = OH (**27**₃); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = COC₆H₅, R³ = OH (**28**₃); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-фурил, R³ = NHCH₂CH₂OH (**56**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-CH₃C₆H₄, R³ = NH₂ (**58**₃); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = CO C₆H₅, R³ = NHCH₃ (**59**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-фурил, R³ = NHCH₂CH₂OH (**60**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-CH₃C₆H₄, R³ = NH₂ (**58**₃); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = CO C₆H₅, R³ = NHCH₃ (**59**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-CH₃C₆H₄, R³ = NH₂ (**58**₃); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = CO C₆H₅, R³ = NHCH₃ (**59**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-фурил, R³ = NHCH₂CH₂OH (**60**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-CH₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-CH₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-ClC₆H₄, R³ = NH₂ (**61**₃); X = Br, Y = H, R¹ = H, R¹ = H, R² = CO 4-COC₂H₅, R³ = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**87**₃); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-COC₂H₅, R³ = 4-морфолинил (**88**₃); X = H, Y = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO

CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (893); X = Br, Y = Br, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (903); X = Br, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CH₂C₆H₅, $R^3 = NHC_6H_5$ (913); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CH₂Cl, $R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (923); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CH₂CH₂CH₃, $R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (933); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (933); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NHCH_2CH_2OH$ (943); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NHCH_2C_6H_5$ (953); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CH_2$, $R^2 = CO$ 4-CH₃C₆H₄, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (1143); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (1153); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1173); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1173); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1193); X = H, Y = H, $R^1 = CH_2CH=CCICH_3$, $R^2 = CO$ CH₂C₁, $R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1203)

Таблица 80 – Результаты проверки модели 2 типа дизайна соединений с ПВА, на основе интервалов скоринговых функций «активных» структур (проверочная выборка), величина ошибки отбора (%), число ошибок отбора и точность отбора (%)

N⁰	ПВА _{эксп.} , %	Эксперимент (ре-	Результат	Результат отбора по по ЦОГ 1 (Вецог1) и				
		зультат)	2 (Be	цог2) – акт	ивно: да ил	и нет		
		(свыше 30 % - актив-	Вецог1	резуль-	Вецог2	резуль-		
		но (а) или меньше		тат от-		тат от-		
		30% -неактивно (н/а))		бора		бора		
1	2	3	4	5	6	7		
233	11,10	н/а	-5,10	нет	-6,15	нет		
243	33,50	a	-5,63	да	-4,99	да		
253	46,85	a	-5,18	нет	-5,39	да		
263	41,90	a	-6,03	да	-6,08	да		
273	16,20	н/а	-6,72	да	-6,61	да		
283	37,35	a	-6,77	да	-7,48	да		
563	25,10	н/а	-3,88	нет	-5,53	да		
573	55,50	a	-7,02	да	-7,29	да		
583	51,85	a	-7,55	да	-8,27	да		
593	32,70	a	-6,41	да	-7,14	да		
603	21,15	н/а	-5,15	нет	-6,31	да		
613	65,65	a	-7,75	да	-7,64	да		
623	38,75	a	-6,73	да	-5,98	да		
873	32,40	a	-6,68	да	-5,91	да		
883	17,20	н/а	-6,33	да	-5,17	да		
893	35,60	a	-6,45	да	-5,19	да		
903	33,10	a	-6,11	да	-6,88	да		

1	2 3		4	5	6	7
1	44.45	5	7.00	5	7.50	/
913	44,45	a	-/,99	нет	-/,56	да
923	39,85	а	-6,04	да	-6,11	да
933	25,00	н/а	-6,11	да	-5,72	да
943	39,00	a	-7,22	да	-7,67	да
953	9,10	н/а	-5,38	да	-4,54	нет
1143	12,90	н/а	2,85	нет	-6,14	нет
1153	40,40	a	-5,59	да	-8,31	да
1163	57,30	a	-5,67	да	-8,63	да
1173	49,70	49,70 a		да	-7,36	да
1183	62,00	a	-5,61	да	-7,74	да
1193	59,00	a	-6,30	да	-8,49	да
1203	58,40	a	-4,79	да	-8,50	да
Величина ошибки отбора в %		17,2%		17,2%		
Число ошибок отбора		бок отбора	5		5	
	Точность	отбора в %	82,8%		82,8%	

Для всех 29 соединений экспериментально определена ПВА в %. В столбцах 2 и 3 таблицы 80: эксперимент (результат), приведены результаты экспериментального определения ПВА проверочной выборки: для соединений с ПВА свыше 30% – активно (а), в случае если ПВА меньше 30% - неактивно (н/а).

Проверку модели дизайна соединений с ПВА проводили с использованием скоринговых функций Вецог1 и Вецог2. Соединение считается активным, если скоринговая функция входит в интервал «активных» структур по Вецог1 и Вецог2 (таблица 79), тогда в столбцах 5 и 7 таблицы 80, обозначали «да». В случае, когда дескриптор не входит в интервал «активных» - неактивно «нет».

Валидация качественных моделей отбора, с использованием интервалов Вецог1 и Вецог2 «активных» структур с ПВА свыше 30%, на 29 соединениях, показала следующие результаты:

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%.

В результате проведенного качественного исследования «структура – противовоспалительная активность» получен патент, на способ поиска соединений с ПВА [100].

Анальгетическая активность

Рассмотрим качественный способ поиска потенциально активных соединений с анальгетической активностью (АА) с использованием скоринговой функции – энергия связывания по ферментам ЦОГ 1 и 2 (Вецог1 и Вецог2).

С целью исследования качественной зависимости «структура -AA», в ряду производных антраниловой кислоты с AA, проведено исследование двух рядов (34 соединения) (таблица 81):

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (**121**3 – **130**3);

2. Амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот (1343 – 1573).

Результаты молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2 двух рядов приведены в таблицах 20 – 23 приложения 4.

Строение анализируемых соединений, производных антраниловой кислоты с АА, приведено в таблицах 55 и 56.

В качестве пороговой величины AA, для выделения «активных» скоринговых функций, использовано значение 20 сек. Исследование AA проводили на модели «горячая пластинка». Поэтому отбор значений Вецог1 и Вецог2 «активных» структур проводили для соединений, экспериментально определенная AA, которых свыше 20 сек.

Все анализируемые соединения (1213 – 1303, 1343 – 1573) были объёдинены в одну таблицу 81. В таблице 81, значения скоринговых функций Вецог1 и Вецог2 «активных» структур выделены жирным шрифтом.

Таблица 81 – Экспериментальные результаты АА соединений рядов 1 – 2 и выделенные значения Вецог1 и Вецог2 «активных» структур

N⁰	AA _{эксп.} ,	Вецог1	Вецог2	N⁰	AA _{эксп.} ,	Вецог1	Вецог2
п.п.	сек			п.п.	сек		
1	2	3	4	5	6	7	8
1213	27	-6,12	-4,87	1413	31,3	-3,70	-3,36
1223	23	-4,15	-4,62	1423	27,0	-6,78	-5,82
1233	17,3	-6,91	-6,24	1433	21,4	-7,03	-6,71
1243	16,2	-5,99	-5,06	1443	19,0	-5,50	-6,11

174

1	2	3	4	5	6	7	8
1253	13,5	-5,42	-4,69	1453	27,4	-6,85	-7,59
1263	17,0	-6,18	-5,27	1463	27,0	-7,88	-8,54
1273	17,1	-6,71	-7,14	1473	31,0	-6,68	-5,91
1283	14,6	-7,39	-6,20	1483	25,0	-6,33	-5,17
1293	17,6	-6,35	-6,42	1493	28,0	-6,45	-5,19
1303	22,8	-6,35	-6,68	1503	41,3	-7,22	-7,67
1343	17,4	-6,27	-5,63	1513	11,0	46,24	-6,37
1353	31,8	-7,71	-7,79	1523	29,0	-6,87	-8,23
1363	23,0	-2,15	1,81	1533	17,0	-1,10	-7,13
1373	24,4	-2,66	-5,56	1543	27,0	7,53	-4,76
1383	26,0	-6,82	-4,88	1553	13,6	-5,87	-9,09
1393	36,6	-6,58	-6,73	1563	21,2	-5,59	-8,31
1403	31,6	-8,47	-5,88	1573	15,2	-5,67	-8,63

При определении интервалов скоринговых функций, для соединений с AA свыше 20 сек, составляли таблицы, в которых Вецог1 и Вецог2, расположены в порядке возрастания (таблица 82 приложения 5). Проведенный анализ двух таблиц по Вецог1 и Вецог2, позволяет выделить интервалы дескрипторов «активных» структур с экспериментально определенной AA, свыше 20 сек. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур – выбросов, качественной модели «структура-AA». Полученный результат приведен в таблице 83.

Интервалы скоринговых функций (Ве цог1 и Ве цог2) «активных» структур с АА свыше 20 сек, объединены в модель 2 типа, на основе интервалов скоринговых функций, дизайна соединений с АА (таблица 83).

Вецог1	Вецог2
+7,53 ÷ -4,15	+1,81 ÷ -5,91
$-5,59 \div -6,87$	$-6,68 \div -8,54$
$-7.03 \div -8.47$	7

Таблица 83 – Интервалы Вецог1 и Вецог2 «активных» структур с АА свыше 20 сек

Проведена проверка полученных моделей качественного поиска соединений с AA, на проверочной выборке, из 9 соединений (рис. 80), двух рядов производных антраниловой кислоты (таблица 84) не включенных в выборку при составлении модели:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (1313 – 1333);

2. Амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот (1583 – 1633).

$$X \xrightarrow{V} R^{3}$$

 \dot{Y} \dot{R}^1 **131**3 – **133**3, **158**3 – **163**3 X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 3-CH₃C₆H₃, R³ = OH (**131**3); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-NO₂C₆H₄, R³ = OH (**132**3); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂Cl, R³ = OH (**133**3); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 4-OCH₃C₆H₄, R³ = NH CH₂CH=CH₂ (**158**3); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO COOH, R³ = NH CH₂CH=CH₂ (**159**3); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NH CH₂CH=CH₂ (**160**3); X = Br, Y = Br, R¹ = H, R² = CO COC₂H₅, R³ = NH CH₂CH=CH₂ (**160**3); X = Br, Y = Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NHNH₂ (**161**3); X = Br, Y = Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NH CH₂CH=CH₂ (**160**3); X = CO CH₃, R³ = NH CH₂CH=CH₃, R³ = CO 2-фypu, R³ = NH CH₂CH₃, CH₃, CH₃ = CO 2-φypu, R³ = NH CH₂CH₃, CH₃, CH₃ = CO 2-φypu, CH₃, CH

Для всех 9 соединений экспериментально определена АА в сек. В столбцах 2 и 3 таблицы 84: эксперимент (результат), приведены результаты экспериментального определения АА проверочной выборки: для соединений с АА свыше 20 сек – активно (а), в случае, если АА меньше 20 сек – неактивно (н/а).

Проверку модели дизайна соединений с АА проводили с использованием рассчитанных значений скоринговых функций Вецог1 и Вецог2. Соединение считается активным, если прогнозируемый дескриптор входит в интервал «активных» структур по Вецог1 и Вецог2 (таблица 83), тогда в столбцах 5 и 7 таблицы 84, обозначали «да». В случае, когда дескриптор не входит в интервал «активных» - неактивно «нет».

Таблица 84 – Результаты проверки модели 2 типа дизайна соединений с АА, на основе интервалов скоринговых функций «активных» структур (проверочная выборка), величина ошибки отбора (%), число ошибок отбора и точность отбора (%)

N⁰	АА _{эксп.} , сек	Эксперимент (результат)	Результат отбора по по ЦОГ 1 (Вецог)		Вецог1) и	
		(свыше 20 сек - активно 2 (Вецог2) – активно: да ил		и нет		
		(а) или	Вецог1	резуль-	Вецог2	резуль-
		меньше 20 сек -неактивно		тат от-		тат от-
		(н/а))		бора		бора
1	2	3	4	5	6	7
1313	11,7	н/а	-6,95	нет	-6,54	нет

1	2	3	4	5	6	7
1323	13,8	н/а	-5,10	нет	-6,15	нет
1333	21,3	a	-5,63	да	-4,99	да
1583	17,8	н/а	-5,34	нет	-6,56	нет
1593	24,4	a	-5,78	да	-4,11	да
1603	24,0	a	-7,11	да	-6,64	нет
1613	16,4	6,4 н/а		да	-6,30	нет
1623	20,0 н/а		-5,46	нет	-7,54	да
1633	з 11,3 н/а		-4,62	нет	-9,67	нет
Величина ошибки отбора в %		11,1%		22,2%		
Число ошибок отбора			1		2	
Точность отбора в %			88,9%		77,8%	

Валидация качественных моделей отбора, с использованием интервалов Вецог1 и Вецог2 «активных» структур с АА свыше 20 сек, на 9 соединениях, показала следующие результаты:

Вецог1: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 1, в процентах величина ошибки равна – 11,1%. Точность качественного отбора – 88,9%. Вецог2: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 2, в процентах величина ошибки равна – 22,2%. Точность качественного отбора – 77,8%.

Противомикробная активность

Рассмотрим способ качественного поиска потенциально активных соединений с противомикробной активностью (ПМА) с использованием моделей по скоринговой функции – энергия связывания (Ве) по ферментам гидролаза *E.coli* (Ве гидр (*E.coli*)) и *S.aureus* (Ве гидр (*S.aureus*)):

- Модель интервалов Ве гидр (*E.coli*) «активных» структур соединений с ПМА по *E.coli*.
- Модель интервалов Ве гидр (*S.aureus*) «активных» структур соединений с ПМА по *S.aureus*.

С целью исследования качественной зависимости «структура-активность» производных антраниловой кислоты, использована выборка, состоящая из трёх рядов (60 соединений):

1. N-замещенные антраниловые кислоты (1643 – 1833);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (1903 – 2093);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (2153 – 2343).

Строение анализируемых производных антраниловой кислоты по ПМА приведено таблицах 57 – 59.

В качестве порогового значения ПМА, определенной на модели «двухкратных серийных разведений», для выделения «активных» скоринговых функций, использовано значение МПК равное 250 мкг/мл. Поэтому отбор значений Ве гидр (*E.coli*) и Ве гидр (*S.aureus*) «активных» структур проводили для соединений, экспериментально определенная МПК которых не более 250 мкг/мл.

Результаты молекулярного докинга по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus*, приведены в таблицах 25 – 27 приложения 4.

Модель интервалов Ве гидр (E.coli) «активных» структур с ПМА по E.coli

Построение модели интервалов Ве гидр.(*E.coli*) соединений с ПМА по *E.coli*, проводили с использованием экспериментальных результатов исследования ПМА по отношению к *E.coli* 60 производных антраниловой кислоты. Все анализируемые соединения (**1643** – **1833**, **1903** – **2093**, **2153** – **2343**) были объёдинены в одну таблицу 85.

При определении интервалов Вегидр.(*E.coli*), для соединений с МПК(*E.coli*) не более 250 мкг/мл, составляли таблицы, в которых значения Ве гидр.(*E.coli*) расположены в порядке возрастания (таблица 86 приложения 5). Значения скоринговой функции Ве гидр.(*E.coli*) «активных» структур выделены жирным шрифтом. Проведенный анализ таблицы 86 по Ве гидр.(*E.coli*), позволяет выделить интервалы «активных» структур с ПМА по отношению к *E.coli*, с экспериментально определенной МПК (*E.coli*) не более 250 мкг/мл. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур – выбросов, качественной модели «структура-ПМА *E.coli*». Полученный результат приведен в таблице 87.

Таблица 85 – Экспериментальные результаты МПК по *E.coli* и *S.aureus* соединений рядов 1 – 3, и выделенные значения Ве гидр.(*E.coli*) и Ве гидр. (*S.aureus*) «ак-

N⁰	МПК _{эксп. (E.coli)} ,	Ве гидр.	МПК _{эксп.}	Ве гидр.	
	мкг/мл	(E.coli)	(S.aureus),	(S.aureus)	
			мкг/мл		
1	2	3	4	5	
1643	62	-5,56	62	-5,07	
1653	2	-3,17	2	-3,68	
1663	250	-5,22	250	-4,37	
1673	500	-5,70	500	-6,00	
1683	250	-5,42	250	-4,90	
1693	500	-5,68	500	-5,23	
1703	500	-5,48	500	-4,24	
1713	250	-5,25	250	-4,79	
1723	250	-5,54	125	-4,66	
1733	250	-5,48	250	-5,60	
1743	62	-4,69	62	-5,48	
1753	250	-5,63	250	-4,85	
1763	500	-5,59	250	-4,18	
1773	1500	-6,07	1500	-4,55	
1783	1000	-6,51	1000	-5,98	
1793	1500	-6,38	1500	-6,36	
1803	1000	-5,08	1000	-5,61	
1813	1000	-7,15	1000	-6,67	
1823	1500	-8,27	1500	-6,81	
1833	1500	-6,63	1500	-6,99	
1903	1000	-6,62	1000	-6,94	
1913	15,6	-4,13	15,6	-4,18	
1923	1500	-7,27	1500	-7,28	
1933	1000	-6,77	1000	-6,23	
1943	500	-8,41	500	-5,56	
1953	1000	-6,75	1000	-6,52	
1963	1000	-7,84	1000	-6,31	
1973	1000	-7,63	1000	-6,22	
1983	1500	-8,54	1000	-6,20	
1993	1000	-7,67	1000	-6,55	
2003	1000	-7,24	1000	-6,15	
2013	500	-6,95	1000	-6,31	
2023	500	-6,73	500	-6,73	
2033	1500	-7,32	1500	-7,01	
2043	500	-6,51	500	-6,37	
2053	500	-7,02	500	-6,17	
2063	1500	-7,90	1000	-6,71	
2073	1000	-8,70	125	-5,69	
2083	500	-7,81	250	-5,39	
2093	1000	-7,08	1000	-6,47	
2153	1000	-5,08	1000	-4,65	

тивных» структур

1	2	3	4	5
2163	1000	-5,29	500	-4,47
2173	500	-5,22	1000	-5,45
2183	250	-5,80	125	-5,84
2193	31	-8,80	15,6	-7,55
2203	1000	-5,82	1000	-5,67
2213	15,6	-7,96	15,6	-7,07
2223	31,5	-7,64	125	-5,25
2233	1500	-7,05	1500	-4,88
2243	250	-6,51	250	-6,08
2253	250	-6,07	250	-5,67
2263	1500	-6,97	1500	-5,75
2273	1500	-7,61	1000	-6,62
2283	3,9	-9,43	3,9	-8,96
2293	250	-5,54	125	-7,08
2303	1000	-6,42	1000	-6,52
2313	500	-6,28	500	-6,16
2323	2	-9,29	3,9	-9,10
2333	1000	-7,45	500	-5,63
2343	62	-8,02	62	-7,74

Интервалы скоринговой функции Вегидр. (*E.coli*) «активных» структур с МПК_{эксп.(E.coli}) не более 250 мкг/мл, объединены в модель 2 типа (таблица 87).

Таблица 87 – Интервалы Ве гидр. (E.coli) «активных» структур с МПК (E.coli) не

Ве гидр. (<i>E.coli</i>)
$-3,17 \div -6,51$
$-7,\!64 \div -8,\!80$
-9,29 ÷ -9,43

более 250 мкг/мл

Проведена проверка модели качественного поиска соединений с МПК (*E.coli*) не более 250 мкг/мл, на 18 соединениях (рис. 81) производных антраниловой кислоты трёх рядов (таблица 88), не включенных в выборку при составлении модели:

1. N-замещенные антраниловые кислоты (1843 – 1893);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (2103 – 2143);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (2353 – 2413).


X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–фурил, R² = OH (**1843**); X = I, Y = H, R¹ = CO C₃H₇, R² = OH (**185**3); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = OH (**186**3); X = I, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = OH (**187**3); X = Br, Y = Br, R¹ = CO CH₂Cl, R² = OH (**188**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = OH (**187**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**210**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**211**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**2123**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**213**3); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NHNHCO CH₂CH₂CH₃ (**214**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂OH (**235**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (**236**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₃, R² = NHCH₂C₆H₅ (**237**3); X = Br, Y = Br, R¹ = CO CH₂Cl₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (**238**3); X = I, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**239**3); X = I, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**3); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C

Для всех 18 соединений экспериментально определена МПК в отношении *E.coli* в мкг/мл. В столбцах 2 и 3 таблицы 88: эксперимент (результат), приведены результаты экспериментального определения ПМА (*E.coli*) проверочной выборки: для соединений с МПК *E.coli* не более 250 мкг/мл - активно (а), в случае, когда МПК свыше 250 мкг/мл - неактивно (н/а).

При проведении проверки модели качественного поиска соединений с ПМА (*E.coli*) использовали рассчитанные значения энергии связывания (Вегидр.(*E.coli*)).

Соединение считается активным, если скоринговая функция входит в интервал «активных» структур по Вегидр.(*E.coli*) (таблица 87), тогда в столбце 5 таблицы 88, обозначали «да». В случае, когда дескриптор не входит в интервал «активных» - неактивно «нет». Таблица 88 – Результаты проверки модели 2 типа дизайна соединений с ПМА *E.coli*, на основе интервалов скоринговых функций «активных» структур (проверочная выборка), величина ошибки отбора (%), число ошибок отбора и точность отбора (%)

N⁰	МПКэксп.	Эксперимент (результат)	Результат отбора по Ве гидр.					
	(E.coli),		(<i>E.coli</i>) – актив	но: да или нет				
	мкг/мл	не более 250 мкг/мл - активно (а) или	Ве гидр.	результат от-				
		свыше 250 мкг/мл -неактивно (н/а)	(E.coli)	бора				
1	2	3	4	5				
1843	250	a	-5,61	да				
1853	125	a	-4,93	да				
1863	125	a	-4,88	да				
1873	15,6	a	-4,84	да				
1883	1000	н/а	-7,04	нет				
1893	250	a	-6,45	да				
2103	500	н/а	-7,06	нет				
2113	1000	н/а	-6,98	нет				
2123	1000	н/а	-7,04	нет				
2133	31	a	-4,62	да				
2143	1000	н/а	-7,45	нет				
2353	500	н/а	-4,92	да				
2363	500	н/а	-5,45	да				
2373	1500	н/а	-6,24	да				
2383	1000	н/а	-6,14	да				
2393	500	н/а	-7,14	нет				
2403	125	a	-8,35	да				
2413	7,8	a	-8,70	да				
	Bej	ичина ошибки отбора в %	22,2	2%				
		Число ошибок отбора	4					
	Точность отбора в % 77,8%							

Валидация полученной качественной модели отбора, с использованием интервалов Вегидр.(*E.coli*) «активных» структур с МПК *E.coli* не более 250 мкг/мл, на 18 соединениях, показала следующие результаты: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки – 22,2%. Точность качественного отбора – 77,8%.

Модель интервалов Ве гидр (*S.aureus*) «активных» структур с ПМА по *S.aureus*

Построение модели интервалов Ве гидр. (*S.aureus*) соединений с ПМА по S.Aureus, проводили с использованием экспериментальных результатов исследования ПМА по отношению к *S.aureus*, по 60 производным антраниловой кислоты. Все анализируемые соединения (**1643** – **1833**, **1903** – **2093**, **2153** – **2343**) были объёдинены в одну таблицу 85.

При определении интервалов Вегидр.(*S.aureus*), для соединений с МПК(*S.aureus*) не более 250 мкг/мл, составляли таблицы, в которых значения Ве гидр. (*S.aureus*) расположены в порядке возрастания (таблица 86 приложения 5). Значения скоринговой функции Ве гидр. (*S.aureus*) «активных» структур выделены жирным шрифтом. Проведенный анализ таблицы 86 по Ве гидр. (*S.aureus*), позволяет выделить интервалы «активных» структур с ПМА по отношению к *S.aureus*, с экспериментально определенной МПК (*S.aureus*) не более 250 мкг/мл. Предпочтение отдавали интервалу, с минимальным количеством «неактивных» структур – выбросов, качественной модели «структура-ПМА *S.aureus*». Полученный результат приведен в таблице 89.

Интервалы скоринговой функции Вегидр. (*S.aureus*) «активных» структур с МПК_{эксп.(S.aureus)} не более 250 мкг/мл, объединены в модель 2 типа, на основе интервалов скоринговых функций, дизайна соединений с ПМА *S.aureus* (таблица 89).

Таблица 89 – Интервалы Ве гидр. (*S.aureus*) «активных» структур с МПК(*S.aureus*) не более 250 мкг/мл

Be гидр. (S.aureus)
$-3,68 \div -6,08$
$-7,07 \div -7,74$
$-8,96 \div -9,40$

Проведена проверка модели качественного поиска соединений с МПК(*S.aureus*) не более 250 мкг/мл, на 18 соединениях (рис. 82) производных ан-

траниловой кислоты трёх рядов (таблица 90), не включенных в выборку при составлении модели:

1. N-замещенные антраниловые кислоты (1843 – 1893);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (2103 – 2143);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (2353 – 2413).

Рисунок 82



X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–фурил, R² = OH (**1843**); X = I, Y = H, R¹ = CO C₃H₇, R² = OH (**1853**); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = OH (**1863**); X = I, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = OH (**1873**); X = Br, Y = Br, R¹ = CO CH₂Cl, R² = OH (**1883**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = OH (**1873**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**2103**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**2113**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**2123**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**2123**); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–фурил, R² = NH₂ (**2133**); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NHNHCO CH₂CH₂CH₃ (**2143**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂OH (**2353**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (**2363**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₃, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2373**); X = Br, Y = H, R¹ = CO CH₂C₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (**2383**); X = I, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**2393**); X = I, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2413**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2403**); X = Br, Y = H, R¹ = CO agamahtun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**2413**

Для всех 18 соединений экспериментально определена МПК в отношении *S.aureus* в мкг/мл. В столбцах 2 и 3 таблицы 90: эксперимент (результат), приведены результаты экспериментального определения ПМА (*S.aureus*) проверочной выборки: для соединений с МПК *S.aureus* не более 250 мкг/мл - активно (а), в случае, когда МПК свыше 250 мкг/мл - неактивно (н/а).

При проведении проверки модели качественного поиска соединений с ПМА(*S.aureus*) использовали рассчитанные значения энергии связывания (Вегидр.(*S.aureus*)).

Соединение считается активным, если скоринговая функция входит в интервал «активных» структур по Вегидр.(*S.aureus*) (таблица 89), тогда в столбце 5 таблицы 90, обозначали «да». В случае, когда дескриптор не входит в интервал «активных» - неактивно «нет».

Таблица 90 – Результаты проверки модели 2 типа дизайна соединений с ПМА *S.aureus*, на основе интервалов скоринговых функций «активных» структур (проверочная выборка), величина ошибки отбора (%), число ошибок отбора и точ-

N⁰	МПК _{эксп.}	Эксперимент (результат)	Результат отбора по Ве гидр.				
	(S.aureus),	(не более 250 мкг/мл - актив-	(S.aureus) – a	активно: да или			
	мкг/мл	но (а) или свыше 250 мкг/мл	1	нет			
		-неактивно (н/а))	Ве гидр.	результат от-			
			(S.aureus)	бора			
1	2	3	4	5			
1843	125	a	-4,88	да			
1853	125	a	-4,27	да			
1863	62	a	-5,03	да			
1873	15,6	a	-4,09	да			
1883	1000	н/а	-6,28	нет			
1893	250	a -4,49		да			
2103	500	н/а	-5,71	да			
2113	1000	н/а	-6,87	нет			
2123	1000	н/а	-6,16	нет			
2133	15,6	a	-4,56	да			
2143	250	a	-5,15	да			
2353	125	a	-6,04	да			
2363	1000	н/а	-4,98	да			
2373	1500	н/а	-5,09	да			
2383	1000	н/а	-4,72	да			
2393	500	н/а	-6,66	нет			
2403	125	a	-7,18	да			
2413	3,9	a	-9,32	да			
	Величина	ошибки отбора в %	22	2,2%			
	Число	ошибок отбора	4				
	Точно	ость отбора в %	77	7,8%			

ность отбора (%)

Валидация полученной качественной модели отбора, с использованием интервалов Вегидр.(*S.aureus*) «активных» структур с МПК *S.aureus* не более 250 мкг/мл, на 18 соединениях, показала следующие результаты: число ошибок отбора с использованием составленной модели – 4, в процентах величина ошибки – 22,2%. Точность качественного отбора – 77,8%.

Результаты проверки полученных 4 моделей ПВА, АА, ПМА (*E.coli*) и ПМА (*S.aureus*) приведены в таблице 91.

Таблица 91 – Результаты проверки полученных качественных моделей поиска активных соединений с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями с использованием модели 2 типа, на основе интервалов ско-

N⁰	Вид биологической ак-	Объём	Дескрип-	Точность	Ошибка	Количество
	тивности	провероч-	тор	прогноза	прогноза	ошибок по
		ной вы -		по модели,	по модели,	модели
		борки		%	%	
1	2	3	4	5	6	7
1	Противовоспалительная	29	Вецог1	82,8	17,2	5
			Вецог2	82,8	17,2	5
2	Анальгетическая	9	Вецог1	88,9	11,1	1
			Вецог2	77,8	22,2	2
3	Противомикробная по	18	Вегидр.	77,8	22,2	4
	E.coli		E.coli			
4	Противомикробная по	18	Вегидр.	77,8	22,2	4
	S.aureus		S.aureus			

ринговых функций

Наилучшее качество точности прогноза активных соединений получено с использованием модели по Вецог1 для АА, и Вецог1 и 2 для ПВА, что составляет 88,9, 82,8 и 82,8%, соответственно. Модели поиска соединений с АА и ПМА показали одинаковое высокое значение точности, равное 77,8% по Вецог1, Вегидр.*E.coli* и Вегидр.*S.aureus*.

Количество ошибок, полученных при валидации на проверочных выборках, почти одинаковое: от 1 до 5 ошибок. При этом точность качественного прогноза увеличивается до 77,8 – 88,9%.

3.3. Выводы по главе 3

1. Проведены исследования в области качественного моделирования, основанные на кластерном подходе, группировкой структурных дескрипторов по биологической активности. Получены две качественные модели на основе интервалов физико-химических дескрипторов (модель 1) и скоринговых функций (модель 2).

2. Валидация качественного поиска биологически активных веществ на основе модели 1, с использованием интервалов физико-химических дескрипторов: logP_{pacc4}, pKa_{pacc4}, pKB_{pacc4}, показала наибольшую точность прогноза с использованием дескрипторов logP_{pacc4}. и pKa_{pacc4}: ПВА (72,4% (pKB_{pacc4}.)), AA (55,6% (logP_{pacc4}. и pKa_{pacc4}.)), ПМА *E.coli* (61,1% (pKB_{pacc4}.)) и ПМА *S.aureus* (77,8% (pKB_{pacc4}.)).

3. Метод качественного поиска на основе интервалов скоринговых функций, показал увеличение точности прогноза, в сравнении с моделью 1, при прогнозировании ПВА на 10,4% (82,8% (Вецог1 и Вецог2)), АА на 22,2% и 11,1% (88,9% (Вецог1), (77,8% Вецог2)) и ПМА *E.coli* на 16,7 % (77,8%).

4. Использование интервалов скоринговых функций, по результатам проверки, позволяет увеличить точность качественного отбора с максимальной эффективностью от 77,8% до 88,9%.

ГЛАВА 4. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МОДЕЛИ «СТРУКТУРА- АКТИВНОСТЬ» В ПОИСКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Количественное моделирование биологической активности в поиске БАВ, связано с использованием разнообразных подходов. Одним из таких подходов, является прогнозирование биологической активности с использованием количественных моделей «структура-активность». Реализация количественного подхода заключается в моделировании биологической активности, с помощью регрессионных уравнений зависимости биологической активности от теоретически рассчитанных физико-химических дескрипторов и скоринговых функций, полученных в результате молекулярного докинга. При проведении исследований количественной зависимости «структура- активность» использованы экспериментальные результаты определения биологической активности из банка данных кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения [39, 55, 57, 63, 65, 71, 72, 73, 75 – 77, 81, 83, 97, 108, 119 – 123, 125, 127, 128, 136]. Фармакофорный фрагмент: карбонил – фенильный радикал – вторичная, третичная аминогруппа или NH-ацильный фрагмент, обуславливает наличие четырёх видов биологической активности для производных антраниловой кислоты – это ПВА, АА, ПМА и ГГА.

4.1. Исследование количественной зависимости противовоспалительной, анальгетической, противомикробной и гипогликемической активностей от физико-химических дескрипторов

Цель проводимого исследования заключается, в изучении количественной зависимости «структура – биологическая активность», производных антраниловой кислоты с использованием физико-химических дескрипторов и экспериментально определенной биологической активности. Исследование количественной

зависимости проводили по четырём видам биологической активности: противовоспалительной, анальгетической, противомикробной и гипогликемической.

Структура – противовоспалительная активность

Проведено исследование «структура- противовоспалительная активность», изучена зависимость теоретически рассчитанных физико-химических дескрипторов, с использованием программы AK_QSAR (logP, pKa, pKв), от противовоспалительной активности [8, 20, 33, 65, 67, 74, 75, 79].

Все анализируемые соединения обладают различным уровнем противовоспалительной активности экспериментальной (ПВА_{эксп.}) (среди которых встречаются и запатентованные). Экспериментальные данные ПВА (ПВА_{эксп.}) приведены через 4 часа, а для соединений, у которых торможение отёка определено через 3 и 5 часов взят усредненный вариант. Целесообразность выбранного подхода описана в работах [65, 72].

С использованием анализа литературных данных по ранее проводимым исследованиям «структура -активность» [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75], проведено распределение на 4 ряда производных антраниловой кислоты (60 соединений) для прогнозирования ПВА:

- 1. N-Замещенные антраниловые кислоты;
- 2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот [13, 18];
- 3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот;
- 4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот.

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. В результате получаются значимые и достоверные модели при оценке валидацией на независимых выборках. Для 21 соединения 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоты (**1и** – **21и**) (таблица 92), методом пошагового включения параметров с использованием программы Statistica 6 получено 14 уравнений, из которых было отобрано одно трёхпараметровое уравнение 1.

Таблица 92 – ПВА_{эксп.}, logP_{рассч}, pКа _{рассч}, pКв _{рассч}. и ПВА_{рассч}. N-замещенных ан-

траниловых кислот

,СООН

 $NR^{1}R^{2}$

	Ŷ											
N⁰	Х	Y	\mathbb{R}^1	R^2	ПВА	logP	рКа	рКв	ПВА			
					эксп., %	рассч.	рассч.	рассч.	рассч., %			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1и	Η	Η	CH ₂ CH=CH ₂	Н	37,00	1,66	6,43	12,60	24,74			
2и	Η	Η	Н	CO 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	52,20	2,48	5,10	13,42	36,99			
3и	Η	Η	Н	CO 3-CH ₃ C ₆ H ₃	25,40	2,50	6,00	12,72	22,99			
4и	Η	Η	Н	COCONH	14,50	1,06	7,89	12,03	15,29			
				CH ₂ CH=CH ₂								
5и	Η	Η	Н	COCOOC ₂ H ₅	11,00	0,44	7,17	11,91	18,26			
6и	Η	Η	Н	CO 3-CH ₃ C ₆ H ₄	25,40	2,50	6,00	12,72	11,16			
7и	Br	Η	Н	СО адамантил	64,20	2,02	3,51	14,47	60,92			
8и	Η	Η	Н	COCH ₃	24,90	1,05	6,35	12,53	27,24			
9и	Η	Η	CH ₂ CH=CClCH ₃	СО 2-фурил	29,25	3,34	6,57	13,27	26,45			
10и	Η	Η	CH ₂ CH=CClCH ₃	COC_6H_5	27,70	2,77	5,92	13,74	32,81			
11и	Η	Η	CH ₂ CH=CClCH ₃	COCH ₃	42,70	1,13	6,32	13,30	43,34			
12и	Br	Η	Н	COC_6H_5	39,05	2,46	5,22	13,38	36,17			
13и	Br	Η	Н	СО 2-фурил	26,30	3,03	5,34	13,24	30,26			
14и	Ι	Η	Н	COCH=CHCOOH	29,85	0,33	6,95	12,12	22,95			
15и	Ι	Η	Н	CO n-C ₃ H ₆ Cl	20,20	1,20	6,28	12,59	27,58			
16и	Ι	Η	Н	COC_6H_5	37,35	2,48	5,13	13,37	36,08			
17и	Ι	Η	Н	CO 4-ClC ₆ H ₄	26,90	2,48	4,89	13,55	39,61			
18и	Ι	Η	Н	CO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	30,80	2,51	5,77	12,89	26,20			
19и	Ι	Η	Н	$OOCH(C_6H_5)_2$	31,45	2,08	5,74	13,63	41,44			
20и	Ι	H	Н	СО 2-фурил	19,45	3,02	5,40	13,19	29,33			
21и	Η	Η	CH ₂ CH=CClCH ₃	Н	48,50	1,02	6,23	12,86	43,35			

Установлено, что уравнение зависимости экспериментально определенной ПВА от таких параметров как константы кислотности, основности и липофильности, имеет наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}) , и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S):

$$\Pi BA_{pacc4.} = -169,288 - 5,704 \times \log P_{pacc4.} - 2,062 \times pKa_{pacc4.} + 17,204 \times pKB_{pacc4.}$$

$$(R=0,846, F=14,33, S=7,63, Q^{2}_{LOO} = 0,61) (1)$$

Выполнена проверка уравнения 1 проведением теоретического расчёта ПВА для 6 соединений **22и – 27и** (рис. 83) из ряда N-замещенных антраниловых кислот (таблица 93).

Рисунок 83

 $X \xrightarrow{\text{COOH}}_{NR^1R^2} 22\mu - 27$

X= H, Y= H, R¹= H, R² = CO 4-NO₂C₆H₄ (**22и**); X= H, Y= H, R¹= H, R² = COCH₂Cl (**23и**); X= H, Y= H, R¹= CH₂CH=CClCH₃, R² = COCH₂C₆H₅ (**24и**); X= H, Y= H, R¹= CH₂CH=CClCH₃, R² = CO 4-NO₂C₆H₄ (**25и**); X= Br, Y= H, R¹= H, R² = CO 4-BrC₆H₄ (**26и**); X= I, Y= H, R¹= H, R² = CO C₆H₅ (**27и**)

Таблица 93 – ПВА_{рассч.}, доверительный интервал ПВА_{рассч.}, logP_{рассч}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.} и ПВА_{эксп.} N-замещенных антраниловых кислот (6 соединений)

N⁰	ПВА рассч.,	доверительный	logP	рКа	рКв	ПВА
	%	интервал ПВА-	рассч.	рассч.	рассч.	эксп.,
		рассч.				%
1	2	3	4	5	6	7
22и	11,13	2,88 ÷ 19,38	1,57	7,11	11,86	11,10
23и	33,29	28,41 ÷ 38,18	1,02	6,23	12,86	33,50
24и	42,77	$37,\!84 \div 47,\!70$	1,72	6,13	13,63	46,85
25и	43,30	$38,26 \div 48,34$	1,16	6,00	13,46	41,90
26и	42,00	34,56 ÷ 49,44	2,49	4,72	13,67	16,20
27и	36,05	30,23 ÷ 41,87	2,48	5,13	13,37	37,35
R _{прогн.} (прогноза)=	0,667					
S _{прогн.} (прогноза)=	10,69					

Предварительно проведен расчёт констант ионизации и липофильности и на их основе было определено ПВА_{рассч.}. Результат прогноза был подтвержден экспериментально на лабораторных животных и определена ПВА_{эксп.}.

Оценку прогнозирования ПВА по полученному уравнению 1, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) равной 10,69. Все экспериментальные значения ПВА (ПВА_{эксп.}), кроме соединения **26и**, входят в

рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения ПВА (ПВА-_{рассч.}). Проверка по коэффициенту корреляции прогнозируемых значений ПВА с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)), показала средний коэффициент корреляции для уравнения 1 (R_{прогн.} = 0,667).

Для 13 соединений из ряда замещенных амидов и гидразидов N-ароил антраниловых кислот **28и** – **40и** (таблица 94) был проведен множественный линейный регрессионный анализ методом пошагового включения параметров, с использованием программы Statistica 6. Всего было сгенерировано 15 уравнений множественной регрессии, из которых было выбрано двухпараметровое уравнение 2.

Таблица 94 – ПВА_{эксп.}, logP_{рассч.}, pКа _{рассч.} и ПВА_{рассч.} замещенных амидов и гидразидов N-ароилантраниловых кислот



N⁰	X	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	ПВА	logP _{рассч.}	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}	ПВА
				эксп.,				рассч.,
				%				%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
28и	Br	2–COOH	NH ₂	59,95	2,71	7,54	12,45	50,70
		C_6H_4						
29и	Ι	2-фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	60,05	3,24	7,31	12,83	50,82
30и	Br	2-фурил	NHNHCOCH ₂ Cl	46,40	3,21	8,65	12,11	38,49
31и	Br	2-фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	60,25	3,27	6,89	12,97	54,65
32и	H	3, 4, 5–	NHCH ₂ CH=CH ₂	22,70	3,92	10,06	10,54	22,81
		$(OCH_3)_3C_6H_2$						
33и	Br	2-фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	35,65	3,39	9,03	12,10	34,38
34и	Br	2-фурил	NHNHCO 2-фурил	42,05	3,95	7,97	13,29	42,08
35и	Br	2-фурил	NHNHCO 2–	33,65	3,60	7,98	13,48	43,26
			COOHC ₆ H ₄					
36и	Ι	2-фурил	$N(CH_3)_2$	51,50	3,15	6,85	13,27	55,47
37и	Br	2–	$\rm NH_2$	46,30	2,86	7,04	12,38	54,82
		OCH ₃ C ₆ H ₄						
38и	Br	$3-NO_2C_6H_4$	NH ₂	46,15	1,48	8,39	12,61	47,51
39и	Br	2-фурил	NHNH ₂	41,05	3,10	7,91	12,22	45,81
40и	Η	4–	NHCH ₂ CH=CH ₂	36,50	2,91	8,46	11,66	41,41
		OCH ₃ C ₆ H ₄						

Установлено, что уравнение зависимости экспериментально определенной ПВА от таких параметров как константы кислотности и липофильности, имеет наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S):

$$\Pi BA_{pacc4.} = 130,866 - 3,769 \times logP_{pacc4.} - 9,274 \times pKa_{pacc4.}$$

$$(R=0,823, F=10,52, S=7,04, Q^{2}_{LOO} = 0,55) (2)$$

Выполнена проверка уравнения 2 проведением теоретического расчёта ПВА для 6 соединений **41и** – **46и** (рис. 84) из ряда замещенных амидов и гидразидов N-ароилантраниловых кислот (таблица 95).

Рисунок 84



X= I, R¹= 2-фурил, R²= NHCH₂CH₂OH (**41и**); X= Br, R¹= 4-ClC₆H₄, R²= NHC₆H₅ (**42и**); X= Br, R¹= 4-CH₃C₆H₄, R²= NH₂ (**43и**); X= I, R¹= C₆H₅, R²= NHCH₃ (**44и**); X= Br, R¹= 2-фурил, R²= NHCH₂CH₂OH (**45и**); X= Br, R¹= C₆H₅, R²= NH₂ (**46и**)

Таблица 95 – ПВА_{рассч.}, доверительный интервал ПВА_{рассч.}, logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKв_{рассч.} и ПВА_{эксп.} замещенных амидов и гидразидов N-ароилантраниловых ки-

N⁰	ПВА _{рассч.} ,	доверительный	logP	рКа	рКв	ПВА
	0⁄0	интервал ПВА-	рассч.	рассч.	рассч.	эксп.,
		рассч.				%
1	2	3	4	5	6	7
41и	49,63	32,89 ÷ 66,38	3,17	7,47	12,36	25,10
42и	60,08	$42,38 \div 77,78$	2,64	6,56	13,48	55,50
43и	54,33	37,76 ÷ 70,89	2,47	7,25	12,10	51,85
44и	52,54	$36,14 \div 68,95$	2,50	7,43	12,94	32,70
45и	50,00	33,22 ÷ 66,78	3,17	7,43	12,39	21,15
46и	54,31	37,76 ÷ 70,86	2,45	7,26	12,67	38,75
R _{прогн.} (прогноза)=	0,905					
S _{прогн.} (прогноза)=	18,69					

слот (6 соединений)

Предварительно проведен расчёт констант ионизации и липофильности и на их основе было определено ПВА_{рассч.}. Результат прогноза был подтвержден экспериментально на лабораторных животных и определена ПВА_{эксп.}.

Оценку прогнозирования ПВА по полученному уравнению 2, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) равной 18,69. Все экспериментальные значения ПВА (ПВА_{эксп.}), кроме соединений **41и**, **44и** и **45и**, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения ПВА (ПВА_{рассч.}). Проверка по коэффициенту корреляции показала высокий коэффициент корреляции для уравнения 2 (R_{прогн.}=0,905).

Для 14 соединений из 3 ряда: гидразидов и амидов N- ацилантраниловых кислот (**47и** – **60и**) (таблица 96), был проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. Всего было сгенерировано 15 уравнений множественной регрессии, из которых выбрано трёхпараметровое уравнение 3.

Таблица 96 – ПВА_{эксп.}, logP_{рассч.}, pКа _{рассч.} и ПВА_{рассч.} гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот



N⁰	X	Y	R ¹	\mathbb{R}^2	ПВА	logP	рКа	рКв	ПВА
					эксп., 0/0	рассч.	рассч.	рассч.	рассч.,
1	2	2	4	5	/0	7	0	0	10
	2	3	4	5	0	/	8	9	10
47и	H	Н	$\rm COOC_2H_5$	NHNH	32,0	0,39	10,66	11,61	30,12
				COCOOC ₂ H ₅					
48и	Н	Н	CONHCH ₂ CH=	NHNH ₂	52,0	2,36	10,56	10,94	50,56
			CH_2						
49и	Br	Br	CH ₃	NHNH ₂	56,5	2,18	8,04	12,08	47,90
50и	Br	Br	CH ₃	NHCH ₃	53,5	1,92	7,04	12,45	42,28
51и	Br	Br	CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OH	39,4	1,55	7,37	12,37	37,19
52и	Br	Br	CH ₃	$NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	37,1	2,36	8,21	11,64	44,69
53и	Н	Н	адамантил	NHCH ₂ CH=CH ₂	68,1	3,17	7,41	12,63	68,63
54и	Br	Н	CH ₂ CH ₂ COOH	NH ₂	14,90	1,15	7,70	11,67	21,39
55и	Br	Н	CH=CHCOOH	NH ₂	20,25	1,18	8,34	11,37	21,51
56и	Br	Н	C_2H_4Cl	NH ₂	42,35	1,96	7,50	11,97	38,30
57и	Br	Н	$C(CH_3)=CH_2$	NH ₂	31,30	2,07	7,53	11,93	39,54

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
58и	Br	Н	CH ₂ Cl	NH ₂	44,95	1,85	7,30	12,29	40,25
59и	Br	Н	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	NH ₂	38,75	2,07	7,75	11,78	38,74
60и	Br	Н	CH ₂ CH ₂ Cl	NHCH ₂ CH=CH ₂	47,50	1,89	7,57	13,15	57,52

Установлено, что уравнение зависимости экспериментально определенной ПВА от таких параметров как константы кислотности, основности и липофильности, имеет наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}) , и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S):

$$\Pi BA_{pacc4.} = -252,355 + 16,509 \times \log P_{pacc4.} + 7,524 \times pKa_{pacc4.} + 16,863 \times pK_{B_{pacc4.}}$$

$$(R=0,895, F=13,50, S=7,20, Q^{2}_{LOO} = 0,58) (3)$$

Выполнена проверка уравнения 3 проведением теоретического расчёта ПВА на 9 соединениях **61и** – **69и** (рис. 85) из ряда гидразидов и амидов N- ацилантраниловых кислот (таблица 97).

Рисунок 85



X=H, Y=H, R¹ = COOC₂H₅, R² = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**61и**); X=H, Y=H, R¹ = COOC₂H₅, R² = 4-морфолинил (**62и**); X=H, Y=H, R¹ = CONHCH₂CH=CH₂, R² = NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ (**63и**); X=Br, Y=Br, R¹ = CH₃, R² = NHCH₂CH=CH₂ (**64и**); X=Br, Y=H, R¹ = CH₂C₆H₅, R² = NHC₆H₅ (**65и**); X=H, Y=H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂CH=CH₂ (**66и**); X=H, Y=H, R¹ = CH₂CH₂CH₃, R² = NHCH₂CH=CH₂ (**67и**); X=H, Y=H, R¹ = CONHCH₂CH=CH₂ (**66и**); X=H, Y=H, R¹ = CH₂CH₂CH₃, R² = NHCH₂CH=CH₂ (**67и**); X=H, Y=H, R¹ = CONHCH₂CH=CH₂, R² = NHCH₂CH₂CH₂OH (**68и**); X=H, Y=H, R¹ = CONHCH₂CH=CH₂, R² = NHCH₂CH₂CH₂CH₃, R² = NHCH₂CH=CH₂, R² = CONHCH₂CH=CH₂, R² = NHCH₂CH₂CH₂OH (**68и**); X=H, Y=H, R¹ = CONHCH₂CH=CH₂, R² = NHCH₂CH₂CH₃ (**69и**)

Предварительно проведен расчёт констант ионизации и липофильности и на их основе было определено ПВА_{рассч.}. Результат прогноза был подтвержден экспериментально на лабораторных животных и определена ПВА_{эксп.}.

Таблица 97 – ПВА_{рассч.}, доверительный интервал ПВА_{рассч.}, logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.}, и ПВА_{эксп.} гидразидов и амидов N- ацилантраниловых кислот (9 соедине-

N⁰	ПВА _{рассч.} ,	доверительный	logP	рКа	рКв	ПВА
	%	интервал ПВА-	рассч.	рассч.	рассч.	эксп.,
		рассч.				%
1	2	3	4	5	6	7
61и	40,77	22,25 ÷ 59,29	1,63	9,83	11,40	32,40
62и	37,27	$20,09 \div 54,44$	0,81	8,66	12,52	17,20
63и	62,95	44,39 ÷ 81,51	2,51	9,64	11,94	35,60
64и	46,34	$28,\!89 \div 63,\!80$	2,07	7,35	12,41	33,10
65и	68,64	$49,10 \div 88,19$	3,04	7,47	12,73	44,45
66и	52,55	$34,46 \div 70,65$	1,88	7,63	12,84	39,85
67и	47,97	$30,\!67 \div 65,\!26$	2,23	8,60	11,79	25,00
68и	40,63	$22,43 \div 58,83$	1,73	9,57	11,41	39,00
69и	56,90	$37,02 \div 76,78$	2,69	9,85	11,31	9,10
R _{прогн.} (прогноза)=	0,479					
S _{прогн.} (прогноза)=	23,47					

ний)

Оценку прогнозирования ПВА по полученному уравнению 3, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) равной 23,47. Все экспериментальные значения ПВА (ПВА_{эксп.}), кроме соединений **62и**, **63и**, **67и** и **69и**, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения ПВА (ПВА_{рассч.}). Проверка по коэффициенту корреляции прогнозируемых значений ПВА с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)), показала слабый коэффициент корреляции для уравнения 3 (R_{прогн.}=0,479).

Для 12 соединений из 4 ряда: ариламидов N-ацил-N- алкенилантраниловых кислот (**70и** – **81и**) (таблица 98), был проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. Всего было сгенерировано 15 уравнений множественной регрессии, из которых было выбрано трёхпараметровое уравнение 4.

Установлено, что уравнение зависимости экспериментально определенной ПВА от таких параметров как константы кислотности, основности и липофильности, имеет наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q²_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S):

$$\Pi BA_{pacc4.} = 186,759 - 9,695 \times logP_{pacc4.} + 6,592 \times pKa_{pacc4.} - 13,670 \times pKB_{pacc4.}$$
$$(R=0,917, F=9,53, S=11,21, Q^{2}_{LOO} = 0,70) (4)$$

Таблица 98 – ПВА_{эксп.}, logP_{рассч.}, pКа _{рассч.}, pКв _{рассч.} и ПВА_{рассч.} ариламидов N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот



N⁰	\mathbb{R}^1	\mathbf{R}^2	\mathbb{R}^3	ПВА	logP	рКа	рКв	ПВА
				эксп., 0/0	рассч.	рассч.	рассч.	рассч., 0/0
1	2	3	4	5	6	7	8	9
70и	$4-BrC_6H_4$	адамантил	CH ₂ CH=CClCH ₃	15,90	4,01	7,47	13,54	12,00
71и	$4-BrC_6H_4$	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	26,10	2,46	6,69	13,88	17,31
72и	$4-BrC_6H_4$	2-фурил	CH ₂ CH=CH ₂	-1,80	3,41	6,90	14,13	6,04
73и	5-бром пи-	CH ₃	CH ₂ CH=CClCH ₃	8,10	2,83	8,61	13,14	11,23
	ридин-2-ил							
74и	$3-CH_3C_6H_4$	CH ₃	CH ₂ CH=CClCH ₃	49,70	2,71	8,38	12,81	40,59
75и	$4-CH_3C_6H_4$	CH ₃	CH ₂ CH=CClCH ₃	45,40	2,77	8,41	12,66	42,35
76и	C_6H_5	CH ₂ Cl	CH ₂ CH=CClCH ₃	32,90	2,58	7,83	13,10	34,19
77и	$3-CH_3C_6H_4$	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	53,60	3,32	8,47	12,00	46,29
78и	$4-CH_3C_6H_4$	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	40,50	3,26	8,53	12,12	45,68
79и	$4-BrC_6H_4$	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	18,00	3,19	6,59	13,42	15,90
80и	$4-ClC_6H_4$	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	27,60	3,04	7,47	13,05	28,18
81и	$4-OCH_3C_6H_4$	Н	CH ₂ CH=CClCH ₃	38,80	2,77	8,69	12,13	51,43

Выполнена проверка уравнения 4, проведением теоретического расчёта ПВА на 7 соединениях (82и – 88и (рис. 86)) из ряда ариламидов N-ацил-N- алкенилантраниловых кислот (таблица 99).

Рисунок 86



 $R^{1} = 4-Br C_{6}H_{4}, R^{2} = 4-CH_{3} C_{6}H_{4}, R^{3} = CH_{2}CH = CH_{2} (82\mu); R^{1} = 4-Br C_{6}H_{4}, R^{2} = CH_{3},$

 R^{3} = CH₂CH=CClCH₃ (83µ); R^{1} = C₆H₅, R^{2} = CH₃, R^{3} = CH₂CH=CClCH₃ (84µ); R^{1} = 3-CH₃C₆H₄, R^{2} = CH₃, R^{3} = CH₂CH=CClCH₃ (85µ); R^{1} = C₆H₅, R^{2} = H, R^{3} = CH₂CH=CClCH₃ (86µ); R^{1} = 2-CH₃C₆H₄, R^{2} = H, R^{3} = CH₂CH=CClCH₃ (87µ); R^{1} = 3-CH₃C₆H₄, R^{2} = CH₂Cl, R^{3} = CH₂CH=CH₂ (88µ)

Таблица 99 – ПВА_{рассч.}, доверительный интервал ПВА_{рассч.}, logP_{рассч}, pKa_{рассч.}, pKв_{рассч}, и ПВА_{эксп.} ариламидов N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (7 соеди-

$\mathbb{N}_{\mathbb{Q}}$	ПВА	доверительный	logP	рКа	рКв	ПВА
	рассч.,	интервал	рассч.	рассч.	рассч.	эксп.,
	%	ПВА _{рассч.}	_			%
1	2	3	4	5	6	7
82и	22,37	-5,40 ÷ 50,14	2,78	7,25	13,55	12,90
83и	19,50	-9,00 ÷ 48,00	2,59	6,97	13,76	40,40
84и	26,34	-0,96 ÷ 53,63	2,63	7,34	13,41	57,30
85и	40,59	$12,63 \div 68,55$	2,71	8,38	12,81	49,70
86и	27,06	$-0,32 \div 54,45$	2,98	7,53	13,20	62,00
87и	39,23	$10,28 \div 68,18$	3,26	8,19	12,43	59,00
88и	31,55	$4,62 \div 58,48$	2,59	7,68	13,22	58,40
R _{прогн.} (прогноза)=	0,487					
S _{прогн.} (прогноза)=	23,61					

нений)

Предварительно проведен расчёт констант ионизации и липофильности и на их основе было определено ПВА_{рассч.}. Результат прогноза был подтвержден экспериментально на лабораторных животных и определена ПВА_{эксп.}.

Оценку прогнозирования ПВА по полученному уравнению 4, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) равной 23,61. Все экспериментальные значения ПВА (ПВА_{эксп.}), кроме соединений **84и** и **86и**, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения ПВА (ПВА_{рассч.}). Проверка по коэффициенту корреляции между прогнозируемыми значениями ПВА и экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)), показала слабый коэффициент корреляции для уравнения 4 (R_{прогн.} =0,487).

Результаты проведенной проверки 4х моделей ПВА, на независимой выборке, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициента корреляции прогнозируемых значений ПВА с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)), приведены в таблице 100. Величина ошибки прогноза (S_{прогн.}) лежит в интервале от 10,69 до 23,67. Минимальное значение S_{прогн.} получено для модели по ряду 1 равное 10,69. Коэффициент корреляции (R_{прогн.}) полученный при проверке моделей на независимых выборках, находится в интервале от 0,479 до 0,905.

N⁰	Анализируемый ряд	Количество соедине-	S _{прогн.}	R _{прогн.}
		ний в проверочной	(прогноза)	(прогноза)
		выборке		
1	2	3	4	5
1	N-Замещенные антраниловые ки-	6	10,69	0,667
	слоты			
2	Замещенные амиды и гидразиды	6	18,69	0,905
	N-ароилантраниловых кислот			
3	Гидразиды и амиды N- ацилантра-	9	23,47	0,479
	ниловых кислот			
4	Ариламиды N-ацил-N-	7	23,67	0,487
	алкенилантраниловых кислот			

Таблица 100 – Результаты проверки 4х моделей ПВА на независимой выборке

По результатам проведенных исследований «структура – ПВА» получен патент [101]. Таким образом, можно сделать вывод, что разработанные модели поиска, позволяют по структурной формуле рассчитать ПВА.

Структура – анальгетическая активность

Проведено исследование «структура- анальгетическая активность», изучена зависимость теоретически рассчитанных, с использованием программы AK_QSAR (logP, pKa, pKв), физико-химических дескрипторов от анальгетической активности.

Все исследуемые соединения обладают различным уровнем анальгетической активности экспериментальной (АА_{эксп.}) (среди которых встречаются и запатентованные).

Для проведения прогнозирования AA, с использованием анализа литературных данных по ранее проведенным исследованиям «структура -активность» [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75], исследуемые производные антраниловой кислоты (26 соединений), разделили на два ряда: 1. N-Замещенные антраниловые кислоты;

2. Амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот.

Проведенное распределение позволяет при проведении моделирования максимально расширить выборку и сохранить её гомологичность: кислоты и амиды, дальнейшее дробление выборки амидов, приведет к ухудшению регрессионной модели «структура-активность» и уменьшению её объёма (количества наблюдений). В результате получаются статистически значимые модели.

Для 7 соединений 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоты (**89и** – **95и**) (таблица 101), методом пошагового включения параметров с использованием программы Statistica 6 получено 14 уравнений, из которых было отобрано два уравнения: трёхпараметровое уравнение 1 и двухпараметровое уравнение 2.

Таблица 101 – АА_{эксп.}, logP_{рассч.}, pКа _{рассч.}, pКв _{рассч.} и АА_{рассч.}1, АА_{рассч.}2 N-

замещенных антраниловых кислот



N⁰	R	AA	logP	рКа	рКв	AA	AA
		эксп.,	рассч.	рассч.	рассч.	_{рассч.} 1,	_{рассч.} 2,
		сек				сек	сек
1	2	3	4	5	6	7	8
89и	CO 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	17,3	2,48	5,10	13,42	16,4	16,6
90и	COCONHCH ₂ CH=CH ₂	16,2	1,06	7,89	12,03	16,6	16,4
91и	COCOOC ₂ H ₅	13,5	0,44	7,17	11,91	13,4	13,0
92и	СО 2-фурил	17,0	2,92	6,34	13,03	17,7	18,1
93и	СО адамантил	17,1	2,04	3,93	14,14	17,8	17,7
94и	CO 2-OCH ₃ C ₆ H ₄	17,6	2,89	6,82	12,74	17,2	17,7
95и	COCH ₂ C ₆ H ₅	22,8	1,33	5,47	13,99	22,5	22,0

Установлено, что уравнение 2, зависимости экспериментально определенной AA от таких параметров как константы кислотности и основности, имеет наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S) в сравнении с уравнением 1, зависимости AA от logP_{рассч.}, pKa_{рассч.} и pKв_{рассч.}:

AA_{pacc4}.
$$1 = -100,793 - 0,445 \times \log P_{pacc4} + 3,563 \times pKa_{pacc4} + 7,460 \times pKB_{pacc4}$$

(R=0,975, F=19,61, S=0,86, Q²_{LOO} = 0,55) (1)
AA_{pacc4}. $2 = -97,449 + 3,495 \times pKa_{pacc4} + 7,170 \times pKB_{pacc4}$
(R=0,965, F=27,29, S=0,88, Q²_{LOO} = 0,71) (2)

Проведена проверка уравнения 2 для теоретического расчёта АА трёх соединений 96и, 97и и 98и из ряда N-замещенных антраниловых кислот (таблица 102).

Вначале были проведены расчёты констант ионизации и липофильности и на их основе была рассчитана АА_{рассч.}, а затем результаты расчётов были проверены экспериментально на лабораторных животных и определена АА_{эксп.}

Таблица 102 – АА_{рассч.}2, доверительный интервал АА_{рассч.}, logP_{рассч.}, pKa_{рассч.},

рКв_{рассч.} и АА_{эксп.} N-замещенных антраниловых кислот (3 соединения)



$\mathbb{N}_{\underline{0}}$	R	АА доверительный ј		рКа	рКв	logP	AA
		_{рассч.} 2,	интервал АА-	рассч.	рассч.	рассч.	эксп.,
		сек	рассч.				сек
1	2	3	4	5	6	7	8
96и	CO 3-	14,74	$12,07 \div 17,40$	6,00	12,72	2,50	11,7
	CH ₃ C ₆ H ₃						
97и	CO 4-	12,45	9,41 ÷ 15,49	7,11	11,86	1,57	13,8
	$NO_2C_6H_4$						
98и	COCH ₂ Cl	16,54	13,88 ÷ 19,21	6,23	12,86	1,02	21,3
R _{прогн.} (прогноза)=	0,694						
S _{прогн.} (прогноза)=	3,35						

Оценку прогнозирования AA_{рассч.} по полученному уравнению 2, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) равной 3,35. В рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения AA (AA_{рассч.}) входит экспериментальное значение только по соединению **97и**. Проверка по коэффициенту корреляции между прогнозируемыми значениями AA и экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)), показала значение коэффициента корреляции равное 0,694 для уравнения 2.

Для 19 соединений 2 ряда: амидов и гидразидов N-замещенных 3,5- дибром(*H*)антраниловых кислот (**99и** – **117и** (рис. 87)) (таблица 103), методом пошагового включения параметров с использованием программы Statistica 6 получено 14 уравнений, из которых было отобрано 2 уравнения: трёхпараметровое уравнение 3 и двухпараметровое уравнение 4.

Экспериментальные значения АА и рассчитанные значения констант липофильности и ионизации, приведены в таблице 103.

Рисунок 87



X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO 4-BrC₆H₄, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**99n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO 4-NO₂C₆H₄, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**100n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO 3,4,5-(OCH₃)₃C₆H₂, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**101n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NHNHCOCOOC₂H₅ (**102n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NHNH₂ (**103n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**104n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO CONHCH₂CH=CH₂, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**104n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO COCONHCH₂CH=CH₂, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**104n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = COCONHCH₂CH=CH₂, R³ = NH(CH₂)₂N(C₂H₅)₂ (**105n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = COCONHCH₂CH=CH₂, R³ = NH CH₂CH(CH₃)₂ (**106n**); X = Br, Y =Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NH CH₃ (**107n**); X = Br, Y =Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NH CH₃ (**107n**); X = Br, Y =Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NH CH₃ (**107n**); X = Br, Y =Br, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NH CH₃ (**107n**); X = Br, Y =H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NH CH₃ (**107n**); X = Br, Y =H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NH C₆H₁₁ (циклоreксил) (**109n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NH C₆H₁₁ (циклоreксил) (**109n**); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NH (CH₂)₂CH(CH₃)₂ (**111n**); X = H, Y =H, R¹ = CH₂CH=CCICH₃, R² = CO agamantил, R³ = NH 4-BrC₆H₄ (**112n**); X = H, Y =H, R¹ = CH₂CH=CH₂C₂R² = CO CH₃, R³ = NH 4-BrC₆H₄ (**113n**); X = H, Y =H, R¹ = CH₂CH=CCICH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH (5-6pom пиридин-2-ил)

Таблица 103 – АА_{эксп.}, logP_{рассч.}, pКа _{рассч.}, pКв _{рассч.} и АА_{рассч.}3, АА_{рассч.}4, 19 амидов

N⁰	АА _{эксп.} , сек	logP	рКа	рКв	AA _{pacc4.} 3,	AA _{pacc4} .4,
		рассч.	рассч.	рассч.	сек	сек
1	2	3	4	5	6	7
99и	17,4	2,52	7,24	12,45	19,0	19,3
100и	23,0	1,65	7,76	12,01	22,5	21,7
101и	24,4	3,92	10,06	10,54	28,2	31,0
102и	26,0	0,39	10,66	11,61	33,3	30,7
103и	36,6	2,36	10,56	10,94	31,3	31,6
104и	31,6	2,01	9,70	11,86	27,8	27,5
105и	31,3	2,73	11,14	12,09	30,5	31,1
106и	27,0	2,56	9,26	11,56	26,2	26,8
107и	21,4	1,92	7,04	12,45	19,3	18,8
108и	19,0	1,55	7,37	12,37	20,9	19,9
109и	31,0	1,63	9,83	11,40	29,4	28,7
110и	25,0	0,81	8,66	12,52	25,4	23,3
111и	28,0	2,51	9,64	11,94	26,8	27,1
112и	11,0	4,01	7,47	13,54	15,8	18,0
113и	17,0	2,46	6,69	13,88	15,2	15,1
114и	27,0	2,83	8,61	13,14	21,4	21,9
115и	13,6	2,77	8,19	13,30	20,0	20,4
116и	21,2	2,59	6,97	13,76	16,0	16,1
117и	15,2	2,63	7,34	13,41	17,6	17,8

и гидразидов N-замещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот

Установлено, что уравнение 3, зависимости экспериментально определенной AA от таких параметров как константы кислотности, основности и липофильности имеет наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S), в сравнении с уравнением 4, зависимости AA от рКа_{рассч.} и рКв_{рассч.}:

$$\begin{aligned} AA_{pacc4.} & 3 = 22,108 - 1,429 \times logP_{pacc4.} + 2,870 \times pKa_{pacc4.} - 1,626 \times pKB_{pacc4.} \\ & (R=0,832, F=11,27, S=4,15, Q^2_{LOO} = 0,55) (3) \\ AA_{pacc4.} & 4 = 22,111 + 2,849 \times pKa_{pacc4.} - 1,879 \times pKB_{pacc4.} \\ & (R=0,812, F=15,49, S=4,23, Q^2_{LOO} = 0,52) (4) \end{aligned}$$

Проведена проверка уравнения 3 для теоретического расчёта АА шести соединений из ряда амидов и гидразидов N-замещенных 3,5- дибром(*H*) антраниловых кислот (**118и** – **123и** (рис. 88)) (таблица 104). Вначале были проведены расчёты констант ионизации и липофильности и на их основе была рассчитана АА_{рассч.}, а затем результаты расчётов были проверены экспериментально на лабораторных животных и определена АА_{эксп.}.

Рисунок 88



X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO 4-OCH₃C₆H₄, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**118**и); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO COOH, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**119**и); X = H, Y =H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R³ = NHCH₂CH=CH₂ (**120**и); X = Br, Y =Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NH NH₂ (**121**и); X = Br, Y =Br, R¹ = H, R² = CO CH₃, R³ = NH (CH₂)₂CH(CH₃)₂ (**122**и); X = H, Y =H, R¹ = CH₂CH=CClCH₃, R² = CO 2-фурил, R³ = NH C₆H₅ (**123**и)

Таблица 104 – АА_{рассч.}3, доверительный интервал АА_{рассч.}3, logP_{рассч.}, pKa_{рассч.},

рКв_{рассч.} и АА_{эксп.} амидов и гидразидов N-замещенных 3,5- диб-

№ AA доверительный рКа рКв logP AA интервал ААрассч. 3, рассч. рассч. рассч. эксп., рассч.3 сек сек 5 3 4 1 2 6 7 118и 23,28 $13,89 \div 32,67$ 8,46 11,66 2,91 17,8 $14,41 \div 33,10$ 23,75 7,94 12,05 24,4 119и 1,08 120и 27,65 $18,21 \div 37,09$ 9,04 11,28 1,44 24,0 $13,30 \div 31,53$ 121и 22,42 8,04 12,08 2,18 16,4 $14,13 \div 32,60$ 122и 23,36 8,21 11,64 2,36 20,0 8,93 ÷ 20,00 123и 14,47 6,94 13,84 3,53 11,3 R_{прогн.} (прогноза)= 0,880 S_{прогн.} (прогноза)= 4,54

ром(*H*)антраниловых кислот (6 соединений)

Оценку прогнозирования АА_{рассч.} по полученному уравнению 3, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) равной 4,54. Все экспериментальные значения АА (AA_{эксп.}), входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения АА (AA_{рассч.}). Проверка по коэффициенту корреляции между прогнозируемыми значениями АА и экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)), показала высокое значение коэффициент корреляции для уравнения 3 (R_{прогн.}= 0,880).

По результатам проведенных исследований «структура – АА» можно сделать вывод, что разработанные модели поиска, позволяют по структурной формуле рассчитать АА. Приведены результаты проверки составленных 2х моделей АА на независимой выборке, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) и коэффициента корреляции между прогнозируемыми и экспериментальными значениями АА (R_{прогн.} (прогноза)), результаты проверки приведены в таблице 105.

Таблица 105 – Результаты проверки составленных 2х моделей AA на независимой выборке

N⁰	Анализируемый ряд	Количество соедине-	S _{прогн.}	R _{прогн.}
		ний в проверочной	(прогноза)	(прогноза)
		выборке		
1	2	3	4	5
1	N-Замещенные антранило-	3	3,35	0,694
	вые кислоты			
2	Амиды и гидразиды N-	6	4,54	0,880
	замещенных 3,5- диб-			
	ром(Н)антраниловых кислот			

Величина ошибки прогноза (S_{прогн.}) лежит в интервале от 3,35 до 4,54. Минимальное значение S_{прогн.} получено для модели по ряду 1 и равно 3,35. Коэффициент корреляции (R_{прогн.}) полученный при проверке на независимых выборках находится в интервале от 0,694 до 0,880.

Структура – противомикробная активность

Антраниловая кислота принимает участие в биохимических процессах на различных уровнях организации живой материи, начиная с вирусов и бактерий, обеспечивает широкий спектр биохимических реакций, является одним из ключевых реагентов в полусинтетическом методе получения ряда антибиотиков, как например, кальцимицина, проявляющего противомикробную активность [227].

В проводимом исследовании в области «структура- противомикробная активность» с целью поиска соединений с противомикробной активностью по отношению к *E.coli* и *S.aureus*, использовали теоретически рассчитанные значения констант липофильности и ионизации с использованием программы AK_QSAR (logP, pKa, pKв).

Все исследуемые соединения обладают различным уровнем противомикробной активности экспериментальной (ПМА_{эксп.}) по отношению к *E.coli* (МПК_{эксп. E.coli}) и *S.aureus* (МПК_{эксп. S.aureus}).

Для проведения прогнозирования ПМА, на основе анализа литературных данных по ранее проведенным исследованиям «структура -активность» [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75], производные антраниловой кислоты (45 соединений), разделили на три ряда:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты;

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот;

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот.

Использованное распределение позволяет при проведении моделирования максимально расширить выборку для построения регрессионной модели, при этом сохранить её гомологичность и получить статистически значимые модели прогнозирования БА. В результате получаются значимые и достоверные модели при оценке валидацией на независимых выборках.

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/МПК) [40], который затем использовали при составлении уравнений и дальнейшей валидации полученных моделей. При изучении зависимости log (1/МПК) *E.coli* и *S.aureus* от структуры, с использованием множественного регрессионного анализа, были использованы 3 переменные: logP_{рассч.}, pKa_{рассч.} и pKB_{рассч.}.

Для 18 соединений 1 ряда: N-замещенных антраниловых кислот **124и** – **141и** (рис. 89) (таблицы 106, 107), методом пошагового включения параметров с использованием программы Statistica 6 получено 14 уравнений, из которых были выбраны по 2 уравнения для прогнозирования ПМА по *E.coli* и *S.aureus*: трёхпараметровые уравнения 1 и 3, и двухпараметровые уравнения 2 и 4.

Рисунок 89



X=Br, Y=H, R = C₆H₅ (**124и**); X=Br, Y=H, R = 2–OCH₃C₆H₄ (**125и**); X=Br, Y=H, R = 3–NO₂C₆H₄ (**126и**); X=Br, Y=H, R = K = 4–BrC₆H₄ (**127и**); X=Br, Y=H, R = CH₂C₆H₅ (**128и**); X=I, Y=H, R = CH=CHCOOH (**129и**); X=I, Y=H, R = C₂H₄Cl (**130и**); X=I, Y=H, R = C₃H₆Cl (**131и**); X=I, Y=H, R = 3–NO₂C₆H₄ (**132и**); X=I, Y=H, R = 4–BrC₆H₄ (**133и**); X=I, Y=H, R = 4–CH₃C₆H₄ (**134и**); X=I, Y=H, R = CH₂C₆H₅ (**135и**); X=Br, Y=Br, R = CH₂C₆H₅ (**136и**); X=Br, Y=Br, R = CH₂CH₂CH₂Cl (**137и**); X=Br, Y=H, R = CH₂CH₂CH₂Cl (**138и**); X=Br, Y=H, R = aдамантил (**139и**); X=Br, Y=Br, R = aдамантил (**140и**); X=I, Y=H, R = aдамантил (**141и**)

Таблица 106 – МПК_{эксп. (E.coli}), log 1/МПК_{эксп. (E.coli}), logP_{рассч.}, pКа_{рассч.}, pКв_{рассч.} и log 1/МПК_{рассч. (E.coli})(1), log 1/МПК_{рассч. (E.coli})(2) N-замещенных антраниловых кислот

N⁰	МПК _{эксп.}	log	logP	рКа	рКв	log	log
	(E.coli) ,	1/МПК _{эксп.}	рассч.	рассч.	рассч.	1/МПК _{рассч.}	1/МПК _{рассч.}
	мкг/мл	(E.coli)	_			(E.coli) (1)	(E.coli) (2)
1	2	3	4	5	6	7	8
124и	62	-1,792	2,57	5,84	13,51	-1,937	-1,946
125и	2	-0,301	3,06	6,42	12,98	-1,497	-1,464

			-	1			
1	2	3	4	5	6	7	8
126и	250	-2,398	1,70	7,18	12,89	-2,019	-2,048
127и	500	-2,699	2,58	5,51	13,75	-2,031	-2,051
128и	250	-2,398	1,31	5,11	14,33	-2,854	-2,949
129и	500	-2,699	0,25	6,91	12,43	-3,077	-3,015
130и	500	-2,699	1,07	6,76	12,68	-2,608	-2,568
131и	250	-2,398	1,04	6,25	13,14	-2,752	-2,746
132и	250	-2,398	1,66	7,33	12,81	-1,991	-2,019
133и	250	-2,398	2,63	5,52	13,60	-2,019	-2,015
134и	62	-1,792	2,60	6,59	12,99	-1,702	-1,687
135и	250	-2,398	1,31	5,18	14,28	-2,835	-2,927
136и	1500	-3,176	1,55	5,16	13,78	-2,783	-2,786
137и	1000	-3,000	1,13	6,16	13,06	-2,751	-2,721
138и	1000	-3,000	1,04	6,18	13,19	-2,771	-2,768
139и	1000	-3,000	2,02	3,51	14,47	-3,067	-3,038
140и	1500	-3,176	1,99	3,26	14,63	-3,159	-3,135
141и	1500	-3,176	2.02	3.58	14.42	-3.047	-3.015

Таблица 107 – МПК_{эксп. (S.aureus)}, log 1/МПК _{эксп. (S.aureus)}, logP_{рассч.}, pКа_{рассч.}, pКв_{рассч.} и log 1/МПК _{рассч. (S.aureus)}(3), log 1/МПК _{рассч. (S.aureus)}(4) N-замещенных антраниловых

N⁰	МПК _{эксп.}	log	logP	рКа	рКв	log	log
	(S.aureus),	1/МПК _{эксп.}	рассч.	- рассч.	рассч.	1/МПКрассч.	1/МПКрассч.
	мкг/мл	(S.aureus)	_	-	_	(S.aureus) (3)	(S.aureus) (4)
1	2	3	4	5	6	7	8
124и	62	-1,792	2,57	5,84	13,51	-1,911	-1,923
125и	2	-0,301	3,06	6,42	12,98	-1,470	-1,427
126и	250	-2,398	1,70	7,18	12,89	-1,965	-2,003
127и	500	-2,699	2,58	5,51	13,75	-2,009	-2,035
128и	250	-2,398	1,31	5,11	14,33	-2,823	-2,945
129и	500	-2,699	0,25	6,91	12,43	-3,060	-2,981
130и	500	-2,699	1,07	6,76	12,68	-2,585	-2,533
131и	250	-2,398	1,04	6,25	13,14	-2,729	-2,722
132и	125	-2,097	1,66	7,33	12,81	-1,934	-1,970
133и	250	-2,398	2,63	5,52	13,60	-2,003	-1,998
134и	62	-1,792	2,60	6,59	12,99	-1,667	-1,649
135и	250	-2,398	1,31	5,18	14,28	-2,803	-2,922
136и	1500	-3,176	1,55	5,16	13,78	-2,777	-2,781
137и	1000	-3,000	1,13	6,16	13,06	-2,736	-2,698
138и	1000	-3,000	1,04	6,18	13,19	-2,748	-2,745
139и	1000	-3,000	2,02	3,51	14,47	-3,100	-3,063
140и	1500	-3,176	1,99	3,26	14,63	-3,196	-3,165
141и	1500	-3,176	2,02	3,58	14,42	-3,080	-3,039

кислот

Установлено, что уравнения 2 и 4, зависимости экспериментально определенной ПМА (log1/MПК_{эксп.}) в отношении *E.coli* и *S.aureus* от таких параметров как константы кислотности и липофильности имеют наибольшие значения коэффициента: корреляции (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S):

$$\begin{split} &\log 1/\text{MIIK}_{\text{pacc4.}(E.coli)} (1) = -8,197 + 0,600 \times \log P_{\text{pacc4.}} + 0,411 \times \text{pKa}_{\text{pacc4.}} + \\ &+ 0,171 \times \text{pKB}_{\text{pacc4.}} (\text{R}=0,769, \text{F}=6,76, \text{S}=0,48, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,30) (1) \\ &\log 1/\text{MIIK}_{\text{pacc4.}(E.coli)} (2) = -5,397 + 0,608 \times \log P_{\text{pacc4.}} + 0,322 \times \text{pKa}_{\text{pacc4.}} \\ &(\text{R}=0,766, \text{F}=10,70, \text{S}=0,47, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,33) (2) \\ &\log 1/\text{MIIK}_{\text{pacc4.}(S.aureus)} (3) = -9,102 + 0,602 \times \log P_{\text{pacc4.}} + 0,456 \times \text{pKa}_{\text{pacc4.}} + \end{split}$$

$$+0,220 \times pK_{B_{pacc4.}}$$
 (R=0,787, F=7,59, S=0,47, $Q^{2}_{LOO} = 0,34$) (3)

 $\log 1/M\Pi K_{pacc4.(S.aureus)} (4) = -5,501 + 0,613 \times \log P_{pacc4.} + 0,342 \times pKa_{pacc4.}$ (R=0,783, F=11,90, S=0,46, Q²_{LOO} = 0,38) (4)

Проведена проверка уравнений 2 и 4 для теоретического расчёта МПК *E.coli* и *S.aureus* на шести соединениях: **142и** – **147и** (рис. 90) из ряда N-замещенных антраниловых кислот.

Рисунок 90



X=Br, Y=H, R = 2-фурил (142и); X=I, Y=H, R = C₃H₇ (143и); X=I, Y=H, R = C₆H₅ (144и); X=I, Y=H, R = 4-ClC₆H₄ (145и); X=Br, Y=Br, R = CH₂Cl (146и); X=Br, Y=H, R = CH₂Cl (147и)

Вначале были проведены расчёты констант ионизации и липофильности (таблица 108) и на их основе была рассчитана ПМА (МПК_{рассч.}), а затем результаты расчётов были проверены экспериментально, определена МПК_{эксп.} (таблицы 109, 110).

Таблица 108 – Физико-химические дескрипторы: logP_{рассч.}, pКа_{рассч.}, pКв_{рассч.}, N-

N⁰	logP	рКа	рКв
	рассч.	рассч.	рассч.
1	2	3	4
142и	2,55	5,58	13,68
143и	1,02	6,53	13,01
144и	0,66	6,64	11,30
145и	2,57	5,68	13,62
146и	1,05	5,51	13,30
14 7и	1,00	5,90	13,07

замещенных антраниловых кислот (6 соединений)

Таблица 109 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli)} (2), доверительный интервал log

1/МПК_{рассч. (E.coli)} (2), log 1/МПК_{эксп. (E.coli)}, МПК_{рассч. (E.coli)} (2), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli)} (2) и МПК_{эксп. (E.coli)} N-замещенных антраниловых кислот (6 со-

N⁰	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК
	1/МПК	тельный	1/МПК _{эксп.}	рассч.	тельный	эксп.
	рассч.	интервал log	(E.coli)	(E.coli)	интервал	(E.coli),
	(E.coli) (2)	1/МПК _{рассч.(E.coli)}		(2),	МПК _{рассч.(E.coli)}	мкг/мл
		(2)		мкг/мл	(2)	
1	2	3	4	5	6	7
142и	-2,05	-1,66 ÷ -2,44	-2,39	111	46 ÷ 275	250
143и	-2,67	-2,37 ÷ -2,96	-2,09	464	234 ÷ 912	125
144и	-2,85	-2,49 ÷ -3,21	-2,09	713	309 ÷ 1622	125
145и	-2,00	-1,61 ÷ -2,40	-1,19	100	41 ÷ 100	15,6
146и	-2,98	-2,74 ÷ -3,22	-3,00	953	550 ÷ 1660	1000
147и	-2,89	-2,64 ÷ -3,13	-2,39	768	437 ÷ 1349	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,545			0,758		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,570			355,35		

единений)

Таблица 110 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (4), доверительный интервал log

1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (4), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.aureus)} (4), доверительный интервал МПК_{рассч.(S.aureus)} (4) и МПК_{эксп. (S.aureus)} N-замещенных антраниловых кислот (6

N⁰	log	довери-	log	МПК _{рассч.}	довери-	МПК
	1/МПК	тельный	1/МПК _{эксп.}	(S.aureus)(4),	тельный	эксп.
	рассч.	интервал log	(S.aureus)	мкг/мл	интервал	(S.aureus),
	(S.aureus) (4)	1/МПК _{рассч.}			МПК _{рассч.}	мкг/мл
		(S.aureus) (4)			(S.aureus)(4)	
1	2	3	4	5	6	7
142и	-2,03	-1,64 ÷ -2,42	-2,09	107	44 ÷ 263	125
143и	-2,64	-2,34 ÷ -2,93	-2,09	433	219 ÷ 851	125

соединений)

1	2	3	4	5	6	7
144и	-2,82	-2,46 ÷ -3,18	-1,79	664	288 ÷ 1514	62
145и	-1,98	-1,59 ÷ -2,38	-1,19	96	39 ÷ 240	15,6
146и	-2,97	-2,73 ÷ -3,21	-3,00	931	537 ÷ 1622	1000
147и	-2,87	-2,62 ÷ -3,12	-2,39	738	417 ÷ 1318	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,670			0,823		
S _{прогн} (прогноза)=	0,610			343,26		

Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК ($10^{\log 1/MПК}$). Оценку прогнозирования МПК_{рассч.} *E.coli* и *S.aureus* по полученным уравнениям 2 и 4, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$) равной 355,35 и 343,26, соответственно.

Экспериментальные значения МПК_{эксп.(E.coli)} и МПК_{эксп.(S.aureus)} соединений 142и и 146и входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения МПК (МПК_{рассч.(E.coli)} (2) и МПК _{рассч.(S.aureus)} (4)), кроме соединений 143и, 144и, 145и, 147и. Проверка по коэффициенту корреляции между прогнозируемыми и экспериментальными значениями МПК ($R_{прогн.}$ (прогноза)) для моделей по МПК Е.Coli и S.Aureus, показала высокий коэффициент корреляции для уравнений 2 ($R_{прогн.} = 0,758$) и 4 ($R_{прогн.} = 0,823$). Полученные значения $R_{прогн.}$ и $S_{прогн.}$, подтверждают значимость моделей по уравнениям 2 и 4.

Для 11 соединений 2 ряда: замещенных амидов и гидразидов N- ароилантраниловых кислот **148и** – **158и** (рис. 91) (таблицы 111, 112), методом пошагового включения параметров с использованием программы Statistica 6 получено 14 уравнений, из которых были выбраны по 2 уравнения для прогнозирования ПМА по *E.coli* и *S.aureus*: трёхпараметровые уравнения 1 и 3, и двухпараметровые уравнения 2 и 4.

Рисунок 91



148и - 158и=Br, Y=H, R¹ = CO 2–COOI

X=Br, Y=H, R¹ = H, R² = NH₂ (**148и**); X=Br, Y=H, R¹ = CO 2–COOHC₆Cl₄, R² = NH₂ (**149и**); X=Br, Y=H, R¹ = CO 3–NO₂C₆H₄, R² = NH₂ (**150и**); X=Br, Y=H, R¹ = CO 4–CH₃C₆H₄, R² = NH₂ (**151и**); X=Br, Y=H, R¹ = CO 2-фурил, R² = NHNHCO 2-фурил

(152и); X=Br, Y=H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH C₆H₅ (153и); X=Br, Y=H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH₂ (154и); X=Br, Y=H, R¹ = CO 2–OCH₃C₆H₄, R² = NH₂ (155и); X=Br, Y=H, R¹ = CO4–NO₂C₆H₄, R² = NH CH₃ (156и); X=Br, Y=H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = 4-морфолинил (157и); X=Br, Y=Br, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH C₆H₁₁ (циклогексил) (158и)

Таблица 111 – МПК_{эксп. (E.coli}), log 1/МПК _{эксп. (E.coli}), logP_{рассч.}, pКа_{рассч.}, pКв_{рассч.} и log1/МПК_{рассч. (E.coli})(1), log 1/МПК _{рассч. (E.coli})(2) замещенных амидов и гидразидов

N⁰	МПК _{эксп.}	log	logP	рКа	рКв	log	log
	(E.coli) ,	1/МПК _{эксп.}	рассч.	рассч.	рассч.	1/МПК _{рассч.}	1/МПК _{рассч.}
	мкг/мл	(E.coli)				(E.coli) (1)	(E.coli) (2)
1	2	3	4	5	6	7	8
148и	1000	-3,000	2,32	7,28	11,77	-3,194	-3,018
149и	15,6	-1,193	2,63	6,18	12,95	-1,621	-1,815
150и	1500	-3,176	1,56	7,82	12,20	-2,827	-3,042
151и	1000	-3,000	2,46	7,45	12,06	-3,089	-2,938
152и	1000	-3,000	3,92	8,28	13,28	-3,066	-2,666
153и	1000	-3,000	1,80	8,51	12,75	-2,830	-3,071
154и	500	-2,699	2,44	6,77	12,57	-2,231	-2,320
155и	1500	-3,176	2,88	7,19	12,19	-2,990	-2,739
156и	500	-2,699	1,59	8,10	12,15	-3,046	-3,206
157и	500	-2,699	2,01	8,47	12,62	-3,013	-3,128
158и	1000	-3,000	2,69	7,76	12,76	-2,737	-2,699

N-ароилантраниловых кислот

Таблица 112 – МПК_{эксп.(S.aureus)}, log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, logP_{рассч.}, pКа_{рассч.}, pКв_{рассч.} и log1/МПК_{рассч.(S.aureus)}(3), log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)}(4) замещенных амидов и гидрази-

дов N-ароилантраниловых кислот

No	МПК _{эксп.}	log	logP	pKa	рКв	log	log
	(S.aureus),	1/МПК _{эксп.}	рассч.	рассч.	рассч.	1/МПКрассч.	1/МПК _{рассч.}
	мкг/мл	(S.aureus)				(S.aureus) (3)	(S.aureus) (4)
1	2	3	4	5	6	7	8
148и	1000	-3,000	2,32	7,28	11,77	-3,194	-3,018
149и	15,6	-1,193	2,63	6,18	12,95	-1,621	-1,815
150и	1500	-3,176	1,56	7,82	12,20	-2,827	-3,042
151и	1000	-3,000	2,46	7,45	12,06	-3,089	-2,938
152и	1000	-3,000	3,92	8,28	13,28	-3,066	-2,666
153и	1000	-3,000	1,80	8,51	12,75	-2,830	-3,071
154и	500	-2,699	2,44	6,77	12,57	-2,231	-2,320
155и	1500	-3,176	2,88	7,19	12,19	-2,990	-2,738

1	2	3	4	5	6	7	8
156и	500	-2,699	1,59	8,10	12,15	-3,046	-3,206
157и	500	-2,699	2,01	8,47	12,62	-3,013	-3,128
158и	1000	-3,000	2,69	7,76	12,76	-2,737	-2,699

Установлено, что уравнения 1 и 3, зависимости экспериментально определенной МПК (log1/МПК_{эксп.}) в отношении *E.coli* и *S.aureus* от таких параметров как константы кислотности, основности и липофильности имеют наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S):

$$\begin{split} &\log 1/M\Pi K_{pacc4.(E.coli)}\left(1\right) = &-8,506 - 0,394 \times log P_{pacc4.} - 0,584 \times p Ka_{pacc4.} + \\ &+ 0,890 \times p K_{B_{pacc4.}}\left(R = 0,837, F = 5,46, S = 0,36, Q^2_{LOO} = 0\right)\left(1\right) \end{split}$$

log 1/MIIK_{paccu.(E.coli)} (2) = $-6,020 - 0,491 \times pKa_{paccu.} + 0,559 \times pKB_{paccu.}$ (R=0,741, F= 4,88, S=0,41, Q²_{LOO} = 0) (2)

 $log \ 1/M\Pi K_{pacc4.(S.aureus)} (3) = -8,506 - 0,394 \times log P_{pacc4.} - 0,584 \times p Ka_{pacc4.} + 0,890 \times p K_{B_{pacc4.}} (R=0,837, F=5,46, S=0,36, Q^{2}_{LOO} = 0) (3)$

log 1/MIIK_{pacc4.(S.aureus)} (4) = $-6,020 - 0,491 \times pKa_{pacc4.} + 0,559 \times pKB_{pacc4.}$ (R=0,741, F=4,88, S=0,41, Q²_{LOO} = 0) (4)

Проведена проверка уравнений 1 и 3 для теоретического расчёта МПК *E.coli* и *S.aureus* на 5 примерах соединений **159и** – **163и** (рис. 92) из ряда замещенных амидов и гидразидов N-ароилантраниловых кислот.

Рисунок 92



X=Br, Y=H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**159**и); X=Br, Y=H, R¹ = CO 4– ClC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**160**и); X=Br, Y=H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**161**и); X=Br, Y=H, R¹ = CO 2-фурил, R² = NH₂ (**162**и); X=I, Y=H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH NHCOCH₂CH₂CH₃ (**163**и)

Вначале были проведены расчёты констант ионизации и липофильности (таблица 113) и на их основе была рассчитана ПМА (МПК_{рассч}.), а затем результа-

ты расчётов были проверены экспериментально, определена МПК_{эксп.} (таблицы 114, 115).

Таблица 113 – Физико-химические дескрипторы: logP_{рассч.}, pКа_{рассч.}, pКв_{рассч.} заме-

N⁰	logP	рКа	рКв
	рассч.	рассч.	рассч.
1	2	3	4
159и	2,86	7,30	13,01
160и	2,65	6,35	13,71
161и	2,58	6,99	12,36
162и	3,01	7,24	12,24
163и	2,71	8,73	12,88

щенных амидов и гидразидов N-ароилантраниловых кислот

Таблица 114 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli}) (1), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(E.coli}) (1), log 1/МПК_{эксп.(E.coli}), МПК_{рассч. (E.coli}) (1), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli}) (1) и МПК_{эксп. (E.coli}) замещенных амидов и гидразидов N-

N⁰	log	довери-	log	МПК _{рассч.}	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПКрассч.	тельный	1/МПКэксп.	(E.coli) (1),	тельный	(E.coli),
	(E.coli) (1)	интервал	(E.coli)	мкг/мл	интервал	мкг/мл
		log			МПК _{рассч.}	
		1/МПК _{рассч.}			(E.coli) (1)	
		(E.coli) (1)				
1	2	3	4	5	6	7
159и	-2,31	-1,87 ÷ -2,75	-2,699	206	74 ÷ 562	500
160и	-1,05	-0,22 ÷ -1,88	-3,000	11	2 ÷ 76	1000
161и	-2,60	-2,25 ÷ -2,96	-3,000	400	178 ÷ 912	1000
162и	-3,02	-2,64 ÷ -3,41	-1,491	1057	$437 \div 2570$	31
163и	-3,21	-2,69 ÷ -3,72	-3,000	1608	490 ÷ 5248	1000
R _{прогн.} (прогноза)=	0,375			0,140		
S _{прогн.} (прогноза)=	1,140			754,57		

ароилантраниловых кислот (5 соединений)

Экспериментальные значения МПК_{эксп.(E.coli)} соединений 160и, 161и, 162и и МПК_{эксп.(S.aureus)} веществ с 160и по 163и, не входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения МПК (МПК_{рассч.}) по *E.coli* и *S.aureus*, соответственно. В доверительный интервал входят только экспериментальные результаты по соединениям 159и и 163и (*E.coli*) и 12 (*S.aureus*). Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК ($10^{\log 1/MПK}$).

Таблица 115 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (3), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (3), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.Aureus)} (3), доверительный интервал МПК_{рассч. (S.aureus)} (3) и МПК_{эксп. (S.aureus)} замещенных амидов и гидразидов

No	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК _{рассч.}	тельный	1/МПК _{эксп.}	рассч.	тельный	(S.aureus),
	(S.aureus) (3)	интервал	(S.aureus)	(S.aureus)(3),	интервал	мкг/мл
		log		мкг/мл	МПК _{рассч.}	
		1/МПК _{рассч.}			(S.aureus)(3),	
		(S.aureus) (3)			мкг/мл	
1	2	3	5	4	5	6
159и	-2,31	-1,87 ÷ -2,75	-2,699	206	74 ÷ 562	500
160и	-1,05	-0,22 ÷ -1,88	-3,000	11	2 ÷ 76	1000
161и	-2,60	-2,25 ÷ -2,96	-3,000	400	178 ÷ 912	1000
162и	-3,02	-2,64 ÷ -3,41	-1,193	1057	$437 \div 2570$	15,6
163и	-3,21	-2,69 ÷ -3,72	-2,397	1608	490 ÷ 5248	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,577			0,753		
S _{прогн.} (прогноза)=	1,27			933,08		

N-ароилантраниловых кислот (5 соединений)

Оценку прогнозирования МПК_{рассч.} *E.coli* и *S.aureus* по полученным уравнениям 1 и 3, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$) равной 754,57 и 933,08, соответственно. Проверка по коэффициенту корреляции между прогнозируемыми значениями МПК и экспериментальными ($R_{прогн.}$ (прогноза)), для модели по *E.coli* показала очень слабый коэффициент корреляции для уравнения 1 ($R_{прогн.}$ =0,140). Анализ модели 3 по S.Aureus показал высокий $R_{прогн.}$ =0,753. Полученные значения $R_{прогн.}$ и $S_{прогн.}$ подтверждают значимость модели по уравнению 3.

Для 16 соединений 3 ряда: гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот **164и** – **179и** (рис. 93) (таблицы 116, 117), методом пошагового включения параметров с использованием программы Statistica 6 получено 14 уравнений, из которых были выбраны по 2 уравнения для прогнозирования ПМА по *E.coli* и *S.aureus*: трёхпараметровые уравнения 1 и 3, и двухпараметровые уравнения 2 и 4.



X=Br, Y=H, R¹ = CH₂CH₂COOH, R² = NH₂ (**164***u*); X=Br, Y=H, R¹ = CH=CHCOOH, R² = NH₂ (**165***u*); X=Br, Y=H, R¹ = CH₂CH₃, R² = NH₂ (**166***u*); X=Br, Y=H, R¹ = C (CH₃)=CH₂, R² = NH₂ (**167***u*); X=Br, Y=H, R¹ = CH(C₆H₅)₂, R² = NH₂ (**168***u*); X=Br, Y=H, R¹ = CH₃, R² = NHCH₃ (**169***u*); X=Br, Y=H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₃ (**170***u*); X=Br, Y=H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHNH₂ (**171***u*); X=Br, Y=H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂C₆H₅ (**172***u*); X=Br, Y=H, R¹ = CH₂C₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (**173***u*); X=Br, Y=Br, R¹ = CH₃, R² = NHCH₃ (**174***u*); X=Br, Y=Br, R¹ = CH₂C₆H₅, R² = NHNH₂ (**175***u*); X=Br, Y=H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₃ (**176***u*); X=I, Y=H, R¹ = адамантил, R² = NHNH C₆H₅ (**177***u*); X=Br, Y=H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂CH₃ (**178***u*); X=Br, Y=H, R¹ = адамантил, R² = NHCCH₃ (**179***u*)

Таблица 116 — МПК_{эксп. (E.coli)}, log 1/МПК_{эксп. (E.coli)}, logP_{рассч.}, рКа_{рассч.}, рКв_{рассч.} и log1/МПК_{рассч. (E.coli)}(1), log 1/МПК_{рассч. (E.coli)}(2) гидразидов и амидов N-

N⁰	МПК _{эксп.}	log	logP	pKa	рКв	log	log
	(E.coli) ,	1/МПК _{эксп.}	рассч.	рассч.	рассч.	1/МПК _{рассч.}	1/МПКрассч.
	мкг/мл	(E.coli)		_		(E.coli) (1)	(E.coli) (2)
1	2	3	4	5	6	7	8
164и	1000	-3,000	1,66	8,63	11,47	-2,648	-2,511
165и	1000	-3,000	1,11	7,90	11,98	-2,501	-2,110
166и	500	-2,699	1,89	7,74	12,23	-2,256	-2,132
167и	250	-2,398	2,00	7,91	12,09	-2,281	-2,214
168и	31	-1,491	3,29	8,45	11,24	-1,629	-2,132
169и	1000	-3,000	1,84	7,65	12,53	-2,435	-2,264
170и	15,6	-1,193	1,83	7,48	12,64	-2,349	-2,166
171и	31,5	-1,498	2,15	8,52	12,11	-2,904	-2,889
172и	1500	-3,176	2,27	7,43	13,31	-2,716	-2,633
173и	250	-2,398	1,79	6,94	13,96	-2,930	-2,604
174и	250	-2,398	1,85	7,12	12,81	-2,102	-1,910
175и	1500	-3,176	2,78	8,67	11,79	-2,542	-2,795
176и	3,9	-0,591	3,05	5,47	13,80	-0,719	-0,890
177и	500	-2,699	3,94	7,75	13,29	-2,424	-2,971

ацилантраниловых кислот
1	2	3	4	5	6	7	8
178и	2	-0,301	3,08	5,84	13,87	-1,164	-1,338
179и	62	-1,792	3,30	4,13	16,14	-1,212	-1,251

Таблица 117 – МПК_{эксп.(S.aureus)}, log 1/МПК _{эксп.(S.aureus)}, logP_{рассч.}, pКа_{рассч.}, pКв_{рассч.} и

log1/МПК_{рассч.(S.aureus)}(3), log 1/МПК _{рассч.(S.aureus)}(4) гидразидов и амидов N-

N⁰	МПК _{эксп.}	log	logP	pKa	рКв	log	log
	(S.aureus),	1/МПК _{эксп.}	рассч.	рассч.	рассч.	1/МПК _{рассч.}	1/МПК _{рассч.}
	мкг/мл	(S.aureus)				(S.aureus) (3)	(S.aureus) (4)
1	2	3	4	5	6	7	8
164и	1000	-3,000	1,66	8,63	11,47	-2,627	-2,490
165и	500	-2,699	1,11	7,90	11,98	-2,472	-2,078
166и	1000	-3,000	1,89	7,74	12,23	-2,240	-2,116
167и	125	-2,097	2,00	7,91	12,09	-2,265	-2,198
168и	15,6	-1,193	3,29	8,45	11,24	-1,558	-2,064
169и	1000	-3,000	1,84	7,65	12,53	-2,447	-2,275
170и	15,6	-1,193	1,83	7,48	12,64	-2,358	-2,174
171и	125	-2,097	2,15	8,52	12,11	-2,950	-2,935
172и	1500	-3,176	2,27	7,43	13,31	-2,801	-2,717
173и	250	-2,398	1,79	6,94	13,96	-3,047	-2,719
174и	250	-2,398	1,85	7,12	12,81	-2,096	-1,903
175и	1500	-3,176	2,78	8,67	11,79	-2,561	-2,816
176и	3,9	-0,591	3,05	5,47	13,80	-0,670	-0,842
177и	500	-2,699	3,94	7,75	13,29	-2,533	-3,084
17 8и	3,9	-0,591	3,08	5,84	13,87	-1,158	-1,334
179и	62	-1,792	3,30	4,13	16,14	-1,317	-1,356

ацилантраниловых кислот

Установлено, что уравнения 1 и 3, зависимости экспериментально определенной ПМА (log1/MПК_{эксп.}) в отношении *E.coli* и *S.aureus* от таких параметров как константы кислотности, основности и липофильности имеют наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F) и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S):

$$\begin{split} &\log 1/\mathrm{MIIK}_{\mathrm{pacc4.}(E.coli)}\left(1\right) = 16,170 + 0,376 \times \mathrm{logP}_{\mathrm{pacc4.}} - 1,088 \times \mathrm{pKa}_{\mathrm{pacc4.}} - \\ &- 0,875 \times \mathrm{pKB}_{\mathrm{pacc4.}}\left(\mathrm{R}{=}0,707,\,\mathrm{F}{=}4,01,\,\mathrm{S}{=}0,73,\,\mathrm{Q^2}_{\mathrm{LOO}} = 0\right)\left(1\right) \\ &\log 1/\mathrm{MIIK}_{\mathrm{pacc4.}(E.coli)}\left(2\right) = 15,761 - 1,083 \times \mathrm{pKa}_{\mathrm{pacc4.}} - 0,776 \times \mathrm{pKB}_{\mathrm{pacc4.}}\right) \\ &(\mathrm{R}{=}0,645,\,\mathrm{F}{=}4,63,\,\mathrm{S}{=}0,75,\,\mathrm{Q^2}_{\mathrm{LOO}} = 0)\left(2\right) \end{split}$$

$$\begin{split} &\log 1/\mathrm{MIIK}_{\text{pacc4.}(S.aureus)}\left(3\right) = 18,435 - 1,186 \times \log \mathrm{P}_{\text{pacc4.}} - 0,998 \times \mathrm{pKa}_{\text{pacc4.}} + \\ &+ 0,379 \times \mathrm{pKB}_{\text{pacc4.}}\left(\mathrm{R}{=}0,762,\,\mathrm{F}{=}5,56,\,\mathrm{S}{=}0,64,\,\mathrm{Q^2}_{\mathrm{LOO}} = 0\right)\left(3\right) \end{split}$$

log 1/MIIK_{pacc4.(S.aureus)} (4) = 18,024 - 1,181 × pKa_{pacc4.} - 0,898 × pKB_{pacc4.} (R=0,699, F=6,21, S=0,68, $Q^{2}_{LOO} = 0$) (4)

Проведена проверка уравнений 1 и 3 для теоретического расчёта МПК *E.coli* и *S.aureus* на 7 примерах соединений **180и** – **186и** (рис. 94) из ряда гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот.

Рисунок 94



Y 0 **180и** – **186и** X=Br, Y=H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂OH (**180и**); X=Br, Y=H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (**181и**); X=Br, Y=H, R¹ = CH₃, R² = NHCH₂C₆H₅ (**182и**); X=Br, Y=Br, R¹ = CH₂C₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (**183и**); X=I, Y=H, R¹ = адамантил, R² = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**184и**); X=I, Y=H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**185и**); X=Br, Y=H, R¹ = адамантил, R² = N(C₂H₅)₂ (**186и**)

Вначале были проведены расчёты констант ионизации и липофильности (таблица 118) и на их основе была рассчитана ПМА (МПК_{рассч}.), а затем результаты расчётов были проверены экспериментально, определена ПМА_{эксп.} (таблицы 119, 120).

Таблица 118 – Физико-химические дескрипторы: logP_{рассч.}, pКа_{рассч.}, pКв_{рассч.} гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот

N⁰	logP	рКа	рКв
	рассч.	рассч.	рассч.
1	2	3	4
180и	1,41	7,77	12,74
181и	2,14	8,77	12,20
182и	2,27	7,60	13,20
183и	1,97	8,06	12,39
184и	3,65	7,16	13,22
185и	3,74	6,74	13,33
186и	3,03	5,42	15,24

Экспериментальные значения МПК соединения **184и** по *E.coli* и **180и**, **184и**, **186и** по *S.aureus*, не входят в рассчитанный доверительный интервал прогнози-

руемого значения МПК_{рассч. (E.coli)} (1) и МПК_{рассч. (S.aureus)}(3). В доверительный интервал входят соединения **180и** – **183и** и **185и**, **186и** (E.coli) и **181и** – **183и** и **185и** (*S.aureus*). Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК ($10^{\log 1/MПК}$). Оценку прогнозирования МПК_{рассч.}*E.coli* и *S.aureus* по полученным уравнениям 1 и 3, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$) равной 647,10 и 737,24, соответственно.

Таблица 119 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli}) (1), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(E.coli}) (1), log 1/МПК_{эксп.(E.coli}), МПК_{рассч. (E.coli}) (1), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli}) (1) и МПК_{эксп. (E.coli}) гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот (7 соединений)

N⁰	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК
	1/МПКрассч.	тельный	1/МПКэксп.	рассч.	тельный	эксп.
	(E.coli) (1)	интервал log	(E.coli)	(E.coli)(1),	интервал	(E.coli),
		1/МПК _{рассч.}		мкг/мл	МПК _{рассч.}	мкг/мл
		(E.coli) (1)			(E.coli)(1),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
180и	-2,91	-2,52 ÷ -3,30	-2,69	816	331 ÷ 1995	500
181и	-3,25	-2,62 ÷ -3,89	-2,69	1784	417 ÷ 7762	500
182и	-2,81	-2,37 ÷ -3,24	-3,17	639	234 ÷ 1738	1500
183и	-2,71	-2,26 ÷ -3,16	-3,00	512	182 ÷ 1445	1000
184и	-1,82	-0,97 ÷ -2,68	-2,69	67	9 ÷ 479	500
185и	-1,43	-0,51 ÷ -2,35	-2,09	27	3 ÷ 224	125
186и	-1,93	-0,73 ÷ -3,14	-0,89	86	5 ÷ 1380	7,8
R _{прогн.} (прогноза)=	0,554			0,252		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,64			647,10		

Проверка по коэффициенту корреляции между прогнозируемыми и экспериментальными значениями МПК ($R_{прогн.}$ (прогноза)), для модели по *E.coli* (уравнение 1) показала слабый коэффициент корреляции ($R_{прогн.}$ =0,252). Анализ модели (уравнение 3) по *S.aureus*, так же показал слабый $R_{прогн.}$, равный 0,479. Полученные значения $R_{прогн.}$ и $S_{прогн.}$ показывают низкую значимость моделей по уравнениям 1 и 3.

Таблица 120 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (3), доверительный интервал log

1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (3), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.aureus)} (3), доверительный ин-

тервал МПК_{рассч. (S.aureus)} (3) и МПК_{эксп. (S.aureus)} гидразидов и амидов N-

N₂	log	довери-	log	МПК рассч.	довери-	МПК
	1/МПК	тельный	1/МПКэксп.	(S.aureus)(3),	тельный	эксп.
	рассч.	интервал log	(S.aureus)	мкг/мл	интервал	(S.aureus),
	(S.aureus) (3)	1/МПК _{рассч.}			МПК _{рассч.}	мкг/мл
		(S.aureus) (3)			(S.aureus)(3),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
180и	-2,96	-2,62 ÷ -3,30	-2,097	916	417 ÷ 1995	125
181и	-3,33	-2,77 ÷ -3,89	-3,000	2148	589 ÷ 7762	1000
182и	-2,89	-2,52 ÷ -3,27	-3,176	782	331 ÷ 1862	1500
183и	-2,74	-2,35 ÷ -3,14	-3,000	555	224 ÷ 1380	1000
184и	-1,87	-1,12 ÷ -2,62	-2,699	74	$13 \div 417$	500
185и	-1,45	-0,64 ÷ -2,25	-2,097	28	$4 \div 178$	125
186и	-2,06	-1,00 ÷ -3,11	-0,591	114	10 ÷ 1288	3,9
R _{прогн.} (прогноза)=	0,467			0,479		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,78			737,24		

ацилантраниловых кислот (7 соединений)

По результатам проведенных исследований «структура – ПМА» можно сделать вывод, что разработанные модели поиска, позволяют по структурной формуле рассчитать ПМА. Проведена проверка составленных 3х моделей ПМА *E.coli* и *S.aureus* на независимой выборке, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) и коэффициента корреляции прогнозируемых значений МПК с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)), результаты проверки приведены в таблице 121.

Таблица 121 – Результаты проверки составленных 3х моделей ПМА E.coli и

S.aureus на независимой выборке

N⁰	Анализируемый ряд	Вид ПМА	Количество со-	S _{прогн.}	R _{прогн.}
			единений в про-	(прогно-	(прогно-
			верочной вы-	за)	за)
			борке		
1	2	3	4	5	6
1	N-Замещенные антраниловые	E.coli	6	355,35	0,758
	кислоты	S.aureus	6	343,26	0,823
2	Замещенные амиды и гидрази-	E.coli	6	754,57	0,140
	ды N- ароилантраниловых ки-	S.aureus	6	933,08	0,753
	слот				
3	Гидразиды и амиды N-	E.coli	7	647,10	0,252
	ацилантраниловых кислот	S.aureus	7	737,24	0,479

220

Величина ошибки прогноза лежит в интервале от 343,26 до 933,08. Минимальное значение $S_{прогн.}$ получено для модели по ряду 1 и равно 355,35 и 343,26, по *E.coli* и *S.aureus*, соответственно. Коэффициент корреляции ($R_{прогн.}$) полученный при проверке моделей на независимых выборках лежит в интервале от 0,140 до 0,823.

Структура – гипогликемическая активность

Все исследуемые соединения производные антраниловой кислоты обладают различным уровнем гипогликемической активности экспериментальной (ГГА_{эксп.}) (среди которых встречаются и запатентованные).

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

1. N'-Ацилгидразиды N-ацил-5-бром(5-йод)антраниловых кислот [44, 109];

2. Замещенные амиды N-ацил-5-бром(5-йод) антраниловых кислот [9, 78].

Исследована количественная зависимость ГГА от констант ионизации определенных экспериментально. Экспериментальные значения констант ионизации получены канд.хим.н., старшим преподавателем Кремлевой О. Б. (кафедра общей и органической химии) в Пермской государственной фармацевтической академии [110].

1. N'-ацилгидразиды N-ацил-5-бром(5-йод)антраниловых кислот

Установлено, что все физико-химические факторы, оказывающие влияние на биологическую активность химических соединений, слагаются из трех компонентов: гидрофобной, ионизационной и структурной. Вклад каждой из этих составляющих характеризуется степенью влияния на гипогликемическую активность исследуемого объекта.

В качестве объектов исследования для поиска зависимости гипогликемической активности (ГГА) от констант ионизации, мы использовали N'ацилгидразиды N- ацил 5-бром(5-йод)антраниловых кислот (**187и** – **192и** (рис. 95)).

Рисунок 95



X= Br, R = CH₃ (187и); X= Br, R = C₆H₅ (188и); X= Br, R = 4–CH₃C₆H₄ (189и); X= I, R = CH₂C₆H₅ (190и); X= I, R = 4–NO₂C₆H₄ (191и); X= I, R = 2-фурил (192и)

N'-Ацилгидразиды N-ацил-5-бром(5-йод) антраниловых кислот (187и – 192и) содержат две азотсодержащие ионогенные группы: гидразидная и NHацильная, в зависимости от условий среды они проявляют как кислотные, так и основные свойства, что позволяет определять константы кислотности (pKa) и основности (pKв).

С целью изучения количественной зависимости ГГА от физико-химических свойств соединений (**187**и – **192**и) экспериментально определены значения констант кислотности (рКа_{эксп.}) и основности (рКв_{эксп.}) методом потенциометрического титрования в среде ДМСО, с помощью универсального иономера ЭВ–74 по методу потенциалов полунейтрализации [1, 196]. Концентрация титруемых соединений 0,005 М, концентрация титрантов – КОН и HClO₄ – 0,05 М.

Экспериментально найденные значения констант кислотности и основности лежат в пределах 7,64 – 11,10 и 8,11 – 12,30, соответственно (таблица 122).

Гипогликемическую активность исследовали на самках белых нелинейных крыс массой 190 – 220 г. Изучаемые соединения вводили внутрибрюшинно в скрининговой дозе 25 мг/кг. Уровень гликемии характеризовали глюкозоксидазным методом. Содержание глюкозы в крови, в процентах, определяли до введе-

ния, а также через 3 (ГГА 3ч._{эксп.}) и 5 часов (ГГА 5ч._{эксп.}) после введения исследуемых соединений [57].

N⁰	ГГА Зч. эксп.	ГГА 5ч. эксп.	рКа	рКв	рКа ²	рКв ²
1	2	3	4	5	6	7
187и	-13,40	-10,73	10,91	8,11	119,03	65,77
188и	0,00	-9,00	11,10	12,06	123,21	145,44
189и	-21,80	-16,20	10,45	8,57	109,20	73,44
190и	-7,40	-13,70	7,64	9,30	58,37	86,49
191и	-12,90	-9,30	9,82	12,30	96,43	151,29
192и	-10,20	-12,60	9,75	11,38	95,06	129,50

Таблица 122 – ГГА и константы ионизации соединений (187и – 192и)

С целью получения уравнений множественной регрессии между константами ионизации и зависимыми переменными ГГА 3ч._{эксп.} и ГГА 5ч._{эксп.}, был проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. Для проведения регрессионного анализа были использованы дескрипторы: pKa, pKb, pKa² и pKb².

Всего было найдено свыше 24 уравнений регрессии, из них 6 наиболее значимых представлены в таблице 123. При анализе корреляционных уравнений для ГГА 3ч._{эксп.} обнаружено наиболее значимое уравнение 2 (R= 0,939; S= 3,92), а для ГГА 5ч._{эксп.} – уравнение 6 (R= 0,847; S= 2,33).

Таблица 123 – Корреляционные уравнения взаимосвязи ГГА с константами ионизации N'-ацилгидразидов N–ацил–5–бром(5–йод) антраниловых кислот

N⁰	Корреляционное уравнение	R	S	N
1	2	3	4	5
1	ГГА 3ч. _{эксп.} = – 26,889 – 0,663 × рКа + 2,190 × рКв	0,563	7,69	6
2	ГГА 3ч. _{эксп.} = 337,607 – 82,624 × рКа + 3,270 × рКв +	0,939	3,92	6
	$+4,385 imes pKa^2$			
3	ГГА 3ч. _{эксп.} = $-137,502 + 0,203 \times pKa +$	0,581	9,28	6
	$+ 22,696 \times pKB - 1,003 \times pKB^{2}$			
4	ГГА 5ч. _{эксп.} = -28,212 + 0,691 × pKa + 0,915 × pKв	0,703	2,55	6
5	ГГА 5ч. _{эксп.} = 37,034 – 13,980 × рКа + 1,108 × рКв +	0,785	2,72	6
	+ 0,785 $ imes$ pKa ²			
6	ГГА 5ч. _{эксп.} = 111,390 – 0,402 × pКа – 24,964 × pКв +	0,847	2,33	6
	$+ 1,265 \times pKB^{2}$			

Для проверки прогнозирующей способности составленных уравнений 2 и 6, осуществлен прогноз ГГА двух соединений из исследуемого ряда производных

(193и, 194и) с использованием экспериментально определенных рКа и рКв (таблица 124). Результаты прогнозирования, в виде доверительного интервала индивидуального предсказанного значения, для ΔГГА 3ч._{рассч.} и ΔГГА 5ч._{рассч.} приведены в таблице 125.

Таблица 124 – Экспериментальные значения рКа и рКв соединений 193и, 194и



No	R	рКа	рКв	рКа ²	рКв ²
1	2	3	4	5	6
193и	CH ₃	10,47	7,60	109,62	57,76
194и	CH ₂ CH ₂ CH ₃	10,38	7,68	107,74	58,98

Таблица 125 – Доверительные интервалы теоретически рассчитанных и экспериментальных значений для ГГА 3 ч. и ГГА 5 ч. соединений **193и**, **194и**

N⁰	Δ ГГА 3 ч. _{рассч.}	Δ ГГА 3ч. _{эксп.}	Δ ГГА 5ч. _{рассч.}	Δ ГГА 5ч. эксп.
	(yp-e 2)		(yp-e 6)	
1	2	3	4	5
193и	$-36,95 \div -6,81$	$-24,42 \div -13,98$	$-28,97 \div +8,04$	$-28,21 \div -18,39$
194и	$-37,63 \div -7,22$	$-2,16 \div +2,16$	$-25,98 \div +6,22$	−12,86 ÷− 5,74

При сопоставлении значений доверительных интервалов прогноза ГГА ($\Delta\Gamma\GammaA$ 3ч._{рассч.}) и экспериментальных ($\Delta\Gamma\GammaA$ 3ч._{эксп.}) (ур-е 2), было выявлено, что $\Delta\Gamma\GammaA$ 3ч._{эксп.} входит в доверительный интервал индивидуального предсказанного значения только для соединения **193и**, а производное **194и** ($\Gamma\GammaA$ 3ч._{эксп.} = 0 ± 2,16) выпадает, с отклонением равным – 5. Доверительный интервал $\Delta\Gamma\GammaA$ 5ч._{рассч.} (ур-е 6) по соединения **193и** и **194и** полностью включает в себя $\Delta\Gamma\GammaA$ 5ч._{эксп.}. Полученные результаты подтверждают значимость найденных регрессионных уравнений.

2. Замещенные амиды N-ацил-5-бром(5-йод) антраниловых кислот

Проведён корреляционный анализ количественной зависимости величины гипогликемической активности (ГГА) в ряду замещенных амидов N–ацил–5–бром (5–йод) антраниловых кислот (195и – 203и) от экспериментально определенных констант ионизации.

Гипогликемическую активность (таблица 126) изучали на самках белых нелинейных крыс массой 190 – 220 г. Изучаемые 9 соединений вводили через рот в скрининговой дозе 25 мг/кг. Уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом. Содержание глюкозы в крови животных определяли до, а также через 3 и 5 часов после введения исследуемых соединений [57]. Для проведения расчётов использованы уровни ГГА без учета отклонений.

Таблица 126 – Гипогликемическая активность соединений из ряда замещенных амидов N-ацил–5–бром (5–йод) антраниловых кислот (195и – 203и)



N⁰	X	\mathbf{R}^{1}	\mathbf{R}^2	Изменение г	ликемии, %
				ГГА 3 ч.	ГГА 5 ч.
1	2	3	4	5	6
195и	Br	$4-NO_2C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ OH	$-19,90 \pm 4,92^*$	$-0,40 \pm 4,08$
контроль				-2,70±1,97	-4,90±3,65
196и	Br	$4-NO_2C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	$-11,60 \pm 5,61$	$-1,61 \pm 4,81$
контроль				-2,70±1,97	-4,90±3,65
197и	Br	$4-NO_2C_6H_4$	NHCH ₂ CH=CH ₂	$-23,91 \pm 4,13^*$	$-15,24 \pm 3,84^*$
контроль				$-4,92\pm2,02$	-4,17±1,13
198и	Br	$4-NO_2C_6H_4$	4-морфолинил	$-16,10 \pm 10,11$	$+0,70 \pm 5,36$
контроль				$-4,92\pm2,02$	-4,17±1,13
199и	Ι	$4-CH_3C_6H_4$	4-морфолинил	$-19,40 \pm 5,60^{*}$	$-4,20 \pm 5,28$
контроль				-4,92±2,02	-4,17±1,13
200и	Ι	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₃	$-12,50 \pm 4,07$	$-0,90 \pm 2,10$
контроль				-4,92±2,02	-4,17±1,13
201и	Ι	2-фурил	NHадамантил	$-19,10 \pm 4,18^{*}$	$-21,30 \pm 4,42^*$
контроль				-6,50±1,30	-4,40±2,00
202и	Ι	$4-CH_3C_6H_4$	CH ₂ C ₆ H ₅	$-12,00 \pm 6,16$	$-5,30 \pm 5,02$
контроль				$-3,50\pm2,30$	$-\overline{6,40\pm2,10}$

225

1	2	3	4	5	6		
203и	Ι	C ₆ H ₅	NHадамантил	$+5,30 \pm 16,80$	$+2,60 \pm 10,30$		
контроль				-6,50±1,30	-4,40±2,00		
	Ν	Іетформин		+4,30±4,10	+5,30±2,80		
	К	$-21,20\pm2,0^{*}$	$-21,90\pm2,80^{**}$				
Посторерио	Π_{0}						

Достоверность отличий по сравнению с контролем при р≤0,05 , p≤0,01

Значения ГГА 3 часа и ГГА 5 часов исследованных амидов лежат в интервале от +5,30 до -23,91 % и от + 2,60 до -21,30 %, соответственно. У соединений 195и – 201и, 203и со временем происходит значительное уменьшение ГГА. Исключением является амид 201и, у которого через 5 часов наблюдается снижение сахара в крови с – 19,10 до – 21,30 %.

При анализе соединений 195и – 200и, содержащих в NH-ацильном фрагменте 4-нитро (метил)бензоильный радикал, обнаружено, что наибольшую активность проявил амид 197и с аллильным заместителем в амидной группе (-23,91 и -15,24 %). Замена аллильного заместителя на алкилфенильный (соединение 196и) приводит к значительному снижению ГГА через 3 часа (ГГА 3 ч.) до -11,60 и ГГА через 5 часов (ГГА 5 ч.) до -1,61 %. Дальнейшее варьирование заместителями в амидной группе в соединениях 195и, 196и, 199и, несколько снижает ГГА 3 ч. и ГГА 5 ч. по сравнению с амидом 197и. Среди адамантиламидов 201и – 203и, выраженную гипогликемическую активность проявило соединение 201и, содержащее NH-2-фураноильный фрагмент.

Амид 202и с заместителем бензиламин в амидной группе, проявил слабую активность ГГА 3 ч. -12,00 %, ГГА 5 ч. -5,30 %.

Замещённые амиды N-ацил-5-бром(5-йод) антраниловых кислот (195и -203и) содержат две азотсодержащие ионогенные группы: амидная и NHацильная, в зависимости от условий среды они проявляют как кислотные, так и основные свойства и характеризуются константами кислотности (рКа) и основности (рКв) (таблица 127).

Для изучения количественной зависимости гипогликемической активности от физико-химических свойств соединений (195и – 203и) экспериментально определены константы кислотности (рКа_{эксп.}) и основности (рКв_{эксп.}) методом потенциометрического титрования в среде диметилсульфоксида (ДМСО) с помощью универсального иономера ЭВ–74 по методу потенциалов полунейтрализации (таблица 127). Концентрация определяемых соединений 0,005 М, концентрация титрантов – КОН и HClO₄ – 0,05 М.

№ соед.	рКа	рКв
1	2	3
195и	10,27	9,66
196и	10,95	9,79
197и	9,20	8,76
198и	10,40	9,70
199и	4,28	5,27
200и	9,24	8,05
201и	8,45	8,82
202и	10,39	8,84
203и	10,84	9,40

Таблица 127 – Константы ионизации соединений 195и – 203и

Соединения **195и** – **200и**, содержащие в NH-ацильном фрагменте 4нитробензоильный радикал, обладают слабыми кислотными свойствами, значения рКа от 9,20 до 10,95. Замена в 4-м положении ароильного фрагмента нитрогруппы на метильную в соединениях **199и** и **200и**, вызывает усиление кислотных свойств амидов (до рКа 4,28). Для соединения **203и** наблюдается некоторое ослабление кислотных свойств (рКа 10,39). Основные свойства соединений **195и** – **198и** выражены в большей степени, чем в соединениях **199и** и **200и**.

Проведен линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6, получено 16 корреляционных уравнений. Составлены однопараметровые уравнения зависимости ГГА от рКа и рКв (таблица 128): №1 и 2 (ГГА 3 ч.) и 9, 10 (ГГА 5 ч.), коэффициент корреляции (R) при использовании констант кислотности выше (R=0,428 и 0,289), чем констант основности (R=0,261 и 0,123). Возведение в квадрат констант кислотности, приводит к увеличению величины R для ГГА 3 ч. и ГГА 5 ч. и находится в интервале 0,3 – 0,5.

С целью увеличения качественной оценки тесноты связи мы составили два полиномиальных уравнения второй степени, содержащие рКа и рКв (уравнения № 7 и 15). В результате коэффициент множественной корреляции увеличился до 0,813 и 0,947 для ГГА 3 ч. и ГГА 5 ч., соответственно. Для снижения количества

переменных, с использованием опции пошагового включения параметров в программе Statistica 6, мы сократили число независимых переменных с четырех до двух. Оценка тесноты связи при этом уменьшилась до 0,716 (№8) и 0,737 (№16). Таблица 128 – Корреляционные уравнения связи значений ГГА с константами ионизации замещенных амидов N-ацил-5-бром(5-йод) антраниловых кислот (**195и**

— 203и	_	203и
--------	---	------

N⁰	Корреляционное уравнение	R	S	N
1	2	3	4	5
1	ГГА 3ч. = – 30,737 + 1,754 × рКа	0,428	8,19	9
2	ГГА 3ч. = – 28,087 + 1,578 × рКв	0,261	8,75	9
3	$\Gamma\Gamma$ А 3ч. = $-26,086 + 0,128 \times pKa^2$	0,482	7,94	9
4	$\Gamma\Gamma$ А 3ч. = $-22,540 + 0,105 \times pKb^2$	0,264	8,74	9
5	ГГА 3ч. = – 5,331 + 7,919 × рКа – 9,536 × рКв	0,644	7,49	9
6	$\Gamma\Gamma A$ 3ч. = $-14,637 + 0,472 \times pKa^2 - 0,552 \times pKb^2$	0,698	7,01	9
7	ГГА 3ч. =– 254,554 – 71,556 × рКа +	0,813	6,98	9
	$+ 128,854 \times pKB + 4,271 \times pKa^2 - 7,764 \times pKB^2$			
8	$\Gamma\Gamma A$ 3ч. = 17,977 – 8,926 × рКв + 0,498 × рКа ²	0,716	6,83	9
9	ГГА 5ч. = – 15,490 + 1,116 × рКа	0,289	8,17	9
10	ГГА 5ч. = – 11,178 + 0,702 × рКв	0,123	8,47	9
11	$\Gamma\Gamma$ А 5ч. = $-13,665 + 0,094 \times p$ Ка ²	0,375	7,91	9
12	$\Gamma\Gamma$ А 5ч. = $-9,848 + 0,061 \times pKb^2$	0,164	8,42	9
13	ГГА 5ч. = – 9,342 + 7,141 × рКа – 9,321 × рКв	0,577	7,53	9
14	$\Gamma\Gamma$ А 5ч. = $-2,830 + 0,419 \times pKa^2 - 0,522 \times pKB^2$	0,631	7,15	9
15	ГГА 5ч. = 401,996 + 66,141 × pKa – 169,512 × pKв –	0,947	3,62	9
	$-2,981 imes pKa^2 + 9,314 imes pKb^2$			
16	$\Gamma\Gamma$ А 5ч. = 36,161 – 10,094 × рКв + 0,512 × рКа ²	0,737	6,23	9

Проведена проверка наиболее значимых уравнений №7, 8, 15, 16 на прогнозирующую способность с использованием экспериментально определенных значений констант ионизации соединений **204и** и **205и** (таблица 129).

Доверительный интервал прогноза ΔГГА 3ч_{рассч.} (уравнения 7 и 8) и ΔГГА 5ч_{рассч.} (уравнения 15 и 16) по соединениям **204и** и **205и** полностью включает в себя экспериментально определенные значения ГГА с учетом их отклонений (таблица 130).

Для проведения сравнительной оценки прогнозирования ГГА_{рассч}, с помощью полученных уравнений 7, 8, 15 и 16, и экспериментально определенных констант ионизации, вычислены значения средней квадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}): S_{1прогн.} = 5,39, S_{2прогн.} = 5,58, S_{3прогн.} = 4,47 и S_{4прогн.} = 2,56 (таблица 130).

Таблица 129 – Экспериментальные значения констант ионизации соединений

204и и 205и



№ соед.	Х	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	рКа	рКв
1	2	3	4	5	6
204и	Br	$4 - NO_2C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	10,70	9,77
205и	Ι	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	9,71	9,04

Таблица 130 – Результат прогноза ГГА, доверительный интервал среднего предсказанного значения ($\Delta_{инд.}$, при p=0,1), среднеквадратичная ошибка прогноза и экспериментальные значения ГГА

N⁰	ГГА 3 ч., % (уравнение № 7) ГГА 5 ч., % (уравнение № 15						
	ГГА 3 ч. рассч.	ГГА З ч. эксп.	S _{1прогн.}	ГГА 5 ч. _{рассч.}	ГГА 5 ч. эксп.	S _{3прогн.}	
	$(\Delta_{ m инд.})$		(yp-e 7)	$(\Delta_{ m инд.})$		(yp-e 15)	
204и	- 13,47	$-17,50 \pm 1,19$	5,39	+1,38	$-6,70 \pm 5,58$	4,47	
	(-22,21 ÷ -			$(-3, 16 \div +5, 92)$			
	4,72)						
205и	- 16,37	$-9,90 \pm 3,75$		- 8,02	$-4,60 \pm 3,94$		
	(-22,34÷-			$(-11, 13 \div -4, 92)$			
	10,39)						
	ГГА 3 ч, % (уравнение № 8)			ГГА 5 ч, % (уравнение №16)			
	ГГА 3 ч, %	о (уравнение №	8)	ГГА 5 ч, %	(уравнение №16)	
	ГГА 3 ч, % ГГА 3 ч. _{рассч.}	уравнение № ГГА 3 ч. эксп.	8) S _{2прогн.}	ГГА 5 ч, % ГГА 5 ч. _{рассч.}	(уравнение №16 ГГА 5 ч. _{эксп.}) S _{4прогн.}	
	<u>ГГА 3 ч, %</u> ГГА 3 ч. _{рассч.} (Д _{инд.})	уравнение № ГГА 3 ч. _{эксп.}	8) S _{2прогн.} (ур-е 8)	ГГА 5 ч, % ГГА 5 ч. _{рассч.} (Д _{инд.})	(уравнение №16 ГГА 5 ч. _{эксп.}) S _{4прогн.} (ур-е 16)	
204и	ГГА 3 ч, % ГГА 3 ч. _{рассч.} (Δ _{инд.}) - 12,20	 (уравнение № ГГА 3 ч. эксп. -17,50 ± 1,19 	8) S _{2прогн.} (ур-е 8) 5,58	ГГА 5 ч, % ГГА 5 ч. _{рассч.} (Δ _{инд.}) - 3,84	(уравнение №16 ГГА 5 ч. _{эксп.} -6,70 ± 5,58) S _{4прогн.} (ур-е 16) 2,56	
204и	ГГА 3 ч, % ГГА 3 ч. _{рассч.} (Δ _{инд.}) - 12,20 (-17,90 ÷ -	 (уравнение № ГГА 3 ч. эксп. -17,50 ± 1,19 	8) S _{2прогн.} (ур-е 8) 5,58		(уравнение №16 ГГА 5 ч. _{эксп.} -6,70 ± 5,58) S _{4прогн.} (ур-е 16) 2,56	
204и	<u>ГГА 3 ч, %</u> ГГА 3 ч. _{рассч.} (Δ _{инд.}) - 12,20 (-17,90 ÷ - 6,49)	 (уравнение № ГГА 3 ч. _{эксп.} -17,50 ± 1,19 	8) S _{2прогн.} (ур-е 8) 5,58	$\frac{\Gamma\Gamma A 5 \text{ y}, \%}{\Gamma\Gamma A 5 \text{ y}{\text{paccy.}}}$ $\frac{(\Delta_{\text{инд.}})}{-3,84}$ $(-9,04 \div +1,35)$	(уравнение №16 ГГА 5 ч. _{эксп.} -6,70 ± 5,58) S _{4прогн.} (ур-е 16) 2,56	
204и 205и	ГГА 3 ч, % ГГА 3 ч. _{рассч.} (Δ _{инд.}) - 12,20 (-17,90 ÷ - 6,49) - 15,75	 (уравнение № ГГА З ч. эксп. -17,50 ± 1,19 -9,90 ± 3,75 	8) S _{2прогн.} (ур-е 8) 5,58	$\frac{\Gamma\Gamma A 5 ч, \%}{\Gamma\Gamma A 5 ч{paccч.}}$ $(\Delta_{инд.})$ $-3,84$ $(-9,04 \div +1,35)$ $-6,81$	(уравнение №16 ГГА 5 ч. _{эксп.} -6,70 ± 5,58 - 4,60 ± 3,94) S _{4прогн.} (ур-е 16) 2,56	
204и 205и	ГГА 3 ч, % ГГА 3 ч. рассч. (Δ _{инд.}) - 12,20 (-17,90 ÷ - 6,49) - 15,75 (-20,59÷-	 (уравнение № ГГА З ч. эксп. -17,50 ± 1,19 -9,90 ± 3,75 	8) <u>S_{2прогн.}</u> <u>(ур-е 8)</u> 5,58	$\frac{\Gamma\Gamma A 5 \text{ y}, \%}{\Gamma\Gamma A 5 \text{ y}{\text{paccy.}}}$ $\frac{(\Delta_{\text{инд.}})}{-3,84}$ $(-9,04 \div +1,35)$ $\frac{-6,81}{(-11,23 \div -2,40)}$	(уравнение №16 ГГА 5 ч. _{эксп.} -6,70 ± 5,58 - 4,60 ± 3,94) S _{4прогн.} (ур-е 16) 2,56	

Величина средней квадратичной ошибки свидетельствует о том, что использование уравнения 16 (S_{4прогн.} = 2,56) приводит к более точным результатам прогнозирования ГГА 5 ч.. Сравнительная оценка найденных уравнений 7 и 8 при прогнозировании ГГА 3 ч. выявила, что меньшую ошибку прогноза дает уравнение 7 (S_{1прогн.} = 5,39).

4.2. Скоринговые функции в количественных исследованиях «структура- активность» производных антраниловой кислоты с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями

Поиск биологически активных веществ с использованием компьютерных технологий является актуальным в настоящее время и подтверждается результатами исследователей, описанными в литературном обзоре. Представляют интерес исследования связанные с изучением взаимодействия с биологическими мишенями – ферментами, с использованием молекулярного докинга [171, 232].

Молекулярный докинг относится к современным методам изучения взаимодействия биологически активных веществ с молекулярными мишенями, ответственными за проявляемую биологическую активность. Полученные в результате молекулярного докинга скоринговые функции: энергия связывания (Binding energy (Be)), межмолекулярная энергия (Intermolecular energy (Ime)) и константа ингибирования (inhibition constant (Ki)), использованы в количественных исследованиях «структура-активность» (QSAR).

Используемый подход позволяет провести исследование соотношений «структура-активность» производных антраниловой кислоты, с использованием рассчитанных скоринговых функций, программой AutoDock 4, в результате молекулярного докинга по ферментам ЦОГ 1, ЦОГ 2, MurB (E.Coli), гидролаза E.Coli и гидролаза S.Aureus.

При составлении моделей «структура-активность», для отражения свойств, характеризующих распределение веществ в организме, мы наряду со скоринговыми функциями использовали и рассчитанные значения констант липофильности и ионизации программой AK_QSAR (logP, pKa, pKв).

Исследование количественных соотношений «структура-активность» проводили с использованием множественного линейного регрессионного анализа. Банк данных кафедры фармацевтической химии, по производным антраниловой кислоты, позволяет создать модели количественного поиска «структураактивность» соединений с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями.

Структура – противовоспалительная активность

С целью установления корреляционной зависимости «структура- противовоспалительная активность» между экспериментально определенной противовоспалительной активностью (ПВА_{эксп}) и скоринговыми функциями, и физикохимическими дескрипторами, был проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. Экспериментальные данные ПВА (ПВА_{эксп}) приведены через 4 часа, а для соединений, у которых торможение отёка определено через 3 и 5 часов взят усредненный вариант. Целесообразность выбранного подхода описана в работах [65, 72]. При проведении регрессионного анализа были использовано 7 переменных: Вецог1, Вецог2, Ітецог1, Ime_{ЦОГ2}, logP_{рассч}, pKa_{рассч}, pKв_{рассч}, которые характеризуют взаимодействие с молекулярными мишенями ЦОГ 1 и 2. Всего было сгенерировано свыше 117 уравнений регрессии, из которых были отобраны наиболее значимые.

Для проведения прогнозирования ПВА с использованием литературных данных по исследованиям «структура- активность» [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75], производные антраниловой кислоты (86 соединений), разделили на четыре ряда:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты (13 – 223) (таблица 131);

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (**34**3 – **55**3) (таблица 134);

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (633 – 863) (таблица 137);

4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот (963 – 1133) (таблица 140).

Использованное распределение позволяет при проведении моделирования максимально расширить выборку для построения регрессионной модели, при этом сохранить её гомологичность и получить статистически значимые модели прогнозирования БА. В результате получаются значимые и достоверные модели при оценке валидацией на независимых выборках.

Результаты молекулярного докинга в отношении ЦОГ 1 и 2 описаны в главе **2.2.1**.

1. N-Замещенные антраниловые кислоты

Для 22 соединений 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоты **13** – **223** (рис. 96) (таблица 131), методом множественного линейного регрессионного анализа с использованием программы Statistica 6 получено 37 уравнений, из которых были отобраны два уравнения: двухпараметровое уравнение 1 и трёхпараметровое уравнение 2.

Рисунок 96



X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CH₂, R² = H (13); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = COCONHCH₂CH=CH₂ (23); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-фурил (33); X = H, Y = H, R¹ = CH₂C₆H₅, R² = H (43); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO 2-OCH₃C₆H₄ (53); X = H, Y = H, R¹ = H, R¹ = H, R² = CO 2H₃C₆H₄ (53); X = H, Y = H, R¹ = H, R¹ = H, R² = CO aдамантил (73); X = Br, Y = Br, R¹ = H, R² = CO адамантил (83); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₃ (93); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CCICH₃, R² = COCH₃ (103); X = H, Y = H, R¹ = CH₂CH=CCICH₃, R² = COC₆H₅ (123); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COC₆H₅ (123); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COC₆H₅ (123); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COC₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = COCH₂C₆H₅ (153); X = Br, Y = H, R¹ = H, R¹ = H, R² = COCH₃COCH = CHCOOH (173); X = I, Y = H, R¹ = H, R² = COCH = CHCOOH

Таблица 131 – ПВА_{эксп.}, скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико-химические дескрипторы 22 соединений 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоты

N⁰	ПВА	Ско	Скоринговые функции и физико-химические дескрипторы						
	эксп•,	Be	Ime	Be	Ime	logP _{рассч.}	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}	
	%	цог1	цог1	цог2	цог2		- 1	- 1	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
13	37,00	-4,15	-6,44	-4,62	-6,11	1,66	6,43	12,60	
23	14,50	-5,99	-7,78	-5,06	-6,85	1,06	7,89	12,03	
33	22,60	-6,18	-7,38	-5,27	-6,46	2,92	6,34	13,03	
43	13,50	-7,39	-8,89	-6,20	-7,69	1,95	6,11	13,22	
53	39,80	-6,35	-7,85	-6,42	-7,74	2,89	6,82	12,74	
63	24,90	-6,35	-7,84	-6,68	-8,17	1,33	5,47	13,99	
73	64,20	-6,12	-7,33	-9,45	-10,64	2,02	3,51	14,47	
83	58,70	-4,95	-6,14	-8,66	-9,85	1,86	4,05	14,74	
93	24,90	-5,03	-5,93	-5,02	-5,91	1,05	6,35	12,53	
103	42,70	-5,08	-6,87	-6,67	-8,17	1,13	6,32	13,30	
113	29,25	-4,95	-6,35	-6,02	-7,81	3,34	6,57	13,27	
123	27,70	-5,59	-7,38	-5,90	-7,69	2,77	5,92	13,74	
133	39,05	-6,86	-8,06	-7,16	-8,35	2,46	5,22	13,38	
143	29,55	-7,83	-9,32	-6,70	-8,19	2,53	6,28	12,92	
153	31,30	-8,31	-9,80	-7,56	-9,05	1,57	6,25	12,65	
163	26,30	-6,09	-7,29	-6,37	-7,57	3,03	5,34	13,24	
173	29,85	-5,46	-7,25	-4,96	-6,75	0,33	6,95	12,12	
183	20,20	-6,39	-8,18	-5,59	-7,38	1,20	6,28	12,59	
193	26,90	-7,17	-8,37	-7,01	-8,21	2,48	4,89	13,55	
203	30,80	-6,98	-8,17	-6,59	-7,78	2,51	5,77	12,89	
213	31,45	-6,62	-8,41	-6,84	-8,63	2,08	5,74	13,63	
223	19.45	-6.84	-8.03	-6.09	-7.29	3.02	5.40	13.19	

Уравнение 1, зависимости экспериментально определенной ПВА от таких параметров, как энергия связывания по ферменту ЦОГ 1 (Be_{IOF1}), и межмолекулярная энергия по ЦОГ 2 (Ime_{IOF2}), имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F), критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Регрессионная модель по уравнению 2 зависимости ПВА_{эксп.} от Be_{IOF1} , Ime_{IOF2} , pKa_{pace4} по критерию Фишера в два раза ме-

нее значима (F= 11,01), среднеквадратичная ошибка прогноза для уравнения возрастает от 6,97 до 7,93 (уравнение 2), значения коэффициентов R и Q^2_{LOO} отличаются незначительно.

$$\Pi BA_{pacc4.} 1 = -1,315 + 6,661 \times Be_{IIOF1} - 9,129 \times Ime_{IIOF2}$$

$$(R = 0,843, F = 23,49, S = 6,97, Q^{2}_{LOO} = 0,61) (1)$$

$$\Pi BA_{pacc4.} 2 = -19,565 + 6,409 \times Be_{IIOF1} - 7,956 \times Ime_{IIOF2} - 1,802 \times pKa_{pacc4.}$$

$$(R = 0,804, F = 11,01, S = 7,93, Q^{2}_{LOO} = 0,58) (2)$$

Уравнения 1 и 2, апробированы для теоретического расчёта ПВА на 6 примерах соединений **233** – **283** (рис. 97) из ряда N-замещенных антраниловых кислот (таблица 132).

Рисунок 97



X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 4-NO₂C₆H₄ (**23**₃); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = COCH₂Cl (**24**₃); X = H, Y = H, R^1 = CH₂CH=CClCH₃, R^2 = COCH₂C₆H₅ (**25**₃); X = H, Y = H, R^1 = CH₂CH=CClCH₃, R^2 = COCH₂C₆H₅ (**25**₃); X = H, Y = H, R^1 = CH₂CH=CClCH₃, R^2 = CO 4-NO₂C₆H₄ (**26**₃); X = Br, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 4-BrC₆H₄ (**27**₃); X = I, Y = H, R^1 = H, R^2 = COC₆H₅ (**28**₃)

Таблица 132 – Скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико-химические дескрипторы: Вецог1, Ітецог2 и рКа_{рассч.} 6 соединений 1 ряда: N-замещенные антра-

N⁰	Скоринговые функции и физи-							
	ко-хими	ко-химические дескрипторы						
	Вецог1	Ітецог2	pKa _{рассч.}					
1	2	3	4					
233	-5,10	-6,89	7,11					
243	-5,63	-7,18	6,23					
253	-5,18	-7,48	6,13					
263	-6,03	-7,87	6,00					
273	-6,72	-7,80	4,72					
283	-6,77	-8,67	5,13					

ниловые кислоты (**23**3 – **28**3)

Таблица 133 – ПВА_{рассч.}1, доверительный интервал ПВА_{рассч.}1, ПВА_{рассч.}2, доверительный интервал ПВА_{рассч.}2, ПВА_{эксп.} 6 соединений 1 ряда: N-замещенные антра-

$\mathbb{N}_{\underline{0}}$	ПВА	доверитель-	ПВА	доверительный	ПВА
	_{рассч.} 1,	ный интервал	рассч.2, %	интервал ПВА-	эксп•,
	· %	ПВА _{рассч.} 1	-	рассч.2	%
1	2	3	4	5	6
233	27,89	$10,28 \div 33,48$	28,86	$10,20 \div 49,52$	11,10
243	33,23	$15,\!64 \div 44,\!82$	29,42	$24,76 \div 48,08$	33,50
253	35,10	20,51 ÷ 49,69	34,83	18,17 ÷ 51,49	46,85
263	32,99	$18,40 \div 47,58$	32,72	16,06 ÷ 49,38	41,90
273	21,37	$6,78 \div 35,96$	30,05	$13,39 \div 46,71$	16,20
283	35,37	$20,78 \div 49,96$	35,91	$19,25 \div 52,57$	37,35
R _{прогн.} (прогноза)=	0,833		0,742		
S _{прогн.} (прогноза) =	8,99		10,08		

ниловые кислоты (**23**3 – **28**3)

Оценку прогнозирования ПВА по полученным уравнениям 1 и 2, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$), коэффициента корреляции прогнозируемых значений ПВА с экспериментальными ($R_{прогн.}$ (прогноза)) и доверительного интервала (таблица 133). Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения ПВА (ПВА_{рассч.}). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 1 ($S_{прогн.}$ = 8,99), прогноз по уравнению 2 приводит к увеличению величины ошибки до 10,08. Проверка по коэффициенту корреляции показала высокие значения коэффициента корреляции для уравнения 1 ($R_{прогн.}$ =0,833) и 2 ($R_{прогн.}$ =0,742). Значимость модели по уравнению 1 подтверждена полученным патентом [101].

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот

Для 22 соединений из 2 ряда: замещенных амидов и гидразидов Nароилантраниловых кислот **343** – **553** (рис. 98) (таблица 134), методом множественного линейного регрессионного анализа с использованием программы Statistica 6, были получены 34 уравнения регрессии, из которых были отобраны два трёхпараметровых уравнения 3 и 4 [38].

Рисунок 98



 $X = H, Y = H, R^{1} = CO 4 - BrC_{6}H_{4}, R^{2} = NHCH_{2}CH = CH_{2} (34_{3}); X = H, Y = H, R^{1} = CO$ 2-фурил, $R^2 = NHCH_2CH=CH_2$ (353); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2-COOHC_6H_4$, $R^2 =$ NH_2 (**36**₃); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = NHC_6H_{11}$ (циклогексил) (**37**₃); X =I, Y = H, R¹ = CO 2-фурил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**383**); X = H, Y = H, R¹ = CO 4- $NO_2C_6H_4$, $R^2 = NHCH_2CH=CH_2$ (**39**₃); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 =$ NHNHCOCH₂Cl (**40**₃); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ (413); X = Br, Y = H, R^1 = CO 2-фурил, R^2 = NHCH₃ (423); X = Br, Y = H, R^1 = CO 2-фурил, $R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (433); X = I, Y = H, $R^1 = CO$ 2-фурил, $R^2 = NHCH_3$ (443); X = H, Y = H, $R^1 = CO 3,4,5-(OCH_3)_3C_6H_2$, $R^2 = NHCH_2CH=CH_2$ (453); $X = CH_2$ Br, Y = H, R^1 = CO 2–фурил, R^2 = NHNHCOCH₂CH₂CH₃ (**463**); X = Br, Y = H, R^1 = СО 2-фурил, R^2 = NHNHCO 2-фурил (473); X = Br, Y = H, R^1 = СО 2-фурил, R^2 = NHNHCOCH₂C₆H₅ (**48**₃); X = Br, Y = H, R^1 = CO 2–фурил, R^2 = NHNHCO 2– СООНС₆H₄ (**49**3); X = I, Y = H, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = N(CH_3)_2$ (**50**3); X = Br, Y = PH, $R^1 = CO 2 - OCH_3C_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (513); X = Br, Y = H, $R^1 = CO 3 - NO_2C_6H_4$, $R^2 = R^2 - R^2$ NH₂ (**52**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–фурил, R² = NHNH₂ (**53**₃); X = H, Y = H, R¹ = CO 4-OCH₃C₆H₄, $R^2 = NHCH_2CH=CH_2$ (543); X = I, Y = H, $R^1 = CO$ C₆H₅, $R^2 =$ NHCH₂CH₂OH (553)

Уравнение 3, зависимости экспериментально определенной ПВА от таких параметров, как энергия связывания по ферменту ЦОГ 1 (Be_{IOF1}), межмолекулярная энергия по ЦОГ 1 (Ime_{IOF1}) и энергия связывания по ферменту ЦОГ 2 (Be_{IOF2}), имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q_{LOO}^2), и минимальное значение среднеквадратичной

ошибки (S) 6,30. Регрессионная модель по уравнению 4 зависимости ПВА_{эксп.} от Ве_{ЦОГ1}, Ime_{ЦОГ1}, logP_{рассч.} по критерию Фишера в 1,78 раза менее значима (F= 26,32), среднеквадратичная ошибка прогноза возрастает от 6,30 до 8,14 (уравнение 4), значения коэффициентов R и Q^2_{LOO} отличаются незначительно.

$$\Pi BA_{pacc4.3} = -27,2524 + 0,2326 \times Be_{IIOF1} - 5,1791 \times Ime_{IIOF1} - 4,3020 \times Be_{IIOF2}$$

$$(R=0.942, F=47.90, S=6.30, Q^{2}_{LOO}=0.82)$$
 (3)

$$\Pi BA_{pacc4.}4 = -42,1907 - 1,1029 \times Be_{IIOF1} - 7,9806 \times Ime_{IIOF1} + 8,7036 \times logP_{pacc4.}$$

$$(R=0.902, F=26.32, S=8.14, Q^{2}_{LOO}=0.73)$$
 (4)

Таблица 134 – ПВА_{эксп.}, скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико-химические дескрипторы 22 соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N- ароилан-

N⁰	ПВА	Скоринговые функции и физико-химические дескрип-							
	эксп.,		торы						
	%	Be	Ime	Be	Ime	logP	рКа	рКв	
		цог1	цог1	цог2	цог2	рассч.	рассч.	рассч.	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
343	33,60	-6,27	-7,77	-5,63	-7,12	2,52	7,24	12,45	
353	66,30	-7,71	-9,20	-7,79	-9,29	3,04	8,34	12,52	
363	59,95	-7,65	-9,15	-7,83	-9,32	2,71	7,54	12,45	
373	63,65	-9,08	-10,27	-9,00	-10,19	3,26	7,29	13,14	
383	60,05	-8,54	-10,03	-7,78	-9,27	3,24	7,31	12,83	
393	-8,10	-2,15	-3,94	1,81	0,03	1,65	7,76	12,01	
403	46,40	-7,04	-8,53	-7,35	-8,84	3,21	8,65	12,11	
413	31,65	-6,94	-8,73	-6,09	-7,98	3,22	7,87	12,18	
423	19,55	-5,56	-6,45	-5,28	-6,18	3,09	6,94	12,80	
433	60,25	-9,12	-10,61	-8,46	-9,95	3,27	6,89	12,97	
443	36,15	-6,69	-7,59	-6,10	-7,01	2,98	7,64	12,83	
453	22,70	-2,66	-5,05	-5,56	-7,94	3,92	10,06	10,54	
463	35,65	-6,41	-8,20	-6,31	-8,00	3,39	9,03	12,10	
473	42,05	-7,40	-8,89	-6,43	-7,92	3,95	7,97	13,29	
48 3	28,20	-3,67	-5,46	-5,73	-7,52	3,46	8,24	13,34	
493	33,65	-4,83	-6,92	-5,56	-7,65	3,60	7,98	13,48	
503	51,50	-7,48	-8,38	-7,44	-8,33	3,15	6,85	13,27	
513	46,30	-7,62	-8,81	-6,71	-7,91	2,86	7,04	12,38	
523	46,15	-7,65	-8,84	-7,59	-8,78	1,48	8,39	12,61	
533	41,05	-6,92	-8,11	-6,70	-7,89	3,10	7,91	12,22	
543	36,50	-5,34	-7,12	-6,56	-8,34	2,91	8,46	11,66	
553	21,30	-5,42	-7,21	-5,22	-7,01	2,75	7,15	13,23	

траниловых і	кислот
--------------	--------

238

Рисунок 99



 $X = I, Y = H, R^1 = CO 2-фурил, R^2 = NHCH_2CH_2OH$ (563); $X = Br, Y = H, R^1 = CO$ 4–ClC₆H₄, R² = NHC₆H₅ (573); $X = Br, Y = H, R^1 = CO$ 4–CH₃C₆H₄, R² = NH₂ (583); $X = I, Y = H, R^1 = CO C_6H_5, R^2 = NHCH_3$ (593); $X = Br, Y = H, R^1 = CO 2-фурил, R^2$ = NHCH₂CH₂OH (603); $X = Br, Y = H, R^1 = CO C_6H_5, R^2 = NH_2$ (623)

Таблица 135 – Скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико-химические дескрипторы: Вецог1, Ітецог1, Вецог2 и logP_{рассч.} 6 соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (**563** – **603**, **62**3)

N⁰	Скоринговые функции и физико-						
		химичесн	кие дескрип	горы			
	Be	Ime	Ве цог2	logP _{рассч.}			
	цог1	цог1					
1	2	3	4	5			
563	-3,88	-5,67	-5,53	3,17			
573	-7,02	-8,22	-7,29	2,64			
583	-7,55	-8,44	-8,27	2,47			
593	-6,41	-7,31	-7,14	2,50			
603	-5,15	-6,95	-6,31	3,17			
623	-6,73	-7,62	-5,98	2,45			

Таблица 136 – ПВА_{рассч.}3, доверительный интервал ПВА_{рассч.}3, ПВА_{рассч.}4, доверительный интервал ПВА_{рассч.}4, ПВА_{эксп.} 6 соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (**563** – **603**, **623**)

No	ПВА	доверитель-	ПВА	доверитель-	ПВА
	рассч. 3, %	ный интер-	рассч.4, %	ный интер-	эксп.,
		вал ПВА-		вал ПВА-	%
		рассч. 3, %		_{рассч.} 4, %	
1	2	3	4	5	6
563	27,15	$13,91 \div 40,39$	28,71	11,61 ÷ 45,81	25,10
573	54,39	41,15 ÷ 67,63	58,12	41,02 ÷ 75,22	55,50
583	52,36	39,12 ÷ 65,60	46,44	29,34 ÷ 63,54	51,85
593	39,43	26,19 ÷ 52,67	40,75	23,65 ÷ 57,85	32,70
603	33,40	20,16 ÷ 46,64	30,71	13,61 ÷ 47,81	21,15
623	38,48	25,24 ÷ 51,72	35,11	18,01 ÷ 52,21	38,75
R _{прогн.} (прогноза) =	0,947		0,905		
S _{прогн.} (прогноза) =	5,79		6,04		

Оценку прогнозирования ПВА по полученным уравнениям 3 и 4, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$), коэффициента корреляции прогнозируемых значений ПВА с экспериментальными ($R_{прогн.}$ (прогноза)) и доверительного интервала (таблица 136). Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения ПВА (ПВА_{рассч.}). Оценку прогнозирования ПВА по полученным уравнениям 3 и 4, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 3 ($S_{прогн.} = 5,79$), прогноз по уравнению 3 приводит к небольшому увеличению величины ошибки до 6,04. Проверка по коэффициенту корреляции показала высокие коэффициенты корреляции для уравнений 3 и 4 ($R_{прогн.}$ =0,947 и 0,905). Полученный результат проверки подтверждает значимость модели по уравнению 3 [31].

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот

Для 24 соединений из 3 ряда: гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот **633** – **863** (рис. 100) (таблица 137), методом множественного линейного регрессионного анализа с использованием программы Statistica 6, были получены 34 уравнения регрессии, из которых были отобраны два уравнения: двухпараметровое уравнение 5 и трёхпараметровое уравнение 6.

Рисунок 100



 $X = H, Y = H, R^{1} = CO COOC_{2}H_{5}, R^{2} = NHNHCOCOOC_{2}H_{5}$ (633); $X = H, Y = H, R^{1}$ = CO CONHCH₂CH=CH₂, R^2 = NHNH₂ (643); X = H, Y = H, R^1 = CO CONHCH₂CH=CH₂, R^2 = NHCH₂CH=CH₂ (653); X = H, Y = H, R^1 = CO COOH, R^2 = NHCH₂CH=CH₂ (663); X = H, Y = H, R^1 = CO CONHCH₂CH=CH₂, R^2 = $NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ (673); X = H, Y = H, R¹ = CO COOC₂H₅, R² = NHCH₂CH=CH₂ (683); X = H, Y = H, $R^1 = CO CONHCH_2CH=CH_2$, $R^2 = NHCH_2C(CH_3)_3$ (693); X =Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 = NHNH_2$ (703); X = Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 =$ NHCH₃ (713); X = Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 = NHCH_2CH_2OH$ (723); X = Br, Y = Pr, Y =Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 = NH(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (733); X = Br, Y = Br, $R^1 = CO CH_3$, $R^2 =$ NHCH₂C₆H₅ (**743**); X = H, Y = H, R¹ = CO адамантил, R² = NHCH₂CH=CH₂ (**753**); X = Br, Y = H, R^1 = CO CH₂CH₂COOH, R^2 = NH₂ (763); X = Br, Y = H, R^1 = CO CH=CHCOOH, R² = NH₂ (773); X = Br, Y = H, R¹ = CO C₂H₄Cl, R² = NH₂ (783); X = Br, Y = H, $R^1 = CO C(CH_3) = CH_2$, $R^2 = NH_2$ (793); X = Br, Y = H, $R^1 = CO CH_2Cl$, R^2 = NHC₆H₅ (803); X = Br, Y = H, R^1 = CO CH₃, R^2 = NH₂ (813); X = Br, Y = H, R^1 = CO CH₂Cl, $R^2 = NH_2$ (823); X = Br, Y = H, $R^1 = CO CH_2CH_2CH_2Cl$, $R^2 = NH_2$ (833); X = Br, Y = H, R^1 = CO CH₂Cl, R^2 = NHCH₂CH=CH₂ (843); X = Br, Y = H, R^1 = CO CH_2CH_2CI , $R^2 = NHCH_2CH=CH_2$ (853); X = I, Y = H, $R^1 = CO CH_2C_6H_5$, $R^2 =$ NHCH₂C₆H₅ (863)

Уравнение 5, зависимости экспериментально определенной ПВА от таких параметров, как энергия связывания по ферменту ЦОГ 1 (Ве_{ЦОГ1}) и ЦОГ 2 (Ве_{ЦОГ2}), имеет наибольшее значение критерия Фишера (F) равное 29,61, в срав-

нении с уравнением 6, зависимости ПВА от Be_{UOF1} , Be_{UOF2} и рКа_{рассч.}. При проведении анализа уравнений 5 и 6 по коэффициенту множественной регрессии (R), критерию оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и значению среднеквадратичной ошибки (S) получаются одинаково высокие результаты по двум моделям: R 0,859 и 0,881, S 9,84 и 9,29, Q^2_{LOO} 0,61 и 0,64.

$$\Pi BA_{pacc4.}5 = -60,4879 - 5,6422 \times Be_{IIOF1} - 10,2637 \times Be_{IIOF2}$$

$$(R=0,859, F=29,61, S=9,84, Q^{2}_{LOO} = 0,61) (5)$$

$$\Pi BA_{pacc4.}6 = -93,954 - 10,024 \times Be_{IIOF1} - 7,056 \times Be_{IIOF2} + 3,230 \times pKa_{pacc4.}$$

$$(R=0,881, F=23,35, S=9,29, Q^{2}_{LOO} = 0,64) (6)$$

Таблица 137 – ПВА_{эксп.}, скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико-химические дескрипторы 24 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-ацилантраниловых ки-

No	ПВА	Скор	Скоринговые функции и физико-химические дескрипторы					
	эксп.,	Be	Ime	Be	Ime	logP _{paccy.}	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}
	%	цог1	цог1	цог2	цог2		1	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
633	32,00	-6,82	-9,51	-4,88	-7,57	0,39	10,66	11,61
643	52,00	-6,58	-8,47	-6,73	-8,52	2,36	10,56	10,94
653	71,20	-8,47	-10,56	-5,88	-8,27	2,01	9,70	11,86
663	9,10	-5,78	-7,57	-4,11	-5,90	1,08	7,94	12,05
673	17,30	-3,70	-6,68	-3,36	-6,34	2,73	11,14	12,09
683	60,50	-7,11	-9,50	-6,64	-8,93	1,44	9,04	11,28
693	35,60	-6,78	-8,86	-5,82	-8,40	2,56	9,26	11,56
703	56,50	-6,68	-7,57	-6,30	-7,20	2,18	8,04	12,08
713	53,50	-7,03	-7,62	-6,71	-7,30	1,92	7,04	12,45
723	39,40	-5,50	-6,99	-6,11	-7,60	1,55	7,37	12,37
733	37,10	-5,46	-6,95	-7,54	-9,03	2,36	8,21	11,64
743	34,10	-6,85	-8,05	-7,59	-8,78	2,43	7,08	12,92
753	68,10	-7,88	-9,37	-8,54	-10,03	3,17	7,41	12,63
763	14,90	-5,78	-7,57	-4,50	-6,29	1,15	7,70	11,67
773	20,25	-5,98	-7,47	-5,14	-6,63	1,18	8,34	11,37
783	42,35	-6,31	-7,51	-6,53	-7,73	1,96	7,50	11,97
793	31,30	-6,02	-6,92	-6,34	-7,23	2,07	7,53	11,93
803	69,60	-8,35	-9,55	-7,53	-8,72	2,29	6,87	13,20
813	53,40	-6,92	-7,52	-5,78	-6,38	1,84	7,50	12,18
823	44,95	-6,40	-7,30	-6,57	-7,47	1,85	7,30	12,29
833	38,75	-6,50	-7,99	-6,07	-7,56	2,07	7,75	11,78
843	19,30	-5,78	-7,27	-5,29	-6,78	2,06	6,80	13,14

слот

1	2	3	4	5	6	7	8	9
853	47,50	-7,29	-9,08	-5,97	-7,76	1,89	7,57	13,15
863	12,90	-5,51	-7,30	-4,08	-5,87	3,24	8,51	11,94

Уравнения 5 и 6, использованы для теоретического расчёта ПВА на 9 примерах соединений **873** – **953** (рис. 101) из ряда гидразидов и амидов Nацилантраниловых кислот (таблица 138).

Рисунок 101



 $X = H, Y = H, R^{1} = CO COOC_{2}H_{5}, R^{2} = NHC_{6}H_{11}$ (циклогексил) (873); X = H, Y = H, $R^{1} = CO COOC_{2}H_{5}, R^{2} = 4$ -морфолинил (883); $X = H, Y = H, R^{1} = CO$ $CONHCH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = NH(CH_{2})_{2}CH(CH_{3})_{2}$ (893); $X = Br, Y = Br, R^{1} = CO CH_{3}, R^{2}$ $= NHCH_{2}CH=CH_{2}$ (903); $X = Br, Y = H, R^{1} = CO CH_{2}C_{6}H_{5}, R^{2} = NHC_{6}H_{5}$ (913); X = $H, Y = H, R^{1} = CO CH_{2}Cl, R^{2} = NHCH_{2}CH=CH_{2}$ (923); $X = H, Y = H, R^{1} = CO$ $CH_{2}CH_{2}CH_{3}, R^{2} = NHCH_{2}CH=CH_{2}$ (933); $X = H, Y = H, R^{1} = CO$ $CONHCH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = NHCH_{2}CH_{2}OH$ (943); $X = H, Y = H, R^{1} = CO$ $CONHCH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = NHCH_{2}C_{6}H_{5}$ (953)

Таблица 138 – Скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико-химические дескрипторы: Вецог1, Вецог2 и рКа_{рассч.} 9 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-

N⁰	Скоринговые фун	кции и физико-хим	ические дескрипторы
	Вецог1	Вецог2	рКа _{рассч.}
1	2	3	4
873	-6,68	-5,91	9,83
883	-6,33	-5,17	8,66
893	-6,45	-5,19	9,64
903	-6,11	-6,88	7,35
913	-7,99	-7,56	7,47
923	-6,04	-6,11	7,63
933	-6,11	-5,72	8,60
943	-7,22	-7,67	9,57
953	-5,38	-4,54	9,85

ацилантраниловых кислот (873-953)

Таблица 139 – ПВА_{рассч.}5, доверительный интервал ПВА_{рассч.}5, ПВА_{рассч.}6, доверительный интервал ПВА_{рассч.}6, ПВА_{эксп.} 9 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-

N⁰	ПВА	доверитель-	ПВА	доверитель-	ПВА
	_{рассч.} 5, %	ный интервал	_{рассч.} 6,	ный интер-	эксп.,
		ПВА _{рассч.} 5, %	%	вал	%
		_		ПВА _{рассч.} 6, %	
1	2	3	4	5	6
873	44,20	$23,74 \div 64,66$	50,94	31,56 ÷ 70,32	32,40
883	33,70	$13,24 \div 54,16$	34,07	14,69 ÷ 53,45	17,20
893	35,00	$14,54 \div 55,46$	38,90	19,52 ÷ 58,28	35,60
903	41,00	$20,54 \div 61,46$	39,89	20,51 ÷ 59,27	33,10
913	64,20	$43,74 \div 84,66$	64,06	44,68 ÷ 83,44	44,45
923	36,00	$15,54 \div 54,46$	34,47	15,09 ÷ 53,85	39,85
933	34,50	$14,04 \div 54,96$	35,77	16,39 ÷ 55,15	25,00
943	56,90	36,44 ÷ 77,36	64,75	45,37 ÷ 84,13	39,00
953	20,30	-0,16 ÷ 40,76	24,22	4,84 ÷ 43,60	9,10
R _{прогн.} (прогноза) =	0,796		0,735		
S _{прогн.} (прогноза) =	12,54		15,30		

ацилантраниловых кислот (873-953)

Оценку прогнозирования ПВА по полученным уравнениям 5 и 6, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$), коэффициента корреляции прогнозируемых значений ПВА с экспериментальными ($R_{прогн.}$ (прогноза)) и доверительного интервала (таблица 139). Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения ПВА (ПВА_{рассч.}), исключение составляет результат прогноза с использованием уравнения 6 для соединений **913** и **943**. Анализ результатов прогнозирования ПВА с использованием уравнений 3 и 4, проводили с помощью среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 5 ($S_{прогн.}$ = 12,54), прогноз по уравнению 6 приводит увеличению величины ошибки до 15,30. Проверка по коэффициенту корреляции показала наибольший коэффициент корреляции для уравнения 5 ($R_{прогн.}R=0,796$). Значимость модели по уравнению 5 подтверждена полученным патентом [101].

4. Ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот

Для 18 соединений из 4 ряда: ариламидов N-ацил-N- алкенилантраниловых кислот **963** – **1133** (рис. 102) (таблица 140), методом множественного линейного регрессионного анализа с использованием программы Statistica 6, были получены 34 уравнения регрессии, из которых выбрали два уравнения: четырёхпараметровое уравнение 7 и пятипараметровое уравнение 8.

Рисунок 102



 $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = CO$ адамантил, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (963); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ адамантил, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (973); $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 4-ClC₆H₄ (983); $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (993); $R^1 = CH_2CH=CH_2, R^2 = CO$ 2-фурил, $R^3 = NH$ 4-BrC₆H₄ (1003); $R^1 = CH_2CH=CH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 5-бром пиридин-2-ил (1013); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1023); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1023); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1023); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 2-CH₃C₆H₄ (1023); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₃, $R^3 = NH$ 4-OCH₃C₆H₄ (1043); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ CH₂CH₃ = CH₂CH=CClCH₃, $R^2 = CO$ C₁C₁C₁, $R^3 = NH$ C₆H₅ (1063); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ C₆H₅, $R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1073); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = CO$ 2-фурил, $R^3 = NH$ C₆H₅ (1083); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1093); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1093); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1103); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1103); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1103); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1103); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1103); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1123); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1123); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-CH₃C₆H₄ (1123); $R^1 = CH_2CH=CClCH_3, R^2 = H, R^3 = NH$ 3-OCH₃C₆H₄ (1133)

Уравнение 7, зависимости экспериментально определенной ПВА от таких параметров по ферментам ЦОГ 1 и 2, как энергия связывания (Вецог1, Вецог2),

межмолекулярная энергия (Іте_{ЦОГ1}, Іте_{ЦОГ2}) имеет наибольшее значение критерия Фишера (F) равное 18,01, в сравнении с пятипараметровым уравнением (F=14,17). При проведении анализа уравнений 7 и 8 по коэффициенту множественной регрессии (R), критерию оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и значению среднеквадратичной ошибки (S) получаются одинаково высокие результаты по двум моделям: R 0,920 и 0,924, S 8,14 и 8,24, Q^2_{LOO} 0,74 и 0,71.

$$\begin{split} \Pi BA_{\text{pacc4.}} & 7 = -65,639 - 0,067 \times Be_{\text{IJOF1}} - 0,071 \times Ime_{\text{IJOF1}} - 1,752 \times Be_{\text{IJOF2}} - \\ & -10,111 \times Ime_{\text{IJOF2}} \ (\text{R}=0,920, \text{F}=18,01, \text{S}=8,14, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,74) \ (7) \\ \Pi BA_{\text{pacc4.}} & 8 = -81,232 - 0,935 \times Be_{\text{IJOF1}} + 0,829 \times Ime_{\text{IJOF1}} - 1,484 \times Be_{\text{IJOF2}} - \\ & -10,520 \times Ime_{\text{IJOF2}} + 2,025 \times \text{pKa}_{\text{pacc4.}} \ (\text{R}=0,924, \text{F}=14,17, \text{S}=8,24, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,71) \ (8) \end{split}$$

Таблица 140 – ПВА_{эксп.}, скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико-химические дескрипторы 18 соединений 4 ряда: ариламиды N-ацил-N- алкенилантраниловых

N⁰	ПВА	Скорг	инговые	• функц	ии и физ	ико-химич	еские деск	рипторы
	эксп.,	Be	Ime	Be	Ime	logP _{рассч.}	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}
	%	цог1	цог1	цог2	цог2		_ •	- •
1	2	3	4	5	6	7	8	9
963	52,50	23,95	22,16	-7,96	-9,75	3,91	6,08	14,54
973	15,90	46,24	44,45	-6,37	-8,16	4,01	7,47	13,54
983	56,80	-6,87	-8,36	-8,23	-9,72	2,46	6,79	13,80
99 3	26,10	-1,10	-2,59	-7,13	-8,62	2,46	6,69	13,88
1003	-1,80	0,73	-1,05	-3,86	-5,65	3,41	6,90	14,13
1013	8,10	7,53	6,04	-4,76	-6,25	2,83	8,61	13,14
1023	50,10	-4,29	-5,78	-7,76	-9,25	2,60	7,12	14,04
1033	45,40	0,20	-1,29	-8,09	-9,58	2,77	8,41	12,66
1043	42,40	-1,67	-3,46	-7,18	-8,97	2,33	8,50	12,56
1053	32,90	-1,31	-3,10	-6,49	-8,28	2,58	7,83	13,10
1063	46,30	-0,92	-4,41	-7,88	-9,67	2,75	8,28	12,82
1073	58,40	-5,97	-8,66	-9,09	-10,88	2,77	8,19	13,30
1083	60,00	-4,62	-5,41	-9,67	-11,46	3,53	6,94	13,84
1093	53,60	-0,96	-2,45	-7,93	-9,43	3,32	8,47	12,00
1103	40,50	-7,58	-9,07	-7,23	-8,72	3,26	8,53	12,12
1113	18,00	-5,59	-7,09	-6,77	-8,26	3,19	6,59	13,42
1123	27,60	-1,53	-3,02	-7,60	-9,09	3,04	7,47	13,05
1133	38,80	-3,89	-5,68	-7,17	-8,96	2,77	8,69	12,13

кислот

Рисунок 103



 $R^{1} = CH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = CO 4-CH_{3}C_{6}H_{4}, R^{3} = NH 4-BrC_{6}H_{4}$ (1143); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = CO CH_{3}, R^{3} = NH 4-BrC_{6}H_{4}$ (1153); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = CO CH_{3}, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1163); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = CO CH_{3}, R^{3} = NH 3-CH_{3}C_{6}H_{4}$ (1173); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CCLCH_{3}, R^{2} = H, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1183); $R^{1} = CH_{2}CH=CH_{2}, R^{2} = CO$

Таблица 141 – Скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2, физико-химические дескрипторы: Ве цог1, Іте цог1, Ве цог2, Іте цог2, рКа_{рассч.} 7 соединений 4 ряда: арила-

N⁰	Скоринг	овые функц	ии и физин	со-химическ	ие деск-						
		рипторы									
	Ве цог1	Ime цог1	Ве цог2	Ime цог2	рКа _{рассч.}						
1	2	3	4	5	6						
1143	2,85	1,06	-6,14	-7,93	7,25						
1153	-5,59	-7,08	-8,31	-9,80	6,97						
1163	-5,67	-7,16	-8,63	-10,12	7,34						
1173	-1,05	-2,54	-7,36	-8,85	8,38						
1183	-5,61	-6,10	-7,74	-9,29	7,53						
1193	-6,30	-7,79	-8,49	-9,98	8,19						
1203	-4.79	-6.58	-8,50	-9,99	7.68						

миды N-ацил-N- алкенилантраниловых кислот (1143 – 1203)

Оценку прогнозирования ПВА по полученным уравнениям 7 и 8, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициента корреляции прогнозируемых значений ПВА с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)) и доверительного интервала (таблица 142). Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения ПВА (ПВА_{рассч.}) уравнений 7 и 8. Результаты проверки с помощью $S_{прогн.}$ по двум моделям практически одинаковые и составляют 11,46 и 11,29, соответственно. Полученный результат показывает, что использование физико-химических дескрипторов при составлении регрессионного уравнения, приводит к одинаковым результатам прогноза ПВА. Проверка по коэффициенту корреляции показала наибольшее значение для уравнения 8 ($R_{прогн.}$ =0,846), в сравнении с уравнением 7 ($R_{прогн.}$ =0,796). Значимость модели по уравнению 8 подтверждена полученным патентом [101].

Таблица 142 – ПВА_{рассч.}7, доверительный интервал ПВА_{рассч.}7, ПВА_{рассч.}8, доверительный интервал ПВА_{рассч.}8 и ПВА_{эксп.} 7 соединений 4 ряда: ариламиды N-ацил-N- алкенилантраниловых кислот (**1143** – **1203**)

N⁰	ПВА	доверитель-	ПВА	доверитель-	ПВА
	_{рассч.} 7, %	ный интервал	_{рассч.} 8,	ный интер-	эксп.,
	-	ПВА _{рассч.} 7, %	%	вал ПВА-	%
		_		_{рассч.} 8, %	
1	2	3	4	5	6
1143	25,16	$7,57 \div 42,75$	24,21	6,26 ÷ 42,16	12,90
1153	48,20	30,61 ÷ 65,79	47,26	29,31 ÷ 65,21	40,40
1163	52,81	$35,22 \div 70,40$	52,28	34,33 ÷ 70,23	57,30
1173	37,10	19,51 ÷ 54,69	38,65	20,70 ÷ 56,60	49,70
1183	42,71	$25,12 \div 62,30$	43,44	25,49 ÷ 62,39	62,00
1193	51,24	33,65 ÷ 68,83	52,39	34,44 ÷ 70,34	59,00
1203	48,53	$30,94 \div 66,12$	51,07	33,12 ÷ 69,02	58,40
R _{прогн.} (прогноза) =	0,796		0,846		
$S_{\text{прогн.}}$ (прогноза) =	11,46		11,29		

По результатам проведенных исследований «структура – ПВА» можно сделать вывод, что разработанные модели поиска, позволяют по структурной формуле рассчитать ПВА. Приведены результаты проверки составленных 4х моделей ПВА на независимой выборке, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) и коэффициента корреляции прогнозируемых значений ПВА с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)), результаты проверки приведены в таблице 143. Таблица 143 – Результаты проверки составленных 4х моделей ПВА на независи-

10		T C	3.6			
N⁰	Анализируемый ряд	Количе-	Модель с ис	пользовани-	Модель с 1	использова-
		ство со-	ем скоринго	зых функций	нием скоринговых	
		единений			функций	и физ-хим.
		в прове-			дескри	ипторов
		рочной	S _{прогн.}	R _{прогн.}	S _{прогн.}	R _{прогн.}
		выборке	прогноза	(прогноза)	прогноза	(прогноза)
1	2	3	4	5	6	7
1	N-Замещенные антра-	6	8,99	0,833	10,08	0,742
	ниловые кислоты					
2	Замещенные амиды и	6	5,79	0,947	6,04	0,905
	гидразиды N- ароилан-					
	траниловых кислот					
3	Гидразиды и амиды N-	9	12,54	0,796	15,30	0,735
	ацилантраниловых ки-					
	слот					
4	Ариламиды N-ацил-N-	7	11,46	0,796	11,29	0,846
	алкенилантраниловых					
	кислот					

мой выборке

Величина ошибки прогноза лежит в интервале от 5,79 до 15,30. Минимальное значение S_{прогн.} получено для модели по ряду 2 (с использованием скоринговых функций) и равно 5,79. Коэффициент корреляции (R_{прогн.}) полученный при проверке моделей на независимых выборках лежит в интервале от 0,735 до 0,947. Использование физико-химических дескрипторов при моделировании ПВА, к значительному увеличению качества моделей ПВА не приводит.

В результате проведенных исследований, получен патент на способ отбора противовоспалительных средств, с использованием рассчитанных энергий взаимодействия с ферментами циклооксигеназ 1 и 2 [101].

Структура – анальгетическая активность

С целью установления корреляционной зависимости «структура- анальгетическая активность» между экспериментально определенной анальгетической активностью (АА_{эксп}), скоринговыми функциями и физико-химическими дескрипторами, был проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. При проведении регрессионного анализа было использовано 9 переменных: Ве_{ЦОГ1}, Ве_{ЦОГ2}, Іте_{ЦОГ1}, Іте_{ЦОГ2}, Кі_{ЦОГ1}, Кі_{ЦОГ2}, logP_{рассч.}, рКа_{рассч.}, рКв_{рассч.}, которые характеризуют взаимодействие с молекулярными мишенями ЦОГ 1 и 2. Всего было сгенерировано свыше 43 уравнений регрессии, из которых были отобраны наиболее значимые уравнения.

Для проведения прогнозирования AA, с использованием анализа литературных данных по ранее проведенным исследованиям «структура-активность» [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75], производные антраниловой кислоты (34 соединения), разделили на два ряда:

1. N-Замещенные антраниловые кислоты [34] (10 соединений) (таблица 144);

2. Амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот (24 соединения) (таблица 147).

Проведенное распределение позволяет при проведении моделирования максимально расширить выборку и сохранить её гомологичность: кислоты и амиды, дальнейшее дробление выборки амидов приведет к ухудшению регрессионной модели «структура-активность» при уменьшении её объёма (количества наблюдений). В результате получаются статистически значимые модели.

Результаты молекулярного докинга в отношении ЦОГ 1 и 2 описаны в главе **2.2.1**.

1. N-Замещенные антраниловые кислоты

Для 10 соединений 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоты **1213** – **1303** (рис. 104) (таблица 144), методом множественного линейного регрессионного анализа с использованием программы Statistica 6, были составлены два уравнения: двухпараметровое уравнение 1 и трёхпараметровое уравнение 2.



 $R^{1} = CH_{2}CH = CClCH_{3}, R^{2} = H$ (1213); $R^{1} = CH_{2}CH = CH_{2}, R^{2} = H$ (1223); $R^{1} = H, R^{2} = CO$ 2,4- $Cl_{2}C_{6}H_{3}$ (1233); $R^{1} = H, R^{2} = COCONHCH_{2}CH = CH_{2}$ (1243); $R^{1} = H, R^{2} = COCOOC_{2}H_{5}$ (1253); $R^{1} = H, R^{2} = CO$ 2-фурил (1263); $R^{1} = H, R^{2} = CO$ адамантил (1273); $R^{1} = CH_{2}C_{6}H_{5}, R^{2} = H$ (1283); $R^{1} = H, R^{2} = CO 2$ -ОС $H_{3}C_{6}H_{4}$ (1293); $R^{1} = H, R^{2} = COCH_{2}C_{6}H_{5}$ (1303)

Таблица 144 – АА_{эксп.}, скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико-химические дескрипторы 10 соединений 1 ряда: N-Замещенные антраниловые кислоты

N⁰	AA	Ск	оринговн	ые функц	ии и фи	зико-хи	мически	е дескр	ипторь	I
	эксп.,	Вецог1	Ime	Ki	Be	Ime	Ki	logP	рКа	рКв
	сек		цог1	цог1	цог2	цог2	цог2	рассч.	рассч.	рассч.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1213	27	-6,12	-7,61	32,76	-4,87	-6,36	271,55	1,74	6,74	12,40
1223	23	-4,15	-6,44	235,15	-4,62	-6,11	583,23	1,66	6,43	12,60
1233	17,3	-6,91	-8,10	8,63	-6,24	-7,43	26,69	2,48	5,10	13,42
1243	16,2	-5,99	-7,78	43,15	-5,06	-6,85	196,06	1,06	7,89	12,03
1253	13,5	-5,42	-7,21	106,70	-4,69	-6,48	363,25	0,44	7,17	11,91
1263	17,0	-6,18	-7,38	29,40	-5,27	-6,46	137,56	2,92	6,34	13,03
1273	17,1	-6,71	-7,91	12,02	-7,14	-8,33	5,84	2,04	3,93	14,14
1283	14,6	-7,39	-8,89	3,80	-6,20	-7,69	28,52	1,95	6,11	13,22
1293	17,6	-6,35	-7,85	22,00	-6,42	-7,74	26,51	2,89	6,82	12,74
1303	22,8	-6,35	-7,84	22,27	-6,68	-8,17	12,74	1,33	5,47	13,99

Уравнение 2, зависимости экспериментально определенной AA от таких параметров, как энергия связывания (Be_{IOF1}) и межмолекулярная энергия по ЦОГ 1 (Ime_{IOF2}) и константа основности, имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Регрессионная модель по уравнению 1 зависимости AA_{эксп.} от Be_{IIOF1}, Ime_{IIOF1} по критерию Фишера не значима (F= 0,66), среднеквадратичная ошибка для уравнения 1 составляет 4,42, значения R и Q^2_{LOO} равны 0,398 и 0, соответственно.

$$AA_{pacc4.} 1 = 43,689 - 3,519 \times Be_{IIOF1} + 6,107 \times Ime_{IIOF1};$$

$$(R = 0,398, F = 0,66, S = 4,42, Q^{2}_{LOO} = 0) (1)$$

$$AA_{pacc4.} 2 = -20,489 + 4,501 \times pK_{B_{pacc4.}} + 7,190 \times Be_{IIOF1} - 3,187 \times Ime_{IIOF1};$$

$$(R = 0,899, F = 8,46, S = 2,27, Q^{2}_{LOO} = 0,51) (2)$$

Уравнение 2, апробировано для теоретического расчёта АА на 3 примерах соединений **1313** – **133**3 (рис. 105) из ряда N-замещенных антраниловых кислот (таблица 145).

Рисунок 105



 $R^{1} = H, R^{2} = CO \ 3-CH_{3}C_{6}H_{3} (1313); R^{1} = H, R^{2} = CO \ 4-NO_{2}C_{6}H_{4} (1323); R^{1} = H, R^{2} = COCH_{2}Cl (1333)$

Таблица 145 – Скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2, физико-химические дескрипторы: Ве цог1, Іте цог1, рКв_{рассч.} 3 соединений 1 ряда: N-замещенные антранило-

N⁰	Скоринговые функции						
	и физико-х	химические до	ескрипторы				
	Ве цог1	Ве цог1 Іте цог1 рКв					
			рассч.				
1	2	3	4				
1313	-6,95	-8,12	12,72				
1323	-5,10	-8,12	11,86				
1333	-5,63	-6,82	12,86				

вые кислоты (1313 – 1333)

N⁰	АА _{рассч.} 2, сек	доверительный интервал	AA _{эксп.} ,
	1	АА _{рассч.} 2, сек	сек
1	2	3	4
1313	13,6	$1,33 \div 25,87$	11,7
1323	11,1	-1,17 ÷ 23,37	13,8
1333	18,7	$6,43 \div 30,97$	21,3
R _{прогн.} (прогноза) =	0,858		
$S_{прогн.}$ (прогноза) =	2,43		

Таблица 146 – АА_{рассч.}2, доверительный интервал АА_{рассч.}2, и АА_{эксп.} 3 соединений 1 ряда: N-замещенные антраниловые кислоты (**1313 – 133**3)

Оценку прогнозирования AA по полученному уравнению 2, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициента корреляции прогнозируемых значений AA с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)) и доверительного интервала (таблица 146). Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения AA (AA_{pace4.}2) уравнения 2. Результат проверки с помощью S_{прогн.} по модели 2 составляет 2,43. Проверка по коэффициенту корреляции показала высокий коэффициент корреляции для уравнения 2 (R_{прогн.} =0,858). Полученные значения R_{прогн.} и S_{прогн.} подтверждают значимость модели по уравнению 2.

Полученный результат показывает, что учет физико-химических дескрипторов приводит к созданию достоверных моделей прогнозирования АА в исследуемом ряду производных.

2. Амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот

Для 24 соединений 2 ряда: амиды и гидразиды N-замещенных 3,5дибром(*H*)антраниловых кислот **1343** – **1573** (рис. 106) (таблица 147), методом множественного линейного регрессионного анализа с использованием программы Statistica 6, были составлены три уравнения: пятипараметровые уравнения 3 и 4, и шестипараметровое уравнение 5.


 $X = H, Y = H, R^{1} = H, R^{2} = CO 4-BrC_{6}H_{4}, R^{3} = NH CH_{2}CH=CH_{2}$ (1343); X = H, Y = HH, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ 2-фурил, $R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (1353); X = H, Y = H, $R^1 = H$, R^2 = CO 4-NO₂C₆H₄, R^3 = NH CH₂CH=CH₂ (136₃); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO 3,4,5- $(OCH_3)_3C_6H_2$, $R^3 = NH CH_2CH=CH_2$ (1373); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ $COOC_{2}H_{5}$, $R^{3} = NH NHCOCOOC_{2}H_{5}$ (1383); X = H, Y = H, $R^{1} = H$, $R^{2} = CO$ CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NH NH_2$ (1393); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CONHCH₂CH=CH₂, R^3 = NH CH₂CH=CH₂ (140₃); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NH (CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ (1413); $X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO$ CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NH CH_2CH(CH_3)_2$ (1423); X = Br, Y = Br, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ CH_3 , $R^3 = NH CH_3$ (1433); X = Br, Y = Br, $R^1 = H$, $R^2 = CO CH_3$, $R^3 = NH CH_2CH_2OH$ (1443); X = Br, Y = Br, $R^1 = H$, $R^2 = CO CH_3$, $R^3 = NH CH_2C_6H_5$ (1453); X = H, Y = HH, $R^1 = H$, $R^2 = CO$ адамантил, $R^3 = NH CH_2CH=CH_2$ (1463); X = H, Y = H, $R^1 = H$, $R^2 = CO COOC_2H_5, R^3 = NH C_6H_{11}$ (циклогексил) (1473); X = H, Y = H, R¹ = H, R² = CO COOC₂H₅, R^3 = 4-морфолинил (1483); X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NH (CH_2)_2CH(CH_3)_2$ (1493); $X = H, Y = H, R^1 = H, R^2 = CO$ CONHCH₂CH=CH₂, $R^3 = NH CH_2CH_2OH$ (1503); X = H, Y = H, $R^1 =$ $CH_2CH=CC1CH_3, R^2 = CO$ адамантил, $R^3 = NH$ 4- BrC_6H_4 (1513); $X = H, Y = H, R^1 = R^2$ $CH_2CH=CH_2$, $R^2 = CO CH_3$, $R^3 = NH 4-ClC_6H_4$ (1523); X = H, Y = H, $R^1 =$ $CH_2CH=CH_2$, $R^2 = CO CH_3$, $R^3 = NH 4-BrC_6H_4$ (1533); X = H, Y = H, $R^1 = H$ CH₂CH=CClCH₃, R² = CO CH₃, R³ = NH 5-бром пиридин-2-ил (**154**3); X = H, Y = H, $R^{1} = CH_{2}CH = CH_{2}, R^{2} = CO C_{6}H_{5}, R^{3} = NH 3 - CH_{3}C_{6}H_{4}$ (1553); $X = H, Y = H, R^{1} =$ $CH_2CH=CC1CH_3$, $R^2 = CO CH_3$, $R^3 = NH 4-BrC_6H_4$ (1563); X = H, Y = H, $R^1 =$ $CH_2CH=CC1CH_3, R^2 = CO CH_2C1, R^3 = NH 4-BrC_6H_4$ (1573)

Таблица 147 – АА_{эксп.}, скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2 и физико- химические дескрипторы 24 соединений 2 ряда: амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-

N⁰	AA	Ск	оринговь	іе функц	ии и фі	изико-хи	имически	ие деск	риптор	Ы
	эксп.,	Be	Ime	Ki	Be	Ime	Ki	logP	рКа	рКв
	сек	цог1	цог1	цог1	цог2	цог2	цог2	рассч.	рассч.	рассч.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1343	17,4	-6,27	-7,77	25,18	-5,63	-7,12	74,91	2,52	7,24	12,45
1353	31,8	-7,71	-9,20	2,23	-7,79	-9,29	1,94	3,04	8,34	12,52
1363	23,0	-2,15	-3,94	26,46	1,81	0,03	0	1,65	7,76	12,01
1373	24,4	-2,66	-5,05	11,24	-5,56	-7,94	84,59	3,92	10,06	10,54
1383	26,0	-6,82	-9,51	10,01	-4,88	-7,57	264,21	0,39	10,66	11,61
1393	36,6	-6,58	-8,47	12,7	-6,73	-8,52	11,73	2,36	10,56	10,94
1403	31,6	-8,47	-10,56	2,18	-5,88	-8,27	48,99	2,01	9,70	11,86
1413	31,3	-3,70	-6,68	1,94	-3,36	-6,34	3,45	2,73	11,14	12,09
1423	27,0	-6,78	-8,86	10,80	-5,82	-8,40	23,47	2,56	9,26	11,56
1433	21,4	-7,03	-7,62	7,08	-6,71	-7,30	12,11	1,92	7,04	12,45
1443	19,0	-5,50	-6,99	93,02	-6,11	-7,60	33,27	1,55	7,37	12,37
1453	27,4	-6,85	-8,05	9,45	-7,59	-8,78	2,73	2,43	7,08	12,92
1463	27,0	-7,88	-9,37	1,67	-8,54	-10,03	547,23	3,17	7,41	12,63
1473	31,0	-6,68	-8,47	12,66	-5,91	-8,20	20,04	1,63	9,83	11,40
1483	25,0	-6,33	-7,83	22,73	-5,17	-6,66	162,57	0,81	8,66	12,52
1493	28,0	-6,45	-8,83	18,86	-5,19	-7,57	157,46	2,51	9,64	11,94
1503	41,3	-7,22	-9,60	5,12	-7,67	-9,46	2,40	1,73	9,57	11,41
1513	11,0	46,24	44,45	0	-6,37	-8,16	21,31	4,01	7,47	13,54
1523	29,0	-6,87	-8,36	231,13	-8,23	-9,72	934,2	2,46	6,79	13,80
1533	17,0	-1,10	-2,59	155,67	-7,13	-8,62	5,91	2,46	6,69	13,88
1543	27,0	7,53	6,04	0	-4,76	-6,25	325,39	2,83	8,61	13,14
1553	13,6	-5,87	-8,66	1,46	-9,09	-10,88	216,04	2,77	8,19	13,30
1563	21,2	-5,59	-7,08	67,94	-8,31	-9,80	808,61	2,59	6,97	13,76
1573	15.2	-5.67	-7.16	70.27	-8.63	-10.12	471.91	2.63	7.34	13.41

дибром(Н)антраниловых кислот

Уравнения 4 и 5, зависимости экспериментально определенной AA от таких параметров, как энергия связывания ($Be_{IQ\Gamma1}$ и $Be_{IQ\Gamma2}$), межмолекулярная энергия ($Ime_{IQ\Gamma1}$ и $Ime_{IQ\Gamma2}$), константа ингибирования по ЦОГ 1 ($Ki_{IQ\Gamma1}$), и константа кислотности, имеют наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Регрессионная модель по уравнению 3 зависимости AA_{эксп.} от Be_{IIOF1}, Ime_{IIOF1}, Ki_{IIOF1}, Be_{IIOF2}, Ime_{IIOF2} по критерию Фишера (F меньше F критического)

и R, менее значима и недостоверна (F= 2,49, R= 0,639), в сравнении с уравнениями 4 и 5, что свидетельствует о низкой регрессионной связи.

$$\begin{split} AA_{pacc4..}3 &= 18,499 - 9,437 \times Be_{IIOF1} + 9,052 \times Ime_{IIOF1} - 0,056 \times Ki_{IIOF1} + \\ &+ 11,859 \times Be_{IIOF2} - 12,145 \times Ime_{IIOF2}; \\ &(R &= 0,639, F &= 2,49, S &= 6,32, Q^2_{IOO} &= 0) (3) \\ AA_{pacc4..}4 &= -9,0587 + 5,3159 \times pKa_{pacc4..} + 7,1573 \times Ime_{IIOF1} - 7,3821 \times Be_{IIOF1} - \\ &- 0,0033 \times Ki_{IIOF1} - 0,1863 \times Be_{IIOF2}; \\ &(R &= 0,802, F &= 6,49, S &= 4,91, Q^2_{IOO} &= 0,65) (4) \\ AA_{pacc4..}5 &= -9,4380 + 5,4329 \times pKa_{pacc4..} + 6,8012 \times Ime_{IIOF1} - 7,0224 \times Be_{IIOF1} - \\ &- 0,0012 \times Ki_{IIOF1} - 0,8373 \times Be_{IIOF2} + 0,6704 \times Ime_{IIOF2}; \\ &(R &= 0,802, F &= 5,11, S &= 5,05, Q^2_{IOO} &= 0,19) (5) \end{split}$$

Уравнения 4 и 5, апробированы для теоретического расчёта АА на 6 примерах соединений **1583** – **1633** (рис. 107) из ряда амидов и гидразидов N-замещенных 3,5- дибром(*H*)антраниловых кислот (таблица 148).

Рисунок 107



 $X = H, Y = H, R^{1} = H, R^{2} = CO 4-OCH_{3}C_{6}H_{4}, R^{3} = NH CH_{2}CH=CH_{2}$ (1583); X = H, Y= H, $R^{1} = H, R^{2} = CO COOH, R^{3} = NH CH_{2}CH=CH_{2}$ (1593); $X = H, Y = H, R^{1} = H, R^{2}$ = CO COOC₂H₅, $R^{3} = NH CH_{2}CH=CH_{2}$ (1603); $X = Br, Y = Br, R^{1} = H, R^{2} = CO CH_{3}, R^{3} = NH NH_{2}$ (1613); $X = Br, Y = Br, R^{1} = H, R^{2} = CO CH_{3}, R^{3} = NH (CH_{2})_{2}CH(CH_{3})_{2}$ (1623); $X = H, Y = H, R^{1} = CH_{2}CH=CClCH_{3}, R^{2} = CO 2-фурил, R^{3} = NH C_{6}H_{5}$ (1633) Таблица 148 – Скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2, физико-химические дескрипторы: Ве цог1, Ime цог1, Ki цог1, Be цог2, Ime цог2, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.}, logP_{рассч.} 6

соединений 2 ряда: амиды и гидразиды N-замещенных 3,5-

N⁰	Скори	нговые	функции	и и физи	ико-хими	ческие	дескр	ипторы
	Be	Ime	Ki	Be	Ime	рКа	рКв	logP
	цог1	цог1	цог1	цог2	цог2	рассч.	рассч.	рассч.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1583	-5,34	-7,12	122,83	-6,56	-8,34	2,91	8,46	11,66
1593	-5,78	-7,57	58,02	-4,11	-5,90	1,08	7,94	12,05
1603	-7,11	-9,50	6,10	-6,64	-8,93	1,44	9,04	11,28
1613	-6,68	-7,57	12,71	-6,30	-7,20	2,18	8,04	12,08
1623	-5,46	-6,95	99,73	-7,54	-9,03	2,36	8,21	11,64
1633	-4,62	-5,41	2,20	-9,67	-11,46	3,53	6,94	13,84

дибром(*H*)антраниловых кислот (1583 – 1633)

Таблица 149 – АА_{рассч.}4, доверительный интервал АА_{рассч.}4, АА_{рассч.}5, доверительный интервал АА_{рассч.}5, и АА_{эксп.} 6 соединений 2 ряда: амиды и гидразиды Nзамещенных 3,5-дибром(*H*)антраниловых кислот (**158**3 – **163**3)

No			A A		A A
<u>o</u> nt	AA	доверитель-	AA-	доверитель-	AA
	_{рассч.} 4,	ный интервал	_{рассч.} 5,	ный интервал	эксп.,
	сек	AA _{рассч.} 4, сек	сек	АА _{рассч.} 5, сек	сек
1	2	3	4	5	6
1583	25,2	$14,88 \div 35,52$	25,4	$14,75 \div 36,05$	17,8
1593	22,2	$11,88 \div 35,52$	22,2	$11,55 \div 32,85$	24,4
1603	24,8	$14,48 \div 35,12$	24,7	$14,05 \div 35,35$	24,0
1613	22,5	$12,18 \div 32,82$	23,1	$12,45 \div 33,75$	16,4
1623	26,2	$15,88 \div 36,52$	26,4	$15,75 \div 37,05$	20,0
1633	10,7	0,38 ÷ 21,02	10,7	0,05 ÷ 21,36	11,3
R _{прогн.} (прогноза) =	0,713		0,691		
S _{прогн.} (прогноза) =	4,47		4,79		

Оценку прогнозирования AA по полученным уравнениям 4 и 5, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$), коэффициента корреляции прогнозируемых значений AA с экспериментальными ($R_{прогн.}$ (прогноза)) и доверительного интервала (таблица 149). Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемых значений AA ($AA_{paccч.}4$ и $AA_{paccч.}5$) уравнений 4 и 5. Результаты проверки по двум моделям с помощью $S_{прогн.}$, практически одинаковые и составляют 4,47 и 4,79, соответствен-

но. Полученный результат показывает, что учет физико-химических дескрипторов приводит к увеличению качества прогностических моделей АА. Проверка по коэффициенту корреляции показала высокий коэффициент корреляции для уравнения 4 (R_{прогн.}=0,713). Полученные значения R_{прогн.} и S_{прогн.} подтверждают значимость модели по уравнению 4.

По результатам проведенных исследований «структура – АА» можно сделать вывод, что разработанные модели поиска, позволяют по структурной формуле рассчитать АА. Приведены результаты проверки составленных 2х моделей АА на независимой выборке в таблице 150, с использованием среднеквадратичной ошибки (S_{прогн.}) и коэффициента корреляции прогнозируемых значений АА с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)).

Величина ошибки прогноза лежит в интервале от 2,43 до 4,47. Минимальное значение S_{прогн.} получено для модели по ряду 1 (с использованием скоринговых функций и физико-химических дескрипторов) и равно 2,43. Коэффициент корреляции (R_{прогн.}) полученный при проверке моделей на независимых выборках находится в интервале от 0,713 до 0,858.

Таблица 150 – Результаты проверки составленных 2х моделей АА на независимой

N⁰	Анализируемый	Количе-	S _{прогл}	_{н.} прогноза	R _{прогн.}
	ряд	ство со- едине- ний в прове- рочной выборке	Модель с использо- ванием скоринго- вых функ- ций	Модель с ис- пользованием скоринговых функций и физ- хим. дескрипто- ров	(прогноза)
1	2	3	4	5	6
1	N-Замещенные	3		2,43	0,858
	антраниловые ки-				
2	Амиды и гидрази- ды N-замещенных 3,5-дибром (<i>H</i>)антраниловых кислот	6	_	4,47	0,713

выборке

Структура – противомикробная активность

С целью установления корреляционной зависимости «структура- противомикробная активность» экспериментально определенной противомикробной активности в отношении *E.coli* (МПК_(*E.coli*)) и *S.aureus* (МПК_(*S.aureus*)) от скоринговых функций и физико-химических дескрипторов, был проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6.

При проведении исследований «структура-активность» использовали три биологические мишени (фермента):

1. Уридиндифосфат-*N*-ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза (MurB) *E.coli*;

2. Гидролаза E.coli и S.aureus.

1. Уридиндифосфат-*N*-ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза (MurB) *E.coli*

Объектом исследования являются замещенные амиды и гидразиды N– ароил–5–бром(5-хлор) антраниловых кислот [17]. Результаты молекулярного докинга в отношении MurB(*E.coli*) описаны в главе **2.2.2**.

Для 15 соединений из ряда замещенных амидов и гидразидов N–ароил–5– бром (5-хлор) антраниловых кислот 1e - 15e (рис. 108) была исследована противомикробная активность МПК_{эксп.}(*E.coli*) методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [117]. Для всех исследуемых 15 соединений были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) (таблица 151) в отношении фармакопейного штамма *Escherichia coli* АТСС 25922, а затем рассчитаны скоринговые функции по MurB(*E.coli*), константы ионизации (рКа_{рассч.} и рКв_{рассч.}) и липофильности (logP_{рассч.}) (таблица 151).



X= Br, $R^1 = H$, $R^2 = NH_2$ (1e); X= Br, $R^1 = CO 2-COOHC_6Cl_4$, $R^2 = NH_2$ (2e); X= Br, $R^1 = CO 3-NO_2C_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (3e); X= Br, $R^1 = CO 4-CH_3C_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (4e); X= Cl, $R^1 = CO 4-ClC_6H_4$, $R^2 = NHCH_2C_6H_5$ (5e); X= Br, $R^1 = CO 2-COOHC_6H_4$, $R^2 =$ NHC₆H₅ (6e); X= Br, $R^1 = CO C_6H_5$, $R^2 = NHC_6H_5$ (7e); X= Br, $R^1 = CO 4-ClC_6H_4$, R^2 = NHC₆H₅ (8e); X= Br, $R^1 = CO 2$ -фурил, $R^2 = NHNHCO 2$ -фурил (9e); X= Br, $R^1 =$ CO C₆H₅, $R^2 = NHCH_2CH_2OH$ (10e); X= Br, $R^1 = CO 2-COOHC_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (11e); X= Br, $R^1 = CO 4-ClC_6H_4$, $R^2 = NH_2$ (12e); X= Cl, $R^1 = CO 4-ClC_6H_4$, $R^2 = NH 2-CH_3 C_6H_4$ (13e); X= Br, $R^1 = CO 4-NO_2C_6H_4$, $R^2 = NHC_6H_5$ (14e); X= Br, $R^1 = CO 2$ фурил, $R^2 = NHNHCOCH_2Cl$ (15e)

Таблица 151 – МПК_{эксп. (E.coli)}, скоринговые функции по MurB(E.coli) и физикохимические дескрипторы 15 соединений ряда замещенных амидов и гидразидов N-ароил-5-бром(5-хлор) антраниловых кислот

N⁰	МПК _{эксп.}	Скор	инговые	е функции	и физико-х	имические	дескрип-
	(E.coli),				торы		
	мкг/мл	Be	Ime	Ki _{MurB}	logP _{рассч.}	pKa _{рассч.}	рКв _{рассч.}
		MurB	MurB	(E.coli)			
		(E.coli)	(E.coli)				
1	2	3	4	5	6	7	8
1e	1000	-4,78	-5,38	213,46	2,32	7,28	11,85
2e	15,6	-4,72	-6,21	173,50	2,63	6,18	13,01
3 e	1500	-5,57	-6,77	22,60	1,56	7,82	12,25
4 e	1000	-5,00	-6,19	41,85	2,46	7,45	12,09
5 e	500	-5,88	-7,37	33,18	2,61	6,98	13,32
6e	500	-5,82	-7,61	21,99	2,86	7,30	12,99
7e	1000	-5,99	-7,19	40,53	2,65	6,59	13,54
8 e	1000	-6,25	-7,44	21,38	2,65	6,35	13,72
9 e	1000	-4,71	-6,20	76,36	3,92	8,28	13,26
10e	1000	-4,40	-6,19	59,92	2,61	7,13	13,07
11e	1000	-4,78	-6,27	178,12	2,58	6,99	12,40
12e	1500	-5,66	-6,56	9,48	2,44	6,53	12,80
13e	1000	-6,06	-7,26	3,83	2,68	7,03	13,24

1	2	3	4	5	6	7	8
14e	1000	-6,20	-7,69	887,20	1,80	8,51	12,73
15e	500	-4,39	-5,88	209,69	3,22	8,20	12,93

При проведении множественного линейного регрессионного анализа было использовано 6 переменных: $Be_{MurB(E.coli)}$, $Ime_{MurB(E.coli)}$, $Ki_{MurB(E.coli)}$, $logP_{paccu,}$, pKa_{paccu,}, pKB_{paccu,}, которые характеризуют взаимодействие с молекулярной мишенью MurB(*E.coli*). Всего было сгенерировано свыше 63 уравнений регрессии, из которых были отобраны 3 уравнения: одно трёхпараметровое уравнение зависимости MIIK_{*E.coli*} от скоринговых функций (1), и два уравнения зависимости MIIK_{*E.coli*} от скоринговых функций и физико-химических дескрипторов: шестипараметровое уравнение (2) и четырёхпараметровое уравнение (3).

Зависимость МПК_{*E.coli*} от скоринговых функций для уравнения (1) получилась слабая, в отличие от уравнений 2 и 3 составленных сочетанием скоринговых функций с физико-химическими дескрипторами. Уравнение 2, зависимости экспериментально определенной МПК_{*E.coli*} от таких параметров, как энергия связывания по ферменту MurB(*E.coli*) (Be_{MurB(*E.coli*)}), межмолекулярная энергия (Ime_{MurB(*E.coli*)), константа ингибирования (Ki_{MurB(*E.coli*)), pKa_{pacc4}, pKB_{pacc4}, log P_{pacc4}, имеет наибольшие, в сравнении с уравнением 3, значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S).}}

$$\begin{split} \text{MIIK}_{E.coli \text{ paccy.}} 1 &= 1138,699 - 654,062 \times \text{Be }_{\text{MurB} (E.coli)} + 557,632 \times \text{Ime }_{\text{MurB} (E.coli)} - \\ &- 0,074 \times \text{Ki }_{\text{MurB} (E.coli)} (\text{R}= 0,514, \text{F}= 1,31, \text{S}= 372,19, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0) (1) \\ \text{MIIK}_{E.coli \text{ paccy.}} 2 &= 2358,936 - 657,235 \times \text{Be }_{\text{MurB} (E.coli)} + 1347,676 \times \text{Ime }_{\text{MurB} (E.coli)} - \\ &- 8,829 \times \text{Ki }_{\text{MurB} (E.coli)} + 276,032 \times \text{pKa}_{\text{paccy}} + 248,479 \times \text{pKB}_{\text{paccy}} - \\ &- 229,716 \times \log \text{P}_{\text{paccy}} (\text{R}= 0,928, \text{F}= 8,37, \text{S}= 188,58, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,61) (2) \\ \text{MIIK}_{E.coli \text{ paccy}} 3 &= 5924,684 - 488,946 \times \text{Be }_{\text{MurB} (E.coli)} + 1026,087 \times \text{Ime }_{\text{MurB} (E.coli)} - \\ &- 7,844 \times \text{Ki }_{\text{MurB} (E.coli)} - 106,227 \times \log \text{P}_{\text{paccy}} \\ &(\text{R}= 0,831, \text{F}= 5,61, \text{S}= 252,63, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,20) (3) \end{split}$$

Регрессионная модель по уравнению 3, в сравнении с уравнением 2, зависимости $M\Pi K_{E.coli}$ от $Be_{MurB(E.coli)}$, $Ime_{MurB(E.coli)}$, $Ki_{MurB(E.coli)}$, $log P_{pacc4}$, по критерию Фишера в 1,49 раза менее значима (F= 5,61), среднеквадратичная ошибка для уравнений 2 и 3 возрастает от 188,58 до 252,63 (уравнение 3), значение Q^2_{LOO} по уравнению 3 в три раза меньше $Q^2_{LOO} = 0,20$ уравнения 2 ($Q^2_{LOO} = 0,61$).

Уравнения 2 и 3, апробированы для теоретического расчёта МПК_{Е.Соli} на 10 примерах соединений **16е** – **25е** (рис. 109) (таблица 152).

Рисунок 109



X = Br, R^1 = CO C₆H₅, R^2 = NH₂ (**16e**); X = Br, R^1 = CO 2–OCH₃C₆H₄, R^2 = NH₂ (**17e**); X = Br, R^1 = CO 4–BrC₆H₄, R^2 = NH₂ (**18e**); X = Br, R^1 = CO 2–фурил, R^2 =NH₂ (**19e**); X = Br, R^1 = CO 4–NO₂C₆H₄, R^2 = NHCH₃ (**20e**); X = Br, R^1 = CO 4–NO₂C₆H₄, R^2 = NH CH₂CH₃ (**21e**); X = Br, R^1 = CO 4–NO₂C₆H₄, R^2 = 4-морфолинил (**22e**); X = I, R^1 = CO 3–NO₂C₆H₄, R^2 = 4-морфолинил (**23e**); X = I, R^1 = CO C₆H₅, R^2 = NHNHCO 2-фурил (**24e**); X = I, R^1 = CO C₆H₅, R^2 = NHNHCO CH₂CH(CH₃)₂ (**25e**) Таблица 152 – Скоринговые функции по MurB(*E.coli*), физико-химические дескрипторы: Ве_{MurB} (*E.coli*), Ime MurB (*E.coli*), Ki_{MurB} (*E.coli*), logP_{pacc4}, pKa_{pacc4}, pKB_{pacc4}. 10 со-единений ряда замещенных амидов и гидразидов N–ароил–5–бром(5-хлор) антра-

N⁰	Скоринг	овые фу	нкции и физ	ико-химич	еские дескр	рипторы
	Be _{MurB}	Ime	Ki	logP _{рассч.}	рКа _{рассч.}	рКв _{рассч.}
	(E.coli)	MurB	MurB (E.coli)			
		(E.coli)				
1	2	3	4	5	6	7
16e	-5,87	-6,76	107,58	2,44	6,77	12,62
17e	-5,07	-6,26	78,95	2,88	7,29	12,23
18e	-5,54	-6,43	35,82	2,44	6,42	12,88
19e	-5,13	-6,02	173,84	3,01	7,24	12,29
20e	-5,76	-6,96	23,80	1,59	5,95	12,15
21e	-5,37	-6,86	24,40	1,63	6,33	11,95
22e	-6,37	-7,56	21,43	2,01	6,24	12,62
23e	-6,08	-7,28	6,30	2,01	6,24	12,57
24e	-5,53	-7,02	23,91	3,43	7,00	12,76
25e	-5,33	-7,12	97,66	2,84	9,22	12,09

ниловых кислот (16e – 25e)

Таблица 153 – МПК _{Е.Соlipaceч.}2, доверительный интервал МПК _{Е.colipaceч.}2, МПК_{Е.colipaceч.}3, доверительный интервал МПК _{Е.colipaceч.}3, и МПК_{эксп. (E.coli}) 10 соединений ряда замещенных амидов и гидразидов N–ароил–5–бром(5-хлор) антрани-

$\mathcal{N}_{\mathcal{O}}$	МПК	доверитель-	МПК	довери-	МПК
	E.coli	ный интер-	E.coli	тельный	эксп.
	_{рассч.} 2,	вал МПК	_{рассч.} 3,	интервал	(E.coli),
	мкг/мл	<i>E.coli</i> рассч.2,	мкг/мл	МПК	мкг/мл
		мкг/мл		<i>E.coli</i> рассч. 3 ,	
				мкг/мл	
1	2	3	4	5	6
16e	600	173 ÷ 1026	756	193 ÷ 1318	500
17e	946	319 ÷ 1572	1055	492 ÷ 1617	1500
18 e	1429	$1002 \div 1855$	1495	932 ÷ 2057	1500
19e	445	$18 \div 871$	573	$10 \div 1135$	31
20e	851	424 ÷ 1277	1243	680 ÷ 1805	500
21e	769	342 ÷ 1195	1147	584 ÷ 1709	1000
22e	564	137 ÷ 990	900	337 ÷ 1462	500
23 e	872	445 ÷ 1298	1165	602 ÷ 1727	1000
24e	637	210 ÷ 1063	874	311 ÷ 1436	1000
25e	300	-126 ÷ 726	157	-405 ÷ 719	500
R _{прогн.} (прогноза) =	0,783		0,636		
S _{прогн.} (прогноза) =	513		609		

ловых кислот (16e – 25e)

Оценку прогнозирования МПК_{*E.coli*} по полученным уравнениям 2 и 3, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициента корреляции прогнозируемых значений МПК *E.coli* с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)) и доверительного интервала (таблица 153). Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемых значений МПК_{*E.coli*} (МПК_{*E.coli* рассч.2 и МПК_{*E.coli* рассч.3}) уравнений 2 и 3. Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 2 (S_{прогн.}= 513), прогноз по уравнению 3 приводит увеличению величины ошибки до 609. Проверка по коэффициенту корреляции показала высокий коэффициент корреляции для уравнения 2 (R_{прогн.}=0,783). Полученный результат проверки подтверждает значимость модели по уравнению 2.}

2. Гидролаза E.coli и S.aureus

Для проведения исследований «структура- ПМА (*E.coli*) и структура- ПМА (*S.aureus*)», с использованием анализа литературных данных по ранее проведенным исследованиям «структура -активность» [39, 55, 57, 65, 72, 74, 75], производные антраниловой кислоты (60 соединений), разделили на три ряда:

N-Замещенные антраниловые кислоты (таблицы 154, 167) (20 соединений) 1643
– 1833 (рис. 110);

Рисунок 110



X = Br, Y = H, R = C₆H₅ (**1643**); X = Br, Y = H, R = 2–OCH₃C₆H₄ (**1653**); X = Br, Y = H, R = 3–NO₂C₆H₄ (**1663**); X = Br, Y = H, R = 4–BrC₆H₄ (**1673**); X = Br, Y = H, R = CH₂C₆H₅ (**1683**); X = I, Y = H, R = CH=CHCOOH (**1693**); X = I, Y = H, R = C₂H₄Cl (**1703**); X = I, Y = H, R = C₃H₆Cl (**1713**); X = I, Y = H, R = 3–NO₂C₆H₄ (**1723**); X = I, Y = H, R = 4–BrC₆H₄ (**1733**); X = I, Y = H, R = 4–CH₃C₆H₄ (**1743**); X = I, Y = H, R = CH₂C₆H₅ (**1753**); X = I, Y = H, R = 2–фурил (**1763**); X = Br, Y = Br, R = CH₂C₆H₅ (**1773**); X = Br, Y = Br, R = CH₂CH₂CH₂Cl (**1783**); X = Br, Y = Br, R = 2-фурил (**1793**); X = Br, Y = H, R = CH₂CH₂CH₂Cl (**1803**); X = Br, Y = H, R = адамантил (**1813**); X = Br, Y = Br, R = aдамантил (**1823**); X = I, Y = H, R = адамантил (**1833**) 2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот [12] **1903** – **2093** (рис. 111) (таблицы 158, 171) (20 соединений);



X = Br, Y = H, R¹ = H, R² = NH₂ (1903); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆Cl₄, R² = NH₂ (1913); X = Br, Y = H, R¹ = CO 3–NO₂C₆H₄, R² = NH₂ (1923); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–CH₃C₆H₄, R² = NH₂ (1933); X = Cl, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH CH₂C₆H₅ (1943); X = Br, Y = H, R¹ = COC₆H₅, R² = NHC₆H₅ (1953); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2-фурил, R² = NHNHCO 2-фурил (1963); X = Br, Y = H, R¹ = COC₆H₅, R² = NH CH₂CH₂OH (1973); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH₂ (1983); X = Cl, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH CH₂CH₂OH (1973); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH₂ (1983); X = Cl, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH₂ (1973); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH₂ (1983); X = Cl, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH₂ (2003); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NHC₆H₅ (2003); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2-фурил, R² = NHNHCOCH₂Cl (2013); X = Br, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH₂ (2023); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH₂ (2033); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH CH₃ (2043); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH CH₃ (2043); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH CH₃ (2043); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH CH₃ (2043); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH CH₃ (2043); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH CH₃ (2043); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–NO₂C₆H₄, R² = NH NHCO 2-фурил (2073); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH C₆H₁ (циклогексил) (2093)

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот **215**3 – **234**3 (рис. 112) (таблицы 162, 175).

Рисунок 112



X = Br, Y = H, R^1 = CH₂CH₂COOH, R^2 = NH₂ (**215**₃); X = Br, Y = H, R^1 = CH=CHCOOH, R^2 = NH₂ (**216**₃); X = Br, Y = H, R^1 = CH₂CH₃, R^2 = NH₂ (**217**₃); X =

Br, Y = H, R¹ = C (CH₃)=CH₂, R² = NH₂ (**218**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CH(C₆H₅)₂, R² = NH₂ (**219**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CH₃, R² = NHCH₃ (**220**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₃ (**221**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₃ (**221**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂(**222**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂C₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (**224**₃); X = Br, Y = Br, R¹ = CH₃, R² = NHCH₃ (**225**₃); X = Br, Y = Br, R¹ = CH₂C₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (**227**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₂OH (**227**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₂OH (**227**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₂OH (**227**₃); X = I, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₂OH (**227**₃); X = I, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₂OH (**227**₃); X = I, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₂OH (**227**₃); X = I, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₂OH (**227**₃); X = I, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₂CH₃ (**230**₃); X = I, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₃ (**230**₃); X = I, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂CH₃ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = NHCH₂C₆H₅ (**233**₃); X = Br, Y = H, R¹ = agamantrun, R² = N

Использованное распределение позволяет при проведении моделирования максимально расширить выборку для построения регрессионной модели, при этом сохранить её гомологичность и получить статистически значимые модели прогнозирования БА. В результате получаются значимые и достоверные модели при оценке валидацией на независимых выборках.

Исследование «структура- ПМА (E.coli)»

Проведено исследование «структура- противомикробная активность» в отношении *E.coli* по ферменту гидролаза *E.coli* (гидр(*E.coli*)).

Результаты молекулярного докинга в отношении фермента гидролаза *E.coli* (гидр(*E.coli*)) описаны в главе **2.2.2**.

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/МПК) [40], который затем использовали при составлении уравнений и валидации полученных моделей. При изучении зависимости log (1/МПК) *E.coli* с использованием множественного регрессионного анализа были использовано 6 переменных: Ве_{гидр(E.coli}), Ime_{гидр(E.coli}), Ki_{гидр(E.coli}), logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.}, которые характеризуют взаимодействие с молекулярной мишенью – ферментом гидролаза (*E.coli*).

1. N-Замещенные антраниловые кислоты

Для 20 соединений 1 ряда: N-замещенных антраниловых кислот (таблица 154), проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6, получено 58 уравнений. Было отобрано наиболее значимых 2 уравнения: трёхпараметровое уравнение зависимости log1/MПК *E.coli* от скоринговых функций (1) и четырёхпараметровое уравнение зависимости log1/MПК *E.coli* от скоринговых функций и физико-химических дескрипторов (2).

Таблица 154 – МПК_{эксп. (E.coli}), log 1/МПК _{эксп. (E.coli}), скоринговые функции по гидр(*E.coli*) и физико-химические дескрипторы 20 соединений 1 ряда: N-

N⁰	МПК _{эксп.}	log	Скори	Скоринговые функции и физико-химические деск-						
	(E.coli) ,	1/МПК			риі	тторы				
	мкг/мл	эксп. (<i>E.coli</i>)	Be	Ime	Кі _{гидр}	logP	рКа	рКв		
			гидр	гидр	(E.coli)	рассч.	рассч.	рассч.		
			(E.coli)	(E.coli)						
1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1643	62	-1,792	-5,56	-6,75	84,63	2,57	5,84	13,51		
1653	2	-0,301	-3,17	-4,26	376,51	3,06	6,42	12,98		
1663	250	-2,398	-5,22	-6,71	149,19	1,70	7,18	12,89		
1673	500	-2,699	-5,70	-6,89	66,24	2,58	5,51	13,75		
1683	250	-2,398	-5,42	-6,91	105,91	1,31	5,11	14,33		
1693	500	-2,699	-5,68	-7,47	68,98	0,25	6,91	12,43		
1703	500	-2,699	-5,48	-6,97	96,79	1,07	6,76	12,68		
1713	250	-2,398	-5,25	-7,04	142,49	1,04	6,25	13,14		
1723	250	-2,398	-5,54	-7,03	87,23	1,66	7,33	12,81		
1733	250	-2,398	-5,48	-6,67	96,20	2,63	5,52	13,60		
1743	62	-1,792	-4,69	-5,88	67,91	2,60	6,59	12,99		
1753	250	-2,398	-5,63	-7,12	75,10	1,31	5,18	14,28		

замещенных антраниловых кислот

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1763	500	-2,699	-5,59	-6,78	80,35	3,15	5,65	13,63
1773	1500	-3,176	-6,07	-7,56	35,69	1,55	5,16	13,78
1783	1000	-3,000	-6,51	-8,30	491,66	1,13	6,16	13,06
1793	1500	-3,176	-6,38	-7,58	113,41	2,97	5,44	13,54
1803	1000	-3,000	-5,08	-6,87	188,63	1,04	6,18	13,19
1813	1000	-3,000	-7,15	-8,34	5,77	2,02	3,51	14,47
1823	1500	-3,176	-8,27	-9,47	859,9	1,99	3,26	14,63
1833	1500	-3,176	-6,63	-8,42	231,31	2,02	3,58	14,42

Зависимость log 1/МПК _{*E.coli*} от скоринговых функций и физико-химических дескрипторов (таблица 154), в обеих моделях получилась практически одинаковая - высокая, имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Отбор наиболее значимых уравнений осуществляли по критерию оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), максимальное значение получилось для уравнения 2, сочетающее в себе скоринговые функции и физико-химический дескриптор - константу кислотности.

log 1/MIIK _{*E.coli* pace₄.1 = 1,9566 - 0,2702 × Be _{гидр} (*E.coli*) + 0,8692 × Ime _{гидр} (*E.coli*) +}

+ 0,0010 × Ki_{μαp (E.coli)} (R= 0,913, F= 26,90, S= 0,298, $Q^{2}_{LOO} = 0,65$) (1)

 $log 1/M\Pi K_{E.coli \text{ paccy.}} 2 = 2,4201 - 0,1695 \times Be_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,8110 \times Ime_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,0009 \times Ki_{\text{гидр}(E.coli)} - 0,0528 \times pKa_{\text{paccy.}} (R=0,915, F=19,43, S=0,304, Q^2_{\text{LOO}} = 0,72) (2)$

Уравнения 1 и 2, апробированы для теоретического расчёта МПК_{*E.coli*} на 6 примерах соединений **1843** – **1893** (рис. 113) (таблица 155).

Рисунок 113



X = Br, Y = H, R = 2-фурил (1843); X = I, Y = H, R = C₃H₇ (1853); X = I, Y = H, R = C₆H₅ (1863); X = I, Y = H, R = 4-ClC₆H₄ (1873); X = Br, Y = Br, R = CH₂Cl (1883); X = Br, Y = H, R = CH₂Cl (1893)

N⁰	Скоринговь	ле функции и	физико-хими	ческие деск-
		рипт	горы	
	Ве _{гидр}	Ime _{гидр}	Ki _{гидр (E.coli)}	pKa _{paccч.}
	(E.coli)	(E.coli)		
1	2	3	4	5
1843	-5,61	-6,80	77,49	5,58
1853	-4,93	-6,42	243,92	6,53
1863	-4,88	-6,09	48,62	6,64
1873	-4,84	-5,63	103,04	5,68
1883	-7,04	-8,14	300,97	5,51
1893	-6,45	-7,27	253,15	5,90

N-замещенных антраниловых кислот (1843 – 1893)

Оценку прогнозирования по полученным уравнениям 1 и 2 проводили по МПК $_{E.coli}$, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициенту корреляции прогнозируемых значений МПК Е.Coli с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)) и доверительного интервала (таблицы 156 и 157). Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК (10^{log 1/МПК}).

Таблица 156 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli}) (1), доверительный интервал log1/МПК_{рассч.(E.coli}) (1), log 1/МПК_{эксп.(E.coli}), МПК_{рассч. (E.coli}) (1), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli})

(1) и МПК_{эксп. (E.coli)} 6 соединений 1 ряда: N-замещенных антраниловых кислот

N₂	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	рассч.	тельный	(E.coli),
	рассч.	интервал log	эксп.	(E.coli)(1),	интервал	мкг/мл
	(E.coli) (1)	1/МПК _{рассч.}	(E.coli)	мкг/мл	МПК _{рассч.}	
		(E.coli) (1)			(E.coli)(1),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
1843	-2,35	-1,73 ÷ -2,99	-2,39	229	53 ÷ 979	250
1853	-2,04	-1,41 ÷ -2,68	-2,09	111	26 ÷ 111	125
1863	-1,96	-1,34 ÷ -2,60	-2,09	93	22 ÷ 398	125
1873	-1,52	-0,89 ÷ -2,16	-1,19	33,5	8 ÷ 143	15,6
1883	-2,91	-2,28 ÷ -3,54	-3,00	816	190 ÷ 3489	1000
1893	-2,36	-1,73 ÷ -2,99	-2,39	231	$54 \div 988$	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,955			0,800		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,15			77,67		

(1843 - 1893)

Таблица 157 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli)} (2), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(E.coli)} (2), log 1/МПК_{эксп.(E.coli)}, МПК_{рассч. (E.coli)} (2), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli)} (2) и МПК_{эксп. (E.coli)} 6 соединений 1 ряда: N-замещенных антра-

N⁰	log довери-		log	MIIK	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК _{эксп.}	рассч.	тельный	(E.coli) ,
	рассч.	интервал log	(E.coli)	(E.coli)	интервал	мкг/мл
	(E.coli) (2)	1/МПК _{рассч.}		(2),	МПК _{рассч.}	
		(E.coli) (2)		мкг/мл	(E.coli)(2),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
1843	-2,36	-1,71 ÷ -3,01	-2,39	230	52 ÷ 1021	250
1853	-2,05	-1,41 ÷ -2,70	-2,09	113	25 ÷ 502	125
1863	-1,99	-1,35 ÷ -2,64	-2,09	99	22 ÷ 438	125
1873	-1,52	-0,87 ÷ -2,17	-1,19	33	$7 \div 148$	15,6
1883	-2,97	-2,33 ÷ -3,63	-3,00	955	214 ÷ 4236	1000
1893	-2,44	-1,79 ÷ -3,09	-2,39	277	62 ÷ 1230	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,952			0,850		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,14			26,70		

ниловых кислот (1843 – 1893)

Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения МПК (МПК_{рассч.}), исключение составляет результат прогноза с использованием уравнения 1 для соединения **1853**. Анализ результатов прогнозирования МПК с использованием уравнений 1 и 2, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 2 ($S_{прогн.}$ = 26,70), прогноз по уравнению 1 приводит увеличению величины ошибки до 77,67. Проверка по коэффициенту корреляции уравнения 2 показала высокий коэффициент корреляции для уравнения 2 ($R_{прогн.}$ =0,850). Полученный результат проверки подтверждает значимость модели по уравнению 2, составленному с использованием скоринговых функций и физико-химических дескрипторов.

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот

Для 20 соединений 2 ряда: замещенных амидов и гидразидов Nароилантраниловых кислот (таблица 158), проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. Всего было сгенерировано свыше 73 уравнений регрессии, из которых были отобраны наиболее значимые 2 уравнения: трёхпараметровое уравнение зависимости log1/MПК_{*E.coli*} от скоринговых функций (3) и четырёхпараметровое уравнение зависимости log1/MПК_{*E.coli*} от скоринговых функций и физико-химических дескрипторов (4).

Таблица 158 – МПК_{эксп. (E.coli)}, log 1/МПК_{эксп. (E.coli)}, скоринговые функции по гидролаза (E.coli) и физико- химические дескрипторы 20 соединений 2 ряда: замещен-

N⁰	МПКэксп.	log	Скорин	Скоринговые функции и физико-химические дескрипторы						
	(E.coli) ,	1/МПК	Be	Ime	Кі _{гидр}	logP	рКа _{рассч.}	рКв рассч.		
	мкг/мл	эксп. (E.coli)	гидр	гидр	(E.coli)	рассч.				
			(E.coli)	(E.coli)						
1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1903	1000	-3,000	-6,62	-7,21	14,12	2,32	7,28	11,77		
1913	15,6	-1,193	-4,13	-5,24	173,51	2,63	6,18	12,95		
1923	1500	-3,176	-7,27	-8,46	4,68	1,56	7,82	12,20		
1933	1000	-3,000	-6,77	-7,66	10,92	2,46	7,45	12,06		
1943	500	-2,699	-8,41	-9,90	687,98	2,61	6,98	13,34		
1953	1000	-3,000	-6,75	-7,95	11,24	2,65	6,59	13,54		
1963	1000	-3,000	-7,84	-9,34	1,78	3,92	8,28	13,28		
1973	1000	-3,000	-7,63	-9,42	13,72	2,61	7,13	13,06		
1983	1500	-3,176	-8,54	-9,44	546,15	2,44	6,53	12,74		
1993	1000	-3,000	-7,67	-8,87	2,38	2,68	7,03	13,25		
2003	1000	-3,000	-7,24	-8,73	4,95	1,80	8,51	12,75		
2013	500	-2,699	-6,95	-8,44	8,09	3,22	8,20	12,92		
2023	500	-2,699	-6,73	-7,63	11,63	2,44	6,77	12,57		
2033	1500	-3,176	-7,32	-8,51	4,30	2,88	7,19	12,19		
2043	500	-2,699	-6,51	-7,70	17,04	1,59	8,10	12,15		
2053	500	-2,699	-7,02	-8,21	7,15	2,01	8,47	12,62		
2063	1500	-3,176	-7,90	-8,80	1,62	2,87	7,45	12,82		
2073	1000	-3,000	-8,70	-10,19	421,3	3,43	7,95	12,76		
2083	500	-2,699	-7,81	-9,80	1,35	2,84	9,22	12,09		
2093	1000	-3,000	-7,08	-8,27	6,51	2,69	7,76	12,76		

ные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот

Зависимость log 1/МПК_{*E.coli*} от скоринговых функций в двух моделях получилась практически одинаковая высокая, имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Отбор наиболее значимых уравнений осуществляли по критерию оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), наибольшее значение которого получилось для уравнения 4, соче-

тающего в себе скоринговые функции и физико-химический дескриптор- константу кислотности.

log1/МПК _{E.coli} рассч.
$$3 = -0,1115 + 0,9396 \times \text{Be}_{\text{гидр}(E.coli)} - 0,4662 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(E.coli)} + +0,0010 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(E.coli)} (\text{R=0},935, \text{F= 37},16, \text{S= 0},165, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,40) (3)$$

log1/МПК _{E.coli} рассч. $4 = -0,9690 + 0,5114 \times \text{Be}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,1771 \times \text{logP}_{\text{рассч.}} + +0,0013 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,1632 \times \text{pKa}_{\text{рассч.}} (\text{R=0},927, \text{F= 22},98, \text{S=0},181, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,52) (4)$

Уравнения 3 и 4, апробированы для теоретического расчёта МПК_{*E.coli*} на 5 примерах соединений **210**3 – **214**3 (рис. 114) (таблица 159).

Рисунок 114



X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**210**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**211**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**212**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2-фурил, R² = NH₂ (**213**₃); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH NHCOCH₂CH₂CH₃ (**214**₃)

Таблица 159 – Скоринговые функции по гидролаза (*E.coli*), физико-химические дескрипторы: Ве_{гидр (E.coli}), Ime _{гидр (E.coli}), Ki _{гидр (E.coli}), pKa_{рассч.} 5 соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (**2103** – **214**3)

N⁰	Скоринговые функции и физико-химические дескрипто-									
		ры								
	Be _{гидр (E.coli)}	Ime _{гидр (E.coli)}	Ki _{гидр (E.coli)}	рКа	logP					
				рассч.	рассч.					
1	2	3	4	5	6					
2103	-7,06	-8,55	2,04	7,30	2,86					
2113	-6,98	-8,17	7,66	6,35	2,65					
2123	-7,04	-8,25	15,94	6,99	2,58					
2133	-4,62	-5,34	138,43	7,24	3,01					
2143	-7,45	-9,13	84,08	8,73	2,71					

Оценку прогнозирования по полученным уравнениям 3 и 4 проводили по МПК $_{E.coli}$, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициенту корреляции прогнозируемых значений МПК *E.coli* с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)) и доверительного интервала (таблицы 160 и 161). Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК (10^{log 1/МПК}).

Таблица 160 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli)} (3), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(E.coli)} (3), log 1/МПК_{эксп.(E.coli)}, МПК_{рассч. (E.coli)} (3), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli)} (3) и МПК_{эксп. (E.coli)} 5 соединений 2 ряда: замещенные амиды и

гидразиды N-ароилантраниловых кислот (2103 – 2143)

N⁰	log	довери-	log	МПК _{рассч.}	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	(E.coli) (3),	тельный	(E.coli),
	рассч.	интервал log	эксп.	мкг/мл	интервал	мкг/мл
	(E.coli) (3)	1/МПК _{рассч.}	(E.coli)		МПК _{рассч. (E.coli)}	
		(E.coli) (3)			(3), мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
2103	-2,76	-2,41 ÷ -3,11	-2,69	572	255 ÷ 1279	500
2113	-2,85	-2,50 ÷ -3,20	-3,00	714	319 ÷ 1597	1000
2123	-2,86	-2,51 ÷ -3,21	-3,00	731	327 ÷ 1637	1000
2133	-1,82	-1,47 ÷ -2,17	-1,49	67	30 ÷ 149	31
2143	-3,24	-2,89 ÷ -3,59	-3,00	1741	778 ÷ 3896	1000
R _{прогн.} (прогноза)=	0,912			0,532		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,17			376,80		

Таблица 161 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli)} (4), доверительный интервал log1/МПК_{рассч.(E.coli)} (4), log 1/МПК_{эксп.(E.coli)}, МПК_{рассч. (E.coli)} (4), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli)}

(4) и МПК_{эксп. (E. coli)} 5 соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N-

ароилантраниловых кислот	(2103 - 2143)
--------------------------	---------------

N⁰	log	довери-	log	МПК _{рассч.}	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	(E.coli)(4),	тельный	(E.coli),
	рассч.	интервал log	эксп.	мкг/мл	интервал	мкг/мл
	(E.coli)	1/МПК _{рассч.}	(E.coli)		МПК _{рассч.}	
	(4)	(E.coli) (4)			(E.coli) (4),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
2103	-2,87	-2,49 ÷ -3,26	-2,69	755	312 ÷ 1827	500
2113	-3,02	-2,64 ÷ -3,41	-3,00	1053	435 ÷ 2545	1000
2123	-2,95	-2,57 ÷ -3,33	-3,00	893	368 ÷ 2156	1000
2133	-1,43	-1,05 ÷ -1,82	-1,49	27	$11 \div 65$	31
2143	-3,01	-2,63 ÷ -3,40	-3,00	1040	429 ÷ 2510	1000
R _{прогн.} (прогноза)=	0,982			0,900		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,09			127,20		

Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения МПК (МПК_{рассч.}). Анализ результатов про-

гнозирования МПК с использованием уравнений 3 и 4, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 4 (S_{прогн.}= 127,20), прогноз по уравнению 3 приводит увеличению величины ошибки до 376,80. Проверка по коэффициенту корреляции уравнения 4 показала высокий коэффициент корреляции для уравнения 4 (R_{прогн.}=0,900). Полученный результат проверки подтверждает значимость модели по уравнению 4.

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот

Для 20 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (таблица 162), проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6.

Таблица 162 – МПК_{эксп. (E.coli)}, log 1/МПК _{эксп. (E.coli)}, скоринговые функции по гидролаза (*E.coli*) и физико- химические дескрипторы 20 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N- ацилантраниловых кислот

N⁰	МПК _{эксп.}	log 1/МПК	Скор	инговые	е функции	и физи	ко-хими	ческие
	(E.coli) ,	эксп.			дескриі	тторы		
	мкг/мл	(E.coli)	Be	Ime	Кі _{гидр}	logP	рКа	рКв
			гидр	гидр	(E.coli)	рассч.	рассч.	рассч.
			(E.coli)	(E.coli)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2153	1000	-3,000	-5,08	-6,87	187,89	1,66	8,63	11,47
2163	1000	-3,000	-5,29	-6,79	131,61	1,11	7,90	11,98
2173	500	-2,699	-5,22	-6,12	148,25	1,89	7,74	12,23
2183	250	-2,398	-5,80	-6,70	55,92	2,00	7,91	12,09
2193	31	-1,491	-8,80	-9,89	696,67	3,29	8,45	11,24
2203	1000	-3,000	-5,82	-7,41	54,51	1,84	7,65	12,53
2213	15,6	-1,193	-7,96	-8,86	42,74	1,83	7,48	12,64
2223	31,5	-1,498	-7,64	-8,83	13,62	2,15	8,52	12,11
2233	1500	-3,176	-7,05	-8,54	6,84	2,27	7,43	13,31
2243	250	-2,398	-6,51	-8,60	16,99	1,79	6,94	13,96
2253	250	-2,398	-6,07	-6,67	35,47	1,85	7,12	12,81
2263	1500	-3,176	-6,97	-8,46	7,80	2,78	8,67	11,79

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2273	1500	-3,176	-7,61	-9,40	2,63	2,58	5,91	13,84
2283	3,9	-0,591	-9,43	-10,32	122,79	3,05	5,47	13,80
2293	250	-2,398	-5,54	-6,33	548,83	2,55	6,13	13,87
2303	1000	-3,000	-6,42	-7,62	670,95	3,40	6,65	13,15
2313	500	-2,699	-6,28	-7,37	57,72	3,94	7,75	13,29
2323	2	-0,301	-9,29	-10,48	839,81	3,08	5,84	13,87
2333	1000	-3,000	-7,45	-8,94	3,46	3,74	6,68	13,37
2343	62	-1,792	-8,02	-9,21	1,32	3,30	4,13	16,14

Всего было сгенерировано свыше 67 уравнений регрессии, из которых были отобраны 2 наиболее значимых трёхпараметровых уравнения зависимости log1/МПК_{*E.coli*} от скоринговых функций (5) и скоринговых функций и физикохимических дескрипторов (6).

Зависимость log 1/МПК_{*E.coli*} от скоринговых функций в двух моделях получилась практически одинаковая - высокая, имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Отбор наиболее значимых уравнений осуществляли по критерию оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), наибольшее значение получилось для уравнения 6, сочетающего в себе скоринговые функции и физико-химический дескриптор- константу липофильности.

$$\begin{split} \log 1/\text{MIK}_{E.coli \text{ paccy.}} &5 = -4,6340 - 1,2310 \times \text{Be}_{\text{гидр}(E.coli)} + 0,7690 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(E.coli)} + \\ &+ 0,0006 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(E.coli)} (\text{R}=0,841, \text{F}=12,98, \text{S}=0,518, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,52) (5) \\ &\log 1/\text{MIK}_{E.coli \text{ paccy.}} &6 = -4,4245 - 1,4779 \times \text{Be}_{\text{гидр}(E.coli)} + \\ &+ 0,8795 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(E.coli)} - 0,3574 \times \log \text{P}_{\text{paccy.}} \\ &(\text{R}=0,865, \text{F}=15,95, \text{S}=0,481, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,61) (6) \end{split}$$

Уравнения 5 и 6, апробированы для теоретического расчёта МПК _{E.coli} на 7 примерах соединений **235**3 – **241**3 (рис. 115) (таблица 163).

Оценку прогнозирования по полученным уравнениям 5 и 6 проводили по МПК $_{E.coli}$, с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициента корреляции прогнозируемых значений МПК E.Coli с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)) и доверительного интервала (таблицы 164 и 165).



X = Br, Y = H, R^1 = CH₂Cl, R^2 = NHCH₂CH₂OH (**235**₃); X = Br, Y = H, R^1 = CH₂Cl, R^2 = NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (**236**₃); X = Br, Y = H, R^1 = CH₃, R^2 = NHCH₂C₆H₅ (**237**₃); X = Br, Y = Br, R^1 = CH₂C₆H₅, R^2 = NHCH₂CH₂OH (**238**₃); X = I, Y = H, R^1 = адамантил, R^2 = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**239**₃); X = I, Y = H, R^1 = адамантил, R^2 = NHCH₂C₆H₅ (**240**₃); X = Br, Y = H, R^1 = адамантил, R^2 = N (C₂H₅)₂ (**241**₃)

Таблица 163 – Скоринговые функции по гидролаза (*E.coli*), физико-химические дескрипторы: Ве_{гидр (E.coli}), Ime _{гидр (E.coli}), Ki _{гидр (E.coli}), pKa_{рассч.} 7 соединений 3 ряда:

N⁰	Скоринговые функции и физико-химические деск-							
		рипторы	[
	Be _{гидр (E.coli)}	Ime _{гидр (E.coli)}	Ki _{гидр (E.coli)}	logP				
				рассч.				
1	2	3	4	5				
2353	-4,92	-5,71	245,75	1,41				
2363	-5,45	-6,24	101,94	2,14				
2373	-6,24	-8,23	26,89	2,27				
2383	-6,14	-8,23	31,60	1,97				
2393	-7,14	-8,93	295,48	3,65				
2403	-8,35	-9,84	754,97	3,74				
2413	-8,70	-9,69	252,28	3,03				

гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (2353 – 2413)

Таблица 164 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli}) (5), доверительный интервал log1/МПК_{рассч.(E.coli}) (5), log 1/МПК_{эксп.(E.coli}), МПК_{рассч. (E.coli}) (5), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli}) (5) и МПК_{эксп. (E.coli}) 7 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N- ацилантраниловых

N⁰	log	довери-	log	МПК _{рассч.}	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	(E.coli)(5),	тельный	(E.coli),
	рассч.	интервал log	эксп.	мкг/мл	интервал	мкг/мл
	(E.coli) (5)	1/МПК _{рассч.}	(E.coli)		МПК _{рассч.}	
		(E.coli) (5)			$_{(E.coli)}(5),$	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
2353	-2,82	-1,72 ÷ -3,92	-2,69	662	53 ÷ 8301	500

кислот (2353 – 2413)

1	2	3	4	5	6	7
2363	-2,66	-1,56 ÷ -3,76	-2,69	460	37 ÷ 5762	500
2373	-3,27	-2,17 ÷ -4,36	-3,17	1842	147 ÷ 23089	1500
2383	-3,39	-2,29 ÷ -4,48	-3,00	2430	194 ÷ 30457	1000
2393	-2,53	-1,44 ÷ -3,63	-2,69	342	27 ÷ 4292	500
2403	-1,47	-0,37 ÷ -2,57	-2,09	29	2 ÷ 369	125
2413	-1,22	-0,13 ÷ -2,32	-0,89	17	1 ÷ 210	7,8
R _{прогн.} (прогноза)=	0,834			0,750		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,64			563,56		

Таблица 165 – log 1/МПК_{рассч.(E.coli)} (6), доверительный интервал log1/МПК_{рассч.(E.coli)}

(6), log 1/МПК_{эксп.(E.coli)}, МПК_{рассч. (E.coli)} (6), доверительный интервал МПК_{рассч. (E.coli)}

(6) и МПК_{эксп. (E.coli)} 7 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-ацилантраниловых

N⁰	log	довери-	log	МПК _{рассч.}	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	(E.coli)(6),	тельный	(E.coli),
	рассч.	интервал log	эксп.	мкг/мл	интервал	мкг/мл
	(E.coli) (6)	1/МПК _{рассч.}	(E.coli)		МПК _{рассч.}	
		(E.coli) (6)			(E.coli)(6),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
2353	-2,679	-1,66 ÷ -3,70	-2,69	478	46 ÷ 4997	500
2363	-2,622	-1,60 ÷ -3,64	-2,69	419	$40 \div 4382$	500
2373	-3,253	-2,23 ÷ -4,27	-3,17	1792	171 ÷ 18736	1500
2383	-3,293	-2,27 ÷ -4,31	-3,00	1964	$188 \div 20544$	1000
2393	-3,030	-2,01 ÷ -4,05	-2,69	1073	$102 \div 11212$	500
2403	-2,074	-1,05 ÷ -3,09	-2,09	119	11 ÷ 1241	125
2413	-1,170	-0,15 ÷ -2,19	-0,89	14,8	1 ÷ 155	7,8
R _{прогн.} (прогноза)=	0,949			0,900		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,20			439,16		

кислот ([2353 –	2413)
----------	---------	-------

Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК (10^{log 1/МПК}).

Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения МПК (МПК_{рассч.}). Анализ результатов прогнозирования МПК с использованием уравнений 5 и 6, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза ($S_{прогн.}$). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 6 ($S_{прогн.}$ = 439,16), прогноз по уравнению 5 приводит увеличению величины ошибки до 563,56. Проверка по коэффициенту корреляции показала высокий коэффициент корреляции для уравнения 6 ($R_{прогн.}$ =0,900). Полученные значения $R_{прогн.}$ и $S_{прогн.}$ подтверждают значимость модели по уравнению 6. Результаты проверки составленных 3х моделей ПМА *E.coli* полученных с использованием скоринговых функций и физико-химических дескрипторов на независимой выборке, с использованием R_{прогн.} и S_{прогн.} приведены в таблице 166.

Таблица 166 – Результаты проверки составленных 3х моделей ПМА *E.coli* на независимой выборке

N⁰	Анализируемый ряд	Количе-	Модель с использова-		Модель с использованием		
		ство со-	нием ско	ринговых	скоринговых	скоринговых функций и	
		единений	фун	кций	физ-хим. део	скрипторов	
		в прове-	S _{прогн.}	R _{прогн.}	S _{прогн.}	R _{прогн.}	
		рочной	прогноза	(прогно-	прогноза	(прогноза)	
		выборке		за)			
1	2	3	4	5	6	7	
1	N-Замещенные антра-	6	77,67	0,800	26,70	0,850	
	ниловые кислоты						
2	Замещенные амиды и	5	376,80	0,532	127,20	0,900	
	гидразиды N- ароилан-						
	траниловых кислот						
3	Гидразиды и амиды N-	7	563,56	0,750	439,16	0,900	
	ацилантраниловых ки-						
	слот						

Величина ошибки прогноза лежит в интервале от 26,70 до 563,56. Минимальное значение S_{прогн.} получено для модели по ряду 1 (с использованием скоринговых функций и физико-химических дескрипторов) и равно 26,70. Коэффициент корреляции (R_{прогн.}) полученный при проверке моделей на независимых выборках лежит в интервале от 0,532 до 0,900.

По результатам проведенных исследований «структура – ПМА *E.coli*» по ферменту гидролаза, можно сделать вывод, что разработанные модели поиска, позволяют по структурной формуле рассчитать ПМА *E.coli*.

Исследование «структура- ПМА (S.aureus)»

Проведено исследование «структура- противомикробная активность» в отношении *S.aureus* по ферменту гидролаза *S.aureus* (гидр(*S.aureus*)).

Результаты молекулярного докинга в отношении гидролаза *S.aureus* (гидр(*S.aureus*)) описаны в главе **2.2.2**.

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/МПК) [40], который затем использовали при составлении уравнений и валидации полученных моделей. При изучении зависимости log (1/МПК) S.Aureus с использованием множественного регрессионного анализа были использовано 6 переменных: Ве_{гидр(S.aureus)}, Ime_{гидр(S.aureus)}, ki_{гидр(S.aureus)}, logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKв_{рассч.}, которые характеризуют взаимодействие с молекулярной мишенью – ферментом гидролаза (*S.aureus*).

1. N-Замещенные антраниловые кислоты

Для 20 соединений 1 ряда: N-замещенных антраниловых кислот (таблица 167), проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. Всего было сгенерировано свыше 67 уравнений регрессии, из которых были отобраны 2 наиболее значимых уравнения: трёхпараметровое уравнение зависимости log 1/МПК *s.aureus* от скоринговых функций (1) и четырёхпараметровое уравнение зависимости log 1/МПК *s.aureus* от скоринговых функций функций и физико-химических дескрипторов (2).

Таблица 167 – МПК_{эксп. (S.aureus)}, log 1/МПК _{эксп. (S.aureus)}, скоринговые функции по гидролаза (S.aureus) и физико-химические дескрипторы 20 соединений 1 ряда: Nзамещенных антраниловых кислот

N⁰	МПК	log	Скоринговые функции и физико-химические					
	эксп.	1/МПК	дескрипторы					
	(S.aureus),	эксп.	Ве _{гидр}	Ime _{гидр}	Кі _{гидр}	logP	рКа	рКв
	мкг/мл	(S.aureus)	(S.aureus)	(S.aureus)	(S.aureus)	рассч.	рассч.	рассч.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1643	62	-1,792	-5,07	-6,27	9,42	2,57	5,84	13,51
1653	2	-0,301	-3,68	-4,17	32,02	3,06	6,42	12,98
1663	250	-2,398	-4,37	-5,86	626,57	1,70	7,18	12,89
1673	500	-2,699	-6,00	-7,20	39,87	2,58	5,51	13,75
1683	250	-2,398	-4,90	-6,39	258,06	1,31	5,11	14,33

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1693	500	-2,699	-5,23	-7,02	54,28	0,25	6,91	12,43
1703	500	-2,699	-4,24	-5,73	776,41	1,07	6,76	12,68
1713	250	-2,398	-4,79	-6,58	306,31	1,04	6,25	13,14
1723	125	-2,097	-4,66	-6,15	385,09	1,66	7,33	12,81
1733	250	-2,398	-5,60	-6,79	79,01	2,63	5,52	13,60
1743	62	-1,792	-5,48	-6,67	96,33	2,60	6,59	12,99
1753	250	-2,398	-4,85	-6,34	278,82	1,31	5,18	14,28
1763	250	-2,398	-4,18	-5,38	858,76	3,15	5,65	13,63
1773	1500	-3,176	-4,55	-6,05	458,49	1,55	5,16	13,78
1783	1000	-3,000	-5,38	-7,17	619,69	1,13	6,16	13,06
1793	1500	-3,176	-6,36	-7,55	118,13	2,97	5,44	13,54
1803	1000	-3,000	-5,61	-7,40	415	1,04	6,18	13,19
1813	1000	-3,000	-6,67	-7,86	12,89	2,02	3,51	14,47
1823	1500	-3,176	-6,81	-8,00	10,22	1,99	3,26	14,63
1833	1500	-3,176	-6,99	-8,19	7,48	2,02	3,58	14,42

Зависимость log 1/МПК _{*S.aureus*} от скоринговых функций в обеих количественных моделях получилась практически одинаковая - высокая, имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и критерия оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Отбор наиболее значимых уравнений осуществляли по критерию оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), максимальное значение получились для уравнения 2, сочетающее в себе скоринговые функции и физикохимический дескриптор - константу кислотности.

$$\begin{split} &\log 1/\text{MIIK}_{S.aureus \text{ paccy.}} 1 = 2,5609 - 0,2356 \times \text{Be}_{\text{гидр}(S.aureus)} + \\ &+ 0,9004 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} - 0,0012 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(S.aureus)} \\ &(\text{R}=0,922, \text{ F}= 30,40, \text{ S}= 0,285, \text{ Q}^2_{\text{ LOO}} = 0,79) (1) \\ &\log 1/\text{MIIK}_{S.aureus \text{ paccy.}} 2 = 1,0332 - 0,5161 \times \text{Be}_{\text{гидр}(S.aureus)} + \\ &+ 1,0395 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} - 0,0012 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,1702 \times \text{pKa}_{\text{paccy.}} \\ &(\text{R}=0,944, \text{F}= 31,03, \text{ S}= 0,250, \text{ Q}^2_{\text{ LOO}} = 0,81) (2) \end{split}$$

Уравнения 1 и 2, апробированы для теоретического расчёта МПК *_{S.aureus}* на 6 примерах соединений **1843** – **1893** (рис. 116) (таблица 168).



X = Br, Y = H, R = 2-фурил (1843); X = I, Y = H, R = C₃H₇ (1853); X = I, Y = H, R = C₆H₅ (1863); X = I, Y = H, R = 4-ClC₆H₄ (1873); X = Br, Y = Br, R = CH₂Cl (1883); X = Br, Y = H, R = CH₂Cl (1893)

Таблица 168 – Скоринговые функции по гидролаза (S.Aureus), физикохимические дескрипторы: Ве_{гидр (S.aureus)}, Ime _{гидр (S.aureus)}, Ki _{гидр (S.aureus)}, pKa_{рассч.} 6 соединений 1 ряда: N-замещенных антраниловых кислот (**1843** – **1893**)

N⁰	Скоринговые функции и физико-химические									
		дескрипторы								
	Ве _{гидр}	Ime _{гидр}	Кі _{гидр}	рКа						
	(S.aureus)	(S.aureus)	(S.aureus)	рассч.						
1	2	3	4	5						
1843	-4,88	-6,07	266,33	5,58						
1853	-4,27	-5,78	317,39	6,53						
1863	-5,03	-6,23	34,51	6,64						
1873	-4,09	-5,38	110,94	5,68						
1883	-6,28	-7,36	310,29	5,51						
1893	-4,49	-5,69	507,22	5,90						

Таблица 169 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (1), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (1), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.aureus)} (1), доверительный интервал МПК_{рассч. (S.aureus)} (1) и МПК_{эксп. (S.aureus)} 6 соединений 1 ряда: N-замещенных антраниловых кислот (**1843** – **1893**)

N⁰	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	рассч.	тельный	(S.aureus),
	рассч.	интервал log	эксп.	(S.aureus)	интервал	мкг/мл
	(S.aureus) (1)	1/МПК _{рассч.}	(S.aureus)	(1),	МПК _{рассч.}	
		(S.aureus) (1)		мкг/мл	(S.aureus)(1),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
1843	-2,09	-1,49 ÷ -2,69	-2,09	126	31 ÷ 495	125
1853	-1,99	-1,39 ÷ -2,59	-2,09	98	24 ÷ 393	125

1	2	3	4	5	6	7
1863	-1,90	-1,30 ÷ -2,50	-1,79	80	20 ÷ 319	62
1873	-1,42	-0,82 ÷ -2,02	-1,19	27	7 ÷ 106	15,6
1883	-3,03	-2,43 ÷ -3,63	-3,00	1081	$267 \div 4307$	1000
1893	-2,15	-1,55 ÷ -2,75	-2,39	144	35 ÷ 568	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,934			0,750		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,15			156,24		

Таблица 170 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (2), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (2), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.aureus)} (2), доверительный интервал МПК_{рассч.(S.aureus)} (2) и МПК_{эксп. (S.Aureus)} 6 соединений 1 ряда: N-замещенных

N⁰	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	рассч.	тельный	(S.aureus),
	рассч.	интервал log	эксп.	(S.aureus)	интервал	мкг/мл
	(S.aureus) (2)	1/МПК _{рассч.}	(S.aureus)	(2),	МПК _{рассч.}	
		(S.aureus) (2)		мкг/мл	(S.aureus) (2),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
1843	-2,145	-1,51 ÷ -2,78	-2,09	140	33 ÷ 598	125
1853	-2,042	-1,41 ÷ -2,67	-2,09	110	26 ÷ 472	125
1863	-1,773	-1,14 ÷ -2,40	-1,79	59	$14 \div 254$	62
1873	-1,636	-1,00 ÷ -2,27	-1,19	43	10 ÷ 185	15,6
1883	-2,819	-2,19 ÷ -3,45	-3,00	660	$154 \div 2823$	1000
1893	-2,189	-1,56 ÷ -2,82	-2,39	155	36 ÷ 662	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,922			0,800		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,22			144,82		

антраниловых кислот (1843 – 1893)

Оценку прогнозирования МПК_{S.aureus} по полученным уравнениям 1 и 2, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициента корреляции прогнозируемых значений МПК S.aureus с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)) и доверительного интервала (таблицы 169 и 170). Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК (10^{log 1/МПК}). Все экспериментальные значения, входят в доверительный интервал МΠК рассчитанный прогнозируемого значения (МПК_{рассч.}). Оценку прогнозирования МПК_{S.aureus} по полученным уравнениям 1 и 2, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 2 (S_{прогн.} = 144,82), прогноз по уравнению 1 приводит увеличению величины ошибки до 156,24. Проверка по коэффициенту корреляции результатов прогноза по уравнению 2 показала высокий коэффициент корреляции (R_{прогн.}=0,800). Полученный результат проверки подтверждает значимость модели по уравнению 2.

2. Замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот

Для 20 соединений 2 ряда: замещенных амидов и гидразидов N- ароилантраниловых кислот (таблица 171), проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6.

Таблица 171 – МПК_{эксп. (S.aureus)}, log 1/МПК _{эксп. (S.aureus)}, скоринговые функции по гидролаза (*S.aureus*) и физико-химические дескрипторы 20 соединений 2 ряда: за-

N⁰	МПК _{эксп.}	log	Скоринговые функции и физико-химические дескрипторы					
	(S.aureus),	1/МПК	Ве _{гидр}	Ime _{гидр}	Кі _{гидр}	logP	рКа	рКв _{рассч.}
	мкг/мл	эксп.	(S.aureus)	(S.aureus)	(S.aureus)	рассч.	рассч.	
		(S.aureus)						
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1903	1000	-3,000	-6,94	-7,53	8,22	2,32	7,28	11,77
1913	15,6	-1,193	-4,18	-6,37	266,69	2,63	6,18	12,95
1923	1500	-3,176	-7,28	-8,48	14,30	1,56	7,82	12,20
1933	1000	-3,000	-6,23	-7,12	27,27	2,46	7,45	12,06
1943	500	-2,699	-5,56	-7,05	83,80	2,61	6,98	13,34
1953	1000	-3,000	-6,52	-7,72	16,57	2,65	6,59	13,54
1963	1000	-3,000	-6,31	-7,80	23,77	3,92	8,28	13,28
1973	1000	-3,000	-6,22	-8,01	27,55	2,61	7,13	13,06
1983	1000	-3,000	-6,20	-7,09	28,67	2,44	6,53	12,74
1993	1000	-3,000	-6,55	-7,74	15,82	2,68	7,03	13,25
2003	1000	-3,000	-6,15	-7,94	101,18	1,80	8,51	12,75
2013	1000	-3,000	-6,31	-7,80	23,62	3,22	8,20	12,92
2023	500	-2,699	-6,73	-7,63	11,63	2,44	6,77	12,57
2033	1500	-3,176	-7,01	-8,21	7,21	2,88	7,19	12,19
2043	500	-2,699	-6,37	-7,56	21,37	1,59	8,10	12,15
2053	500	-2,699	-6,17	-7,36	30,10	2,01	8,47	12,62
2063	1000	-3,000	-6,71	-7,60	12,15	2,87	7,45	12,82
2073	125	-2,090	-5,69	-7,18	67,94	3,43	7,95	12,76
2083	250	-2,397	-5,39	-7,18	111,72	2,84	9,22	12,09
2093	1000	-3,000	-6,47	-7,67	17,97	2,69	7,76	12,76

мещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот

Всего было сгенерировано свыше 73 уравнений регрессии, из которых были отобраны 2 наиболее значимых уравнения: трёхпараметровое уравнение зависимости log 1/МПК_{S.aureus} от скоринговых функций (3) и четырёхпараметровое урав-

нение зависимости log 1/МПК_{*S.aureus*} от скоринговых функций и физикохимических дескрипторов (4).

Зависимость log 1/МПК_{*S.aureus*} от скоринговых функций в двух моделях имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Отбор наиболее значимых уравнений осуществляли по критерию оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), наибольшие значения получились для уравнения 4, сочетающего в себе скоринговые функции и физикохимические дескрипторы - константа липофильности.

$$\begin{split} \log 1/\text{MIK}_{S.aureus \text{ paccy.}} &3 = -0,3698 + 0,0802 \times \text{Be}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,2805 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} + \\ &+ 0,0043 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(S.aureus)} (\text{R}=0,905, \text{F}= 14,38, \text{S}= 0,252, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,50) (3) \\ &\log 1/\text{MIK}_{S.aureus \text{ paccy.}} &4 = -0,7435 + 0,0198 \times \text{Be}_{\text{гидр}(S.aureus)} + \\ &+ 0,3002 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,0048 \times \text{Ki}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,04753 \times \log \text{P}_{\text{рассу.}} \\ &\qquad (\text{R}=0,907, \text{F}= 17,46, \text{S}= 0,217, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,68) (4) \end{split}$$

Уравнения 3 и 4, апробированы для теоретического расчёта МПК_{*S.aureus*} на 5 примерах соединений **210**3 – **214**3 (рис. 117) (таблица 172).

Рисунок 117



X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**210**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CO 4–ClC₆H₄, R² = NH C₆H₅ (**211**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2–COOHC₆H₄, R² = NH₂ (**212**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CO 2-фурил, R² = NH₂ (**213**₃); X = I, Y = H, R¹ = CO C₆H₅, R² = NH NH CO CH₂CH₂CH₃ (**214**₃)

Оценку прогнозирования МПК_{*S.aureus*} по полученным уравнениям 3 и 4, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициента корреляции прогнозируемых значений МПК *S.aureus* с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)) и доверительного интервала (таблицы 173 и 174). Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК (10^{log 1/МПК}). Все экспериментальные значения, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения МПК (МПК_{рассч.}).

Таблица 172 – Скоринговые функции по гидролаза (*S.aureus*), физико-химические дескрипторы: Ве_{гидр (S.aureus}), Ime _{гидр (S.aureus}), Ki _{гидр (S.aureus}), pKa_{рассч.} 5 соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (**2103** – **214**3)

N⁰	Скоринговые	е функции и физи	ко-химические д	ескрип	торы
	Be _{гидр (S.aureus)}	Ime _{гидр (S.aureus)}	Ki _{гидр (S.aureus)}	pKa	logP
				рассч.	рассч.
1	2	3	4	5	6
2103	-5,71	-7,26	48,22	7,30	2,86
2113	-6,87	-8,06	9,26	6,35	2,65
2123	-6,16	-7,66	30,33	6,99	2,58
2133	-4,56	-5,46	243,30	7,24	3,01
2143	-5,15	-6,44	96,62	8,73	2,71

Таблица 173 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (3), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (3), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.aureus)} (3), доверительный интервал МПК_{рассч. (S.aureus)} (3) и МПК_{эксп. (S.aureus)} 5 соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (**2103** – **2143**)

No	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	рассч.	тельный	(S.aureus),
	рассч.	интервал log	эксп.	(S.aureus)	интервал	мкг/мл
	(S.aureus)	1/МПК _{рассч.}	(S.aureus)	(3),	МПК _{рассч.}	
	(3)	(S.aureus) (3)		мкг/мл	(S.aureus) (3),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
2103	-2,66	-2,12 ÷ -3,19	-2,69	454	133 ÷ 1553	500
2113	-3,14	-2,61 ÷ -3,68	-3,00	1386	$405 \div 4742$	1000
2123	-2,88	-2,35 ÷ -3,42	-3,00	762	$223 \div 2608$	1000
2133	-1,22	-0,69 ÷ -1,76	-1,19	17	5 ÷ 57	15,6
2143	-2,17	-1,64 ÷ -2,71	-2,39	149	44 ÷ 511	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,967			0,820		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,45			208,77		

Таблица 174 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (4), доверительный интервал log1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (4), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.aureus)} (4), доверительный интервал МПК_{рассч. (S.aureus)} (4) и МПК_{эксп. (S.aureus)} 5 соединений 2 ряда: замещенные

Nº	log	довери-	log	MIIK	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	рассч.	тельный	(S.aureus),
	рассч.	интервал log	эксп.	(S.aureus)	интервал	мкг/мл
	(S.aureus)	1/МПКрассч.	(S.aureus)	(4),	МПК _{рассч.}	
	(4)	(S.aureus) (4)		мкг/мл	(S.aureus) (4),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
2103	-2,66	-2,20 ÷ -3,12	-2,69	466	158 ÷ 1326	500
2113	-3,12	-2,66 ÷ -3,58	-3,00	1348	454 ÷ 3824	1000
2123	-2,89	-2,43 ÷ -3,35	-3,00	789	268 ÷ 2252	1000
2133	-1,15	-0,69 ÷ -1,61	-1,19	14	5 ÷ 41	15,6
2143	-2,18	-1,72 ÷ -2,64	-2,39	153	52 ÷ 439	250
R _{прогн.} (прогноза)=	0,975			0,850		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,12			187,72		

амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот (2103 – 2143)

Анализ результатов прогнозирования МПК с использованием уравнений 3 и 4, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 4 (S_{прогн.}= 187,72), прогноз по уравнению 3 приводит к увеличению величины ошибки до 208,77. Проверка по коэффициенту корреляции результатов прогноза уравнения 4, показала высокий коэффициент корреляции (R_{прогн.}=0,850). Полученный результат проверки подтверждает значимость модели по уравнению 4.

3. Гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот

Для 20 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (таблица 175), проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6.

Всего было сгенерировано свыше 67 уравнений регрессии, из которых были отобраны 2 наиболее значимых уравнения: двухпараметровое уравнение зависимости log 1/МПК_{*S.aureus*} от скоринговых функций (5) и четырёхпараметровое урав-

нение зависимости log 1/МПК_{*S.aureus*} от скоринговых функций и физикохимических дескрипторов (6).

Таблица 175 – МПК_{эксп. (S.aureus)}, log 1/МПК _{эксп. (S.aureus)}, скоринговые функции по гидролаза (*S.aureus*) и физико-химические дескрипторы 20 соединений 3 ряда:

N⁰	МПК _{эксп}	log	Скоринговые функции и физико-химические					
	. (S.aureus),	1/МПК	дескрипторы					
	мкг/мл	эксп.	Ве _{гидр}	Ime _{гидр}	Кі _{гидр}	logP	рКа	рКв
		(S.aureus)	(S.aureus)	(S.aureus)	(S.aureus)	рассч.	рассч.	рассч.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2153	1000	-3,000	-4,65	-6,44	389,03	1,66	8,63	11,47
2163	500	-2,699	-4,47	-5,96	533,26	1,11	7,90	11,98
2173	1000	-3,000	-5,45	-6,35	100,96	1,89	7,74	12,23
2183	125	-2,097	-5,84	-6,73	52,38	2,00	7,91	12,09
2193	15,6	-1,193	-7,55	-8,64	15,90	3,29	8,45	11,24
2203	1000	-3,000	-5,67	-6,27	69,25	1,84	7,65	12,53
2213	15,6	-1,193	-7,07	-8,97	35,49	1,83	7,48	12,64
2223	125	-2,097	-5,25	-6,44	142,98	2,15	8,52	12,11
2233	1500	-3,176	-4,88	-6,37	264,46	2,27	7,43	13,31
2243	250	-2,398	-6,08	-8,17	34,66	1,79	6,94	13,96
2253	250	-2,398	-5,67	-6,27	69,58	1,85	7,12	12,81
2263	1500	-3,176	-5,75	-7,25	60,54	2,78	8,67	11,79
2273	1000	-3,000	-6,62	-8,41	14,10	2,58	5,91	13,84
2283	3,9	-0,591	-8,96	-9,86	7,88	3,05	5,47	13,80
2293	125	-2,097	-7,08	-8,87	6,44	2,55	6,13	13,87
2303	1000	-3,000	-6,52	-7,71	16,73	3,40	6,65	13,15
2313	500	-2,699	-6,16	-7,65	30,68	3,94	7,75	13,29
2323	3,9	-0,591	-9,10	-9,89	1,92	3,08	5,84	13,87
2333	500	-2,699	-5,63	-6,12	1,85	3,74	6,68	13,37
2343	62	-1,792	-7,74	-8,93	2,13	3,30	4,13	16,14

гидразиды и амиды N- ацилантраниловых кислот

Зависимость log 1/МПК_{*S.aureus*} от скоринговых функций в двух полученных моделях имеет наибольшие значения коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и минимальное значение среднеквадратичной ошибки (S). Отбор наиболее значимых уравнений осуществляли по критерию оценки методом перекрестного контроля исключением по одному (Q^2_{LOO}), наибольшее значение получилось в уравнении 6, содержит скоринговые функции и физикохимические дескрипторы – константы липофильности и кислотности.

287

 $\log 1/\text{MIK}_{S.aureus \text{ paccy.5}} = -6,4813 - 0,8453 \times \text{Be}_{\text{гидр}(S.aureus)} + 0,1758 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)}$ $(\text{R}=0,863, \text{F}=15,65, \text{S}=0,457, \text{Q}^2_{\text{LOO}} = 0,52) (5)$

log 1/MIIK _{S.aureus pacc4.} $6 = -7,2844 - 0,9307 \times Be_{rudp(S.aureus)} +$

+

$$0,1854 \times \text{Ime}_{\text{гидр}(S.aureus)} - 0,3332 \times \log P_{\text{paccy.}} + 0,1897 \times pKa_{\text{paccy.}}$$

$$(R=0,894, F=14,93, S=0,419, Q^{2}_{LOO}=0,65)$$
 (6)

Уравнения 5 и 6, апробированы для теоретического расчёта МПК_{*S.aureus*} на 7 примерах соединений **235**3 – **241**3 (рис. 118) (таблица 176).

Рисунок 118



X = Br, Y = H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂OH (**235**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CH₂Cl, R² = NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (**236**₃); X = Br, Y = H, R¹ = CH₃, R² = NHCH₂C₆H₅ (**237**₃); X = Br, Y = Br, R¹ = CH₂C₆H₅, R² = NHCH₂CH₂OH (**238**₃); X = I, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHC₆H₁₁ (циклогексил) (**239**₃); X = I, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**₃); X = Br, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**₃); X = Br, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**₃); X = Br, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**₃); X = Br, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**₃); X = Br, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**₃); X = Br, Y = H, R¹ = адамантил, R² = NHCH₂C₆H₅ (**240**₃); X = Br, Y = H, R¹ = адамантил, R² = N(C₂H₅)₂ (**241**₃)

Таблица 176 – Скоринговые функции по гидролаза (*S.aureus*), физико-химические дескрипторы: Ве_{гидр (S.aureus}), Ime _{гидр (S.aureus}), Ki _{гидр (S.aureus}), logP_{рассч.}, pKa_{рассч.} 7 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (**235**3 – **241**3)

N⁰	Скоринговые функции и физико-химические деск-							
	рипторы							
	Ве _{гидр}	Ime _{гидр}	Кі _{гидр}	logP	рКа			
	(S.aureus)	(S.aureus)	(S.aureus)	рассч.	рассч.			
1	2	3	4	5	6			
2353	-6,04	-7,83	37,43	1,41	7,77			
2363	-4,98	-6,77	224,6	2,14	8,77			
2373	-5,09	-7,28	34,31	2,27	7,60			
2383	-4,72	-5,81	1,87	1,97	8,06			
2393	-6,66	-7,85	2,43	3,65	7,16			
2403	-7,18	-8,36	9,20	3,74	6,74			
2413	-9,32	-10,31	3,08	3,03	5,42			

Таблица 177 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (5), доверительный интервал log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (5), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.Aureus)} (5), доверительный интервал МПК_{рассч. (S.aureus)} (5) и МПК_{эксп. (S.aureus)} 7 соединений 3 ряда: гидразиды и

N₂	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	рассч.	тельный	(S.aureus),
	рассч.	интервал log	эксп.	(S.aureus)	интервал	мкг/мл
	(S.aureus) (5)	1/МПК _{рассч.}	(S.aureus)	(5),	МПК _{рассч.}	
		(S.aureus) (5)		мкг/мл	(S.aureus)(5),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
2353	-2,75	-1,65 ÷ -3,85	-2,09	565	$45 \div 7085$	125
2363	-3,46	-2,36 ÷ -4,56	-3,00	2896	231 ÷ 36306	1000
2373	-3,46	-2,36 ÷ -4,56	-3,17	2874	$229 \div 36029$	1500
2383	-3,51	-2,41 ÷ -4,61	-3,00	3257	$260 \div 40831$	1000
2393	-2,23	-1,13 ÷ -3,33	-2,69	170	$14 \div 2137$	500
2403	-1,88	-0,78 ÷ -2,98	-2,09	76	6 ÷ 955	125
2413	-0,42	-0,68 ÷ -1,51	-0,59	3	0 ÷ 33	3,9
R _{прогн.} (прогноза)=	0,870			0,800		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,69			1247,09		

амиды N-ацилантраниловых кислот (2353 – 2413)

Таблица 178 – log 1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (6), доверительный интервал

log1/МПК_{рассч.(S.aureus)} (6), log 1/МПК_{эксп.(S.aureus)}, МПК_{рассч. (S.aureus)} (6), доверительный интервал МПК_{рассч. (S.aureus)} (6) и МПК_{эксп. (S.aureus)} 7 соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот (**235**3 – **241**3)

N⁰	log	довери-	log	МПК	довери-	МПК _{эксп.}
	1/МПК	тельный	1/МПК	рассч.	тельный	(S.aureus),
	рассч.	интервал log	эксп.	(S.aureus)	интервал	мкг/мл
	(S.aureus) (6)	1/МПК _{рассч.}	(S.aureus)	(6),	МПК _{рассч.}	
		(S.aureus) (6)		мкг/мл	(S.aureus) (6),	
					мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7
2353	-2,10	-1,22 ÷ -3,00	-2,09	129	$16 \div 1005$	125
2363	-2,95	-2,06 ÷ -3,85	-3,00	898	115 ÷ 7016	1000
2373	-3,21	-2,32 ÷ -4,11	-3,17	1633	208 ÷ 12737	1500
2383	-3,09	-2,20 ÷ -3,99	-3,00	1249	$160 \div 9752$	1000
2393	-2,39	-1,51 ÷ -3,29	-2,69	251	32 ÷ 1959	500
2403	-2,11	-1,22 ÷ -3,01	-2,09	131	177 ÷ 1026	125
2413	-0,50	-0,39 ÷ -1,40	-0,59	3	0 ÷ 25	3,9
R _{прогн.} (прогноза)=	0,981			0,947		
S _{прогн.} (прогноза)=	0,13			147,43		

Оценку прогнозирования МПК *s.aureus* по полученным уравнениям 5 и 6, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}), коэффициента корреляции прогнозируемых значений МПК *S.aureus* с эксперименталь-
ными ($R_{прогн.}$ (прогноза)) и доверительного интервала (таблицы 177 и 178). Для оценки прогнозирования МПК с использованием полученных уравнений, log 1/МПК переводили в МПК ($10^{\log 1/MПK}$). Все экспериментальные значения, кроме соединения 240 при прогнозе по уравнению 6, входят в рассчитанный доверительный интервал прогнозируемого значения МПК (МПК_{рассч.}). Анализ результатов прогнозирования МПК с использованием уравнений 5 и 6, проводили с использованием среднеквадратичной ошибки прогноза (S). Минимальная ошибка прогноза получена при проверке уравнения 6 ($S_{прогн.} = 147,43$), прогноз по уравнению 5 приводит увеличению величины ошибки до 1247,09. Проверка по коэффициенту корреляции показала высокий коэффициент корреляции для уравнения 6 ($R_{прогн.} = 0,947$). Полученные значения $R_{прогн.}$ и $S_{прогн.}$ подтверждают значимость модели по уравнению 6.

В таблице 179 приведены результаты проверки составленных 3х моделей полученных с использованием скоринговых функций и физико-химических дескрипторов на независимой выборке, с использованием среднеквадратичной ошибки (S) и коэффициента кореляции прогнозируемых значений МПК *S.aureus* с экспериментальными (R_{прогн.} (прогноза)).

Величина ошибки прогноза для модели с использованием скоринговых функций лежит в интервале от 156,24 до 1247,09, в модели с использованием скоринговых функций и физико-химических дескрипторов $S_{прогн.}$ уменьшается и составляет от 144,82 до 187,72. Минимальное значение $S_{прогн.}$ получено для модели по ряду 1 для модели с использованием скоринговых функций и физикохимических дескрипторов ($S_{прогн.}$ = 144,82). Наибольшие значения коэффициента корреляции ($R_{прогн.}$) получены при проверке моделей с использованием скоринговых функций и физико-химических дескрипторов на независимых выборках, лежит в интервале от 0,800 до 0,947.

N⁰	Анализируемый ряд	Количество Модель с использова-			Модель с использова-		
		соедине-	нием ско	ринговых	нием скоринговых		
		ний в про-	фун	кций	функций и физ-хим.		
		верочной			дескрипторов		
		выборке	S _{прогн.}	R _{прогн.}	S _{прогн.}	R _{прогн.}	
			прогноза	(прогноза)	прогноза	(прогноза)	
1	2	3	4	5	6	7	
1	N-Замещенные антра-	6	156,24	0,750	144,82	0,800	
	ниловые кислоты						
2	Замещенные амиды и	5	208,77	0,820	187,72	0,850	
	гидразиды N- ароилан-						
	траниловых кислот						
3	Гидразиды и амиды N-	7	1247,09	0,800	147,43	0,947	
	ацилантраниловых ки-						
	слот						

Таблица 179 – Результаты проверки составленных 3х моделей на независимой

выборке

По результатам проведенных исследований «структура – ПМА *S.aureus*» по ферменту гидролаза можно сделать вывод, что разработанные модели поиска, позволяют по структурной формуле рассчитать ПМА *S.aureus*.

4.3. Компьютерные программы для моделирования полученных зависимостей «структура-активность»: AK_QSAR (противовоспалительная активность), AK_QSAR (анальгетическая активность) и AK_QSAR (противомикробная активность)

Результаты проведенных исследований «структура-активность» по прогнозированию ПВА, АА и ПМА, послужили основой для создания компьютерных программ:

- AK_QSAR (противовоспалительная активность) свидетельство о регистрации электронного ресурса №24147 [25] (приложение 2).
- AK_QSAR (анальгетическая активность) свидетельство о регистрации электронного ресурса №24144 [22] (приложение 2).
- AK_QSAR (противомикробная активность) свидетельство о регистрации электронного ресурса №24148 [26] (приложение 2).

При составлении расчётных алгоритмов программ «структура-БА» использованы модели, которые показали высокую эффективность по результатам проведенной валидации: качественные, основанные на интервалах скоринговых функций и количественные, полученные на основе скоринговых функций и физикохимических дескрипторов.

Разработанные версии программ можно использовать для ряда производных антраниловой кислоты, хиназолин-4-она, бензоксазин-4-она, тетрагидрохиназолин-4-она, салициловой и никотиновой кислот. AK_QSAR (противовоспалительная активность), AK_QSAR (анальгетическая активность) и AK_QSAR (противомикробная активность) могут применяться для выполнения научно- исследовательской работы. Программы реализованы в Windows 7 с использованием Microsoft Excel 2007 и VBA (Visual Basic for Applications (Visual Basic для приложений)).

Результаты работы компьютерных программ позволяют использовать рассчитанные значения ПВА, АА, ПМА для проведения виртуального скрининга.

4.4. Выводы по главе 4

1. Получены модели «структура-активность» для прогнозирования противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностей.

2. В количественных исследованиях «структура-активность» при конструировании моделей, использованы физико-химические дескрипторы и скоринговые функции по ферментам ЦОГ 1 и 2, MurB (*E.coli*) и гидролаза *E.coli* (*S.aureus*).

3. Наилучшее качество прогнозирования ПВА, АА и ПМА получено с использованием моделей, основанных на скоринговых функциях и сочетании скоринговых функций с физико-химическими дескрипторами. Результат прогноза биологической активности подтверждается значениями коэффициента корреляции (R) и средней квадратичной ошибки (S), полученными при валидации моделей на независимых выборках.

4. Результаты исследований «структура-активность» использованы при разработке компьютерных программ AK_QSAR (ПВА), AK_QSAR (AA) и AK_QSAR (ПМА) для проведения виртуального скрининга и целенаправленного синтеза на его основе, в ряду производных антраниловой кислоты.

Глава 5. ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА

При проведении поиска БАВ производных антраниловой кислоты, на этапе создания замысла, мы сконцентрировали своё внимание ни трёх видах биологической активности: противовоспалительной, анальгетической и противомикробной.

С целью молекулярного конструирования соединений с выраженной биологической активностью и дальнейшего проведения виртуального скрининга, были использованы три модели биологической активности: ПВА, АА и ПМА, основанные на закономерностях «структура-активность» [43].

Анализ, с использованием метода виртуального скрининга, проводили соединений ряда замещенных амидов и гидразидов N-ароил моно(ди)галоген(*H*)антраниловой кислоты, ранее в этих рядах производных были обнаружены соединения с выраженной ПВА, АА и ПМА. Заместители, вводимые в структуру, должны направленно изменять структурные особенности анализируемых БАВ и оказывать влияние на уровень прогнозируемой биологической активности.

Для проведения поиска была сформирована выборка, состоящая из трёх рядов производных антраниловой кислоты (345 соединений):

1 ряд. Замещенные амиды и гидразиды N-бензоил моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот (таблица 180) (115 соединений);

2 ряд. Замещенные амиды и гидразиды N-(4-метилбензоил) моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот (таблица 181) (115 соединений);

3 ряд. Замещенные амиды и гидразиды N-(2-фураноил) моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот (таблица 182) (115 соединений).

антраниловых кислот для проведения виртуального скрининга





 $\begin{array}{c} 1\kappa-9\kappa,\, 24\kappa-32\kappa,\, 47\kappa-55\kappa,\, 70\kappa-78\kappa,\\ 93\kappa-101\kappa \end{array}$

10к – 23к, 33к – 46к, 56к – 69к, 79к – 92к, 102к – 115к

N⁰	X	Y	R
1	2	3	4
1к	Η	Н	NH ₂
2к	Η	Η	NHCH ₃
3к	Η	Η	NHCH ₂ CH ₂ OH
4к	Η	Η	NHCH ₂ C ₆ H ₅
5к	Η	Η	NHC ₆ H ₁₁
6к	Η	Η	NH C ₆ H ₅
7к	Η	Η	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
8к	Η	Η	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
9к	Η	Η	NHNH ₂
10к	Η	Η	CH ₂ CH ₂ CH ₃
11к	Η	Η	CH ₂ C ₆ H ₅
12к	Η	Η	C ₆ H ₅
13к	Η	Н	$4-CH_3C_6H_4$
14к	Η	Η	2-фурил
15к	H	H	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
16к	H	H	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5 -BrC ₆ H ₃
17к	H	H	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
18к	H	H	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
19к	H	H	2-NHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
20к	Η	H	2-NHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
21к	Η	H	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
22к	H	H	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
23к	H	Η	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
24к	Cl	Cl	NH ₂
25к	Cl	Cl	NHCH ₃
26к	Cl	Cl	NHCH ₂ CH ₂ OH
27к	Cl	Cl	NHCH ₂ C ₆ H ₅
28к	Cl	Cl	NHC ₆ H ₁₁
29к	Cl	Cl	NH C ₆ H ₅
30к	Cl	Cl	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
31к	C1	C1	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂

1	2	3	4	
32к	Cl	Cl	NHNH ₂	
33к	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	
34к	Cl	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	
35к	Cl	Cl	C ₆ H ₅	
36к	Cl	Cl	4-CH ₃ C ₆ H ₄	
37к	Cl	Cl	2-фурил	
38к	Cl	Cl	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃	
39к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5-BrC ₆ H ₃	
40к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
41к	Cl	Cl	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
42к	Cl	Cl	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
43к	Cl	Cl	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂	
44к	Cl	Cl	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃	
<u>45</u> к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
46к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
47к	Br	Η	NH ₂	
48к	Br	Η	NHCH ₃	
49к	Br	Η	NHCH ₂ CH ₂ OH	
50к	Br	Η	$NHCH_2C_6H_5$	
51к	Br	Η	NHC ₆ H ₁₁	
52к	Br	Η	$\rm NH \ C_6 H_5$	
53к	Br	Η	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	
54к	Br	Η	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
55к	Br	Η	NHNH ₂	
56к	Br	Η	$CH_2CH_2CH_3$	
57к	Br	Η	$CH_2C_6H_5$	
58к	Br	Η	C_6H_5	
59к	Br	Η	$4-CH_3C_6H_4$	
60к	Br	Η	2-фурил	
61к	Br	Η	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃	
62к	Br	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5 -BrC ₆ H ₃	
63к	Br	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
64к	Br	Η	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
65к	Br	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
66к	Br	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂	
67к	Br	H	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃	
68к	Br	Н	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂	
69к	Br	Н	2-NHCO CH ₂ Cl, $3,5$ -Br ₂ C ₆ H ₂	
70к	Br	Br	NH ₂	
71к	Br	Br	NHCH ₃	
72к	Br	Br	NHCH ₂ CH ₂ OH	
73к	Br	Br	NHCH ₂ C ₆ H ₅	

1	2	3	4
74к	Br	Br	NHC ₆ H ₁₁
75к	Br	Br	$\rm NH C_6 H_5$
76к	Br	Br	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
77к	Br	Br	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃
78к	Br	Br	NHNH ₂
79к	Br	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₃
80к	Br	Br	$CH_2C_6H_5$
81к	Br	Br	C_6H_5
82к	Br	Br	$4-CH_3C_6H_4$
83к	Br	Br	2-фурил
84к	Br	Br	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
85к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5-BrC ₆ H ₃
86к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
87к	Br	Br	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
88к	Br	Br	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
89к	Br	Br	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
90к	Br	Br	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
91к	Br	Br	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
92к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
93к	Ι	Η	NH ₂
94к	Ι	Η	NHCH ₃
95к	Ι	Η	NHCH ₂ CH ₂ OH
96к	Ι	Н	NHCH ₂ C ₆ H ₅
97к	Ι	Н	NHC ₆ H ₁₁
98к	Ι	Н	NH C ₆ H ₅
99к	Ι	Н	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
100к	Ι	Н	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
101к	Ι	Η	NHNH ₂
102к	Ι	Η	CH ₂ CH ₂ CH ₃
103к	Ι	Η	$CH_2C_6H_5$
104к	Ι	Η	C ₆ H ₅
105к	Ι	Η	$4-CH_3C_6H_4$
106к	Ι	Н	2-фурил
107к	Ι	Η	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
108к	Ι	Η	$2\text{-NHCO CH}_2C_6H_5, 5\text{-BrC}_6H_3$
109к	Ι	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
110к	Ι	Н	$2-NHCOC_6H_5, 3, 5-Br_2C_6H_2$
111к	Ι	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
112к	Ι	Н	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
113к	Ι	Η	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
114к	Ι	Н	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
115к	Ι	Η	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂

Таблица 181 – Замещенные амиды и гидразиды N-(4-метилбензоил) моно(ди) га-

логен(*H*) антраниловых кислот для проведения виртуального скрининга





116к – 124к, 139к – 147к, 162к – 170к, 185к – 193к, 208к – 216к

 $\begin{array}{c} 125\kappa-138\kappa,\,148\kappa-161\kappa,\,171\kappa-184\kappa,\\ 194\kappa-207\kappa,\,217\kappa-230\kappa \end{array}$

N⁰	X	Y	R
1	2	3	4
116к	Η	H	NH ₂
117к	Η	H	NHCH ₃
118к	Η	H	NHCH ₂ CH ₂ OH
119к	Η	H	NHCH ₂ C ₆ H ₅
120к	Η	H	NHC ₆ H ₁₁
121к	Η	H	$\rm NH \ C_6 H_5$
122к	Η	H	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
123к	Η	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
124к	Η	H	NHNH ₂
125к	Η	Η	CH ₂ CH ₂ CH ₃
126к	Η	H	$CH_2C_6H_5$
127к	Η	H	C_6H_5
128к	Η	Η	$4-CH_3C_6H_4$
129к	Η	H	2-фурил
130к	Η	Η	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
131к	Η	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5-BrC ₆ H ₃
132к	Η	H	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
133к	Η	H	2-NHCO C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
134к	Η	H	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
135к	Η	H	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
136к	Η	H	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
137к	Η	H	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
138к	Η	H	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
139к	Cl	Cl	NH ₂
140к	Cl	Cl	NHCH ₃
141к	Cl	Cl	NHCH ₂ CH ₂ OH
142к	Cl	Cl	NHCH ₂ C ₆ H ₅
143к	Cl	Cl	NHC ₆ H ₁₁
144к	Cl	Cl	NH C ₆ H ₅
145к	Cl	Cl	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
146к	Cl	Cl	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

1	2	3	4		
147к	Cl	Cl	NHNH ₂		
148к	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃		
149к	Cl	Cl	$CH_2C_6H_5$		
150к	Cl	Cl	C ₆ H ₅		
151к	Cl	Cl	$4-CH_3C_6H_4$		
152к	Cl	Cl	2-фурил		
153к	Cl	Cl	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃		
154к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5-BrC ₆ H ₃		
155к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
156к	Cl	Cl	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
157к	Cl	Cl	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
158к	Cl	Cl	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂		
159к	Cl	Cl	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃		
160к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
161к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
162к	Br	Η	NH ₂		
163к	Br	Η	NHCH ₃		
164к	Br	Η	NHCH ₂ CH ₂ OH		
165к	Br	Η	NHCH ₂ C ₆ H ₅		
166к	166к Br H		$\mathrm{NHC}_{6}\mathrm{H}_{11}$		
167к	Br	Η	$\rm NH C_6 H_5$		
168к	Br	Η	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄		
169к	Br	Η	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
170к	Br	Η	NHNH ₂		
171к	Br	Η	$CH_2CH_2CH_3$		
172к	Br	Η	$CH_2C_6H_5$		
173к	Br	Η	C_6H_5		
174к	Br	Η	$4-CH_3C_6H_4$		
175к	Br	Η	2-фурил		
176к	Br	Η	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃		
177к	Br	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5 -BrC ₆ H ₃		
178к	Br	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
179к	Br	Η	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
180к	Br	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
181к	Br	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂		
182к	Br	Η	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃		
183к	Br	Η	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
184к	Br	Н	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂		
185к	Br	Br	NH ₂		
186к	Br	Br	NHCH ₃		
187к	Br	Br	NHCH ₂ CH ₂ OH		
188к	Br	Br	NHCH ₂ C ₆ H ₅		

1	2	3	4
189к	Br	Br	NHC ₆ H ₁₁
190к	Br	Br	$\rm NH C_6 H_5$
191к	Br	Br	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
192к	Br	Br	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
193к	Br	Br	NHNH ₂
194к	Br	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₃
195к	Br	Br	CH ₂ C ₆ H ₅
196к	Br	Br	C ₆ H ₅
197к	Br	Br	$4-CH_3C_6H_4$
198к	Br	Br	2-фурил
199к	Br	Br	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
200к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5-BrC ₆ H ₃
201к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
202к	Br	Br	2-NHCO C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
203к	Br	Br	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
204к	Br	Br	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
205к	Br	Br	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
206к	Br	Br	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
207к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
208к	Ι	Η	$ m NH_2$
209к	Ι	Η	NHCH ₃
210к	Ι	Η	NHCH ₂ CH ₂ OH
211к	Ι	Η	NHCH ₂ C ₆ H ₅
212к	Ι	Η	NHC ₆ H ₁₁
213к	Ι	Η	NH C ₆ H ₅
214к	Ι	Н	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
215к	Ι	Η	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
216к	Ι	Н	NHNH ₂
217к	Ι	Н	CH ₂ CH ₂ CH ₃
218к	Ι	Н	$CH_2C_6H_5$
219к	Ι	Η	C ₆ H ₅
220к	Ι	Н	$4-CH_3C_6H_4$
221к	Ι	Η	2-фурил
222к	Ι	Η	2-NHCO 2- фурил, 5-BrC ₆ H ₃
223к	Ι	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5 -BrC ₆ H ₃
224к	Ι	Н	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
225к	Ι	Н	2-NHCO C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
226к	Ι	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
227к	Ι	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
228к	Ι	Н	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
229к	Ι	Н	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
230к	Ι	Н	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂

Таблица 182 – Замещенные амиды и гидразиды N-(2-фураноил) моно(ди) гало-

ген(Н) антраниловых кислот для проведения виртуального скрининга





 $\begin{array}{r} 231\kappa-239\kappa,\,254\kappa-262\kappa,\,277\kappa-285\kappa,\,300\kappa\\ -\,308\kappa,\,323\kappa-331\kappa \end{array}$

 $\begin{array}{c} 240\kappa-253\kappa,\,263\kappa-276\kappa,\,286\kappa-299\kappa,\\ 309\kappa-322\kappa,\,332\kappa-345\kappa \end{array}$

No	X	Y	R
1	2	3	4
231к	Η	Η	NH ₂
232к	Η	Н	NHCH ₃
233к	Η	Η	NHCH ₂ CH ₂ OH
234к	Η	Η	NHCH ₂ C ₆ H ₅
235к	Η	Н	NHC ₆ H ₁₁
236к	Η	Н	$\rm NH \ C_6 H_5$
237к	Η	Η	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
238к	Η	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
239к	Η	Η	NHNH ₂
240к	Η	H	$CH_2CH_2CH_3$
241к	Η	H	$CH_2C_6H_5$
242к	Η	H	C_6H_5
243к	Η	Η	$4-CH_3C_6H_4$
244к	Η	H	2-фурил
245к	Η	H	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
246к	Η	Н	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5-BrC ₆ H ₃
247к	Η	H	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
248к	Η	H	2-NHCO C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
249к	Η	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
250к	Η	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
251к	Η	Η	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
252к	Η	Η	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
253к	Η	Η	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
254к	Cl	Cl	NH ₂
255к	C1	Cl	NHCH ₃
256к	Cl	Cl	NHCH ₂ CH ₂ OH
257к	Cl	Cl	NHCH ₂ C ₆ H ₅
258к	Cl	Cl	NHC ₆ H ₁₁
259к	Cl	Cl	NH C ₆ H ₅
260к	Cl	Cl	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
261ĸ	Cl	C1	NHCH2CH2CH2CH2

1	2	3	4
262к	Cl	Cl	NHNH ₂
263к	Cl	Cl	$CH_2CH_2CH_3$
264к	Cl	Cl	$CH_2C_6H_5$
265к	Cl	Cl	C ₆ H ₅
266к	Cl	Cl	$4-CH_3C_6H_4$
267к	Cl	Cl	2-фурил
268к	Cl	Cl	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
269к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5-BrC ₆ H ₃
270к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
271к	Cl	Cl	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
272к	Cl	Cl	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
273к	Cl	Cl	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
274к	Cl	Cl	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
275к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
276к	Cl	Cl	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
277к	Br	Η	NH ₂
278к	Br	Η	NHCH ₃
279к	Br	Н	NHCH ₂ CH ₂ OH
280к	Br	Η	NHCH ₂ C ₆ H ₅
281 к Вr		Η	NHC ₆ H ₁₁
282 к Вт		Н	$\rm NH C_6 H_5$
283к	Br	Η	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
284к	Br	Η	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
285к	Br	Н	NHNH ₂
286к	Br	Η	$CH_2CH_2CH_3$
287к	Br	Η	$CH_2C_6H_5$
288к	Br	Η	C_6H_5
289к	Br	Η	$4-CH_3C_6H_4$
290к	Br	Η	2-фурил
291к	Br	Η	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
292к	Br	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5 -BrC ₆ H ₃
293к	Br	Н	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
294к	Br	Н	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
295к	Br	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
296к	Br	Н	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
297к	Br	Η	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
298к	Br	Н	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
299к	Br	Н	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
300к	Br	Br	NH ₂
301к	Br	Br	NHCH ₃
302к	Br	Br	NHCH ₂ CH ₂ OH
303к	Br	Br	NHCH ₂ C ₆ H ₅

1	2	3	4
304к	Br	Br	NHC ₆ H ₁₁
305к	Br	Br	NH C ₆ H ₅
306к	Br	Br	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
307к	Br	Br	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
308к	Br	Br	NHNH ₂
309к	Br	Br	$CH_2CH_2CH_3$
310к	Br	Br	CH ₂ C ₆ H ₅
311к	Br	Br	C ₆ H ₅
312к	Br	Br	$4-CH_3C_6H_4$
313к	Br	Br	2-фурил
314к	Br	Br	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
315к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5-BrC ₆ H ₃
316к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
317к	Br	Br	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
318к	Br	Br	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
319к	Br	Br	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
320к	Br	Br	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
321к	Br	Br	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
322к	Br	Br	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
323к	Ι	Η	NH ₂
324к	Ι	Η	NHCH ₃
325к	Ι	Η	NHCH ₂ CH ₂ OH
326к	Ι	Η	NHCH ₂ C ₆ H ₅
327к	Ι	Η	NHC ₆ H ₁₁
328к	Ι	Η	NH C ₆ H ₅
329к	Ι	Н	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄
330к	Ι	Η	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
331к	Ι	Η	NHNH ₂
332к	Ι	Η	CH ₂ CH ₂ CH ₃
333к	Ι	Η	$CH_2C_6H_5$
334к	Ι	Η	C ₆ H ₅
335к	Ι	Η	$4-CH_3C_6H_4$
336к	Ι	Η	2-фурил
337к	Ι	Η	2-NHCO 2-фурил, 5-BrC ₆ H ₃
338к	Ι	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 5 -BrC ₆ H ₃
339к	Ι	Η	2-NHCO CH ₂ C ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
340к	Ι	Н	2-NHCOC ₆ H ₅ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
341к	Ι	Η	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
342к	Ι	Н	2-NHCO 4- CH ₃ C ₆ H ₄ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₂
343к	Ι	Н	2-NHCO C ₆ H ₅ , 5-IC ₆ H ₃
344к	Ι	Η	2-NHCO CH ₃ , 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂
345к	Ι	Η	2-NHCO CH ₂ Cl, 3,5-Br ₂ C ₆ H ₂

5.1. Виртуальный скрининг с использованием компьютерных программ: AK_QSAR (противовоспалительная активность), AK_QSAR (анальгетическая активность) и AK QSAR (противомикробная активность)

При проведении виртуального скрининга использовали разработанные компьютерные программы: AK_QSAR (противовоспалительная активность), AK_QSAR (анальгетическая активность), AK_QSAR (противомикробная активность). Построение моно(ди)галоген(*H*)замещенных производных антраниловой кислоты, проводили на основе трёх структурных фрагментов связанных между собой (Б-А-В) (рис. 119), используя заместители, приведенные в таблицах 180 – 182:



Рисунок 119 – Фрагмент окна ввода структуры программ AK_QSAR

где «А» состоит из бензольного кольца (двух атомов углерода или содержащих атом азота (кислорода)); «Б» содержит атом углерода, в составе различных функциональных групп; «В» включает в себя атом азота (кислорода), в составе различных функциональных групп.

При проведении виртуального скрининга с помощью программ AK_QSAR, были использованы дескрипторы, полученные расчётным комплексом «Структурный дескриптор» на основе: квантово-химических, рассчитанных программой Gaussian 03 полуэмпирическим методом PM3, и структурных, на основе декартовых координат полученных с использованием программы ChemAxon.

Результаты виртуального скрининга 345 соединений на ПВА, АА и ПМА, представлены в таблицах 183 – 185 и на диаграммах, приведенных на рисунках 120 – 128 в приложении 6.

Полученные диаграммы, позволяют провести визуализацию результатов виртуального скрининга и определить перспективы проведения поиска соединений, с прогнозируемой биологической активностью, определяя число потенциально активных соединений.

Анализируя диаграммы, приведенные на рисунках 120, 123, 126 в приложении 6, по ПВА можно сделать вывод, что усложнение структуры на примере N[/]ацилзамещенных гидразидов, введением остатков антраниловой кислоты в ацилированную гидразидную группу, не приводит к усилению ПВА, наоборот вызывает провоспалительное действие (усиливает воспаление). Наибольшее количество потенциально активных структур с ПВА обнаружено среди амидов, содержащих в качестве заместителей при амидной группе: аминогруппа (амид), бензил (бензиламид), 4-метилфенил (4-метилфениламид), бутил (бутиламид). К увеличению активности среди гидразидов приводит введение в гидразидную группу остатков пропиновой и фенилуксусной кислот. При этом, в дополнение к вышеописанным, выраженной ПВА будут обладать соединения с заместителями при амидной группе: метил (метиламид), циклогексил (циклогексиламид) и N[/]- ацилзамещенный гидразид, с остатком в гидразидной группе - 4-метилбензоил. Результаты скрининга на AA, с использованием диаграмм, приведенных на рисунках 121, 124, 127 в приложении 6, показывают, что выраженную активность свыше 25 сек., будут проявлять соединения: гидразид, циклогексиламид и N[/]- ацилзамещенные гидразиды с остатками кислот: бутил- и бензил-. Введение атомов галогена, в бензольное кольцо антраниловой кислоты, к существенному увеличению силы AA не приводит, но стоит отметить, что AA равная 29 сек. и свыше, рассчитана для 3,5-дибром- и 3,5-дихлорзамещенных производных антраниловой кислоты. На прогнозируемую величину AA оказывает влияние природа радикала в NH-ацильной группе, наиболее выраженной AA, будут обладать соединения с 4- метилбензоильным заместителем при NH-ацильной группе.

Анализируя результаты виртуального скрининга на ПМА с использованием диаграмм на рисунках 122, 125, 128 приложения 6, в отношении обоих штаммов микроорганизмов *E.coli* и *S.aureus*, обнаружено наличие потенциально активных соединений с МПК не более 250 мкг/мл, среди замещенных амидов и гидразидов N-бензоил, в ряду 3,5-дибром- и 3,5-дихлорантраниловых кислот, с заместителями в амидной группе: метил-, 4-гидроксиэтил-, бензил-, фенил- и бутил-. Введение остатка N-ацил моно(ди)галоген замещенной антраниловой кислоты в N'ацильный фрагмент гидразидной группы, не вызывает увеличение ПМА, соединения неактивны, прогнозируемая величина МПК в отношении E.coli и S.aureus более 1000 мкг/мл. Прогнозирование ПМА замещенных амидов и гидразидов N-(4- метилбензоил) моно(μ)галоген(H) антраниловых кислот, показало отсутствие результатов с выраженной ПМА. Результат виртуального скрининга на ПМА замещенных амидов и гидразидов N-(2-фураноил) моно(ди)галоген(H) антраниловых кислот, показал наличие выраженной прогнозируемой ПМА в отношении обоих штаммов, среди замещенных амидов, причём наибольшее количество активных соединений обнаружено в ряду 3,5-дихлор- и 3,5-дибром-замещенных производных антраниловой кислоты.

5.2. Отбор соединений лидеров по результатам виртуального скрининга

Проведен отбор соединений с ПВА свыше 35%, с использованием результатов прогнозирования ПВА, представленных в таблицах 183 – 185 в приложении 6, было обнаружено 118 соединений. Потенциально активные соединения с ПВА, торможение каррагенинового отёка которых составляет более 30%, найденные с использованием качественного поиска с помощью моделей интервалов по Вецог1 и Вецог2, отмечены знаком «+» в столбцах 8 и 9 таблицы 186. Неактивными веществами по качественному поиску, являются соединения: **11к**, **214к**, **237к**, **241к**, **287к**, **306к**, **329к** и **333к**. Результаты проведенного качественного и количественного поиска представлены в таблице 186.

Таблица 186 – Результаты отбора замещенных амидов и гидразидов N-ароил моно(ди) галоген(*H*)антраниловых кислот с прогнозируемой ПВА свыше 35%

					I U			
N⁰	N⁰	X	Y	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	Прогноз ПВА		4
п.п.	соед. в					количе-	качеств	енный:
	вирт.					ственный	«+»-ан	стивно
	скри-					ПВА, %	ПО	ПО
	нинге						ИНТ -	инт-
							лам Ве	лам Ве
							ЦОГ1	ЦОГ2
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1к	Н	H	C ₆ H ₅	NH ₂	49,49		+
2	4к	Н	Н	C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	51,29		+
3	7к	Н	Н	C ₆ H ₅	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	53,00	+	
4	8к	Н	Н	C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	50,11	+	+
5	10к	Н	Н	C ₆ H ₅	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	45,32		+
6	11к	Н	Η	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	44,76		
7	24к	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NH ₂	49,58	+	+
8	25к	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NHCH ₃	40,07	+	+
9	26к	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ OH	36,31		+
10	27к	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	48,90	+	+
11	28к	C1	Cl	C ₆ H ₅	NHC_6H_{11}	43,95	+	+
12	29к	Cl	Cl	C_6H_5	NH C ₆ H ₅	37,44	+	+
13	30к	C1	C1	C ₆ H ₅	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	42.33	+	+



1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	31к	Cl	Cl	C_6H_5	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	58,90	+	+
15	33к	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	52,47		+
16	34к	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	51,91	+	
17	36к	Cl	Cl	C ₆ H ₅	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	45,62	+	+
18	47к	Br	Н	C ₆ H ₅	NH ₂	53,34	+	+
19	50к	Br	Η	C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	52,13		+
20	51к	Br	Η	C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₁₁	37,71		+
21	53к	Br	Н	C_6H_5	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	38,85	+	+
22	54к	Br	Н	C_6H_5	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	52,45	+	+
23	56к	Br	Н	C ₆ H ₅	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	54,22		+
24	57к	Br	Н	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	53,66	+	
25	59к	Br	Н	C ₆ H ₅	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	39,37	+	+
26	70к	Br	Br	C ₆ H ₅	NH ₂	49,65	+	+
27	71к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHCH ₃	40,13	+	+
28	72к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ OH	36,38		+
29	73к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	45,00	+	+
30	74к	Br	Br	C_6H_5	NHC ₆ H ₁₁	44,02	+	+
31	75к	Br	Br	C_6H_5	NH C ₆ H ₅	37,50	+	+
32	76к	Br	Br	C ₆ H ₅	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	44,08	+	+
33	77к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	58,97	+	+
34	79к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	52,53		+
35	80к	Br	Br	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	51,97	+	
36	82к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	45,68	+	+
37	93к	Ι	Н	C ₆ H ₅	NH ₂	53,57	+	+
38	96к	Ι	Н	C_6H_5	NHCH ₂ C ₆ H ₅	43,37		+
39	97к	Ι	Η	C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₁₁	37,94		+
40	99к	Ι	Н	C ₆ H ₅	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	41,04	+	+
41	100к	Ι	Н	C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	52,43	+	+
42	102к	Ι	Η	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	46,45		
43	103к	Ι	Н	C ₆ H ₅	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	45,89	+	
44	105к	Ι	Н	C_6H_5	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	39,60	+	+
45	116к	Н	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NH ₂	52,06		+
46	119к	Н	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	41,85		+
47	120к	Н	Н	$4 - CH_3C_6H_4$	NHC ₆ H ₁₁	36,43		+
48	122к	H	Η	$4 - CH_3C_6H_4$	NH 4 -CH ₃ C ₆ H ₄	55,56	+	
49	123к	H	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	44,55	+	
50	125к	Н	Η	$4-CH_3C_6H_4$	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	44,94		+
51	126к	H	Η	$4 - CH_3C_6H_4$	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	44,38	+	
52	128к	H	Η	$4-CH_3C_6H_4$	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	38,09	+	+
53	139к	Cl	Cl	$4 - CH_3C_6H_4$	$\rm NH_2$	52,15	+	+
54	141к	Cl	Cl	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ OH	38,88		+
55	142к	Cl	Cl	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	43,00	+	+
56	145к	Cl	Cl	$4-CH_3C_6H_4$	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	45,16	+	+
57	146к	Cl	Cl	4- $CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	56,30	+	+
58	149к	Cl	Cl	$4- \mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	44,48	+	
59	<u>162</u> к	Br	H	$4 - CH_3C_6H_4$	NH ₂	55,90	+	+
60	163к	Br	Η	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₃	36,39	+	+
61	165к	Br	Η	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHCH ₂ C ₆ H ₅	51,70		+
62	166к	Br	Η	$4 - CH_3C_6H_4$	NHC ₆ H ₁₁	40,27		+

1	2	3	4	5	6	7	8	9
63	169к	Br	Н	$4- CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	46,89	+	
64	171к	Br	Н	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	48,79		+
65	172к	Br	Н	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	48,23	+	
66	185к	Br	Br	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NH ₂	52,22	+	+
67	186к	Br	Br	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHCH ₃	42,70	+	+
68	187к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ OH	38,95		+
69	188к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	42,01	+	+
70	189к	Br	Br	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHC ₆ H ₁₁	46,59	+	+
71	190к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NH C ₆ H ₅	40,07	+	+
72	191к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	45,72	+	
73	192к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	43,41	+	+
74	194к	Br	Br	$4- \mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	45,10		+
75	195к	Br	Br	$4\text{-} \mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	44,54	+	
76	197к	Br	Br	$4\text{-} \mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	48,25	+	+
77	208к	Ι	Н	$4 - CH_3C_6H_4$	NH ₂	56,14	+	+
78	209к	Ι	Н	$4\text{-} \mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHCH ₃	36,62	+	+
79	211к	Ι	Η	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	45,93		+
80	212к	Ι	Η	4- $CH_3C_6H_4$	NHC ₆ H ₁₁	40,51		+
81	214к	Ι	Η	$4- \mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	49,64		
82	215к	Ι	Η	$4\text{-} \mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	46,87	+	
83	217к	Ι	Η	$4\text{-} \mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	49,02		+
84	218к	Ι	Η	$4 - CH_3C_6H_4$	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	48,46	+	
85	220к	Ι	Η	$4 - CH_3C_6H_4$	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	42,17	+	+
86	231к	H	Η	2-фурил	NH ₂	44,22	+	+
87	234к	Η	Η	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	54,01	+	+
88	237к	Η	Η	2- фурил	NH 4 -CH ₃ C ₆ H ₄	47,72		
89	238к	Н	Н	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	46,04	+	
90	240к	Н	Н	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	47,10	+	
91	241к	Н	Н	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	46,54		
92	254к	Cl	Cl	2- фурил	NH ₂	54,31	+	+
93	257к	Cl	Cl	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	44,11	+	+
94	258к	Cl	Cl	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	38,68	+	+
95	260к	Cl	Cl	2- фурил	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	63,82	+	
96	261к	Cl	Cl	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	44,82	+	
97	263к	Cl	Cl	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	47,19	+	+
98	264к	Cl	Cl	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	46,64	+	
99	266к	Cl	Cl	2- фурил	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	40,35		+
100	277к	Cl	Cl	2- фурил	NHNHCO 2-фурил	48,06	+	+
101	280к	Br	Н	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	47,86	+	+
102	283к	Br	Н	2- фурил	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	50,45	+	+
103	286к	Br	Н	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	50,95	+	
104	287к	Br	H	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	50,39		
105	300к	Br	Br	2- фурил	NH ₂	54,38	+	+
106	303к	Br	Br	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	44,17	+	+
107	304к	Br	Br	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	38,75	+	+
108	306к	Br	Br	2- фурил	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄ 47,88			
109	307к	Br	Br	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 44,90		+	
110	309к	Br	Br	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	47,26	+	+
111	310к	Br	Br	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	46,70	+	

1	2	3	4	5	6	7	8	9
112	312к	Br	Br	2- фурил	NHNHCO 4-CH ₃ C ₆ H ₄	40,41		+
113	323к	Ι	Н	2- фурил	NH ₂	48,30	+	+
114	326к	Ι	Н	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	48,09	+	+
115	329к	Ι	Н	2- фурил	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	51,80		
116	330к	Ι	Н	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	48,35	+	
117	332к	Ι	Н	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	41,18	+	
118	333к	Ι	Н	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	40,62		

Проведен отбор соединений с АА свыше 25 сек, с использованием результатов представленных в таблицах 183 – 185 приложения 6, в результате, было обнаружено 63 соединения. Потенциально активные соединения с АА по тесту горячая пластинка свыше 20 сек, найденные с использованием качественного поиска, по моделям интервалов по Вецог1 и Вецог2, отмечены знаком «+» в столбцах 8 и 9 таблицы 187. Неактивным веществом, из приведенных в таблице 187, по качественному поиску, является соединение 303. Результаты проведенного качественного и количественного отбора представлены в таблице 187.

Таблица 187 – Результаты отбора замещенных амидов и гидразидов N-ароил моно(ди) галоген(*H*) антраниловых кислот с прогнозируемой AA свыше 25 сек



N⁰	N⁰	X	Y	R^1	\mathbb{R}^2	Пр	огноз АА	L
п.п.	соед.					количе-	качеств	венный:
	В					ственный	«+»-ar	стивно
	вирт.					АА, сек	по	по
	скри-						инт-	инт-
	нинге						лам Ве	лам Ве
							ЦОГ1	ЦОГ2
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	5к	Н	Н	C_6H_5	NHC ₆ H ₁₁	27,46		+
2	10к	Н	Н	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	28,32		+
3	28к	Cl	Cl	C_6H_5	NHC ₆ H ₁₁	25,24		+
4	33к	Cl	Cl	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	26,78		+
5	55к	Br	Н	C_6H_5	NHNH ₂	25,95		+
6	56к	Br	Н	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	29,74		+
7	57к	Br	Н	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	26,39		+
8	74к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₁₁	25,29		+
9	79к	Br	Br	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	26,83		+

1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	97к	Ι	Η	C_6H_5	NHC ₆ H ₁₁	28,12	+	+
11	102к	Ι	Η	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	29,65		+
12	103к	Ι	Н	C_6H_5	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	26,31		+
13	116к	Н	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NH ₂	26,60		+
14	117к	Н	Н	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHCH ₃	25,82		+
15	119к	Н	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	27,33		+
16	121к	Н	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NH C ₆ H ₅	25,41	+	+
17	123к	Η	Н	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	26,27		+
18	125к	Η	Н	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	25,17		+
19	140к	Cl	Cl	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHCH ₃	26,60		+
20	143к	Cl	Cl	4- CH ₃ C ₆ H ₄	NHC ₆ H ₁₁	31,41		+
21	144к	Cl	Cl	$4 - CH_3C_6H_4$	NH C ₆ H ₅	26,19		+
22	147к	Cl	Cl	$4 - CH_3C_6H_4$	NHNH ₂	29,15		+
23	149к	Cl	Cl	$4 - CH_3C_6H_4$	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	29,60		+
24	162к	Br	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NH ₂	27,34		+
25	163к	Br	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₃	29,56		+
26	164к	Br	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ OH	25,69		+
27	165к	Br	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	28,07		+
28	167к	Br	Н	$4 - CH_3C_6H_4$	NH C ₆ H ₅	29,16		+
29	168к	Br	Н	$4 - CH_3C_6H_4$	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	25,31		+
30	169к	Br	H	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	27,01		+
31	171к	Br	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	25,91		+
32	186к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₃	26,65		+
33	188к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	25,16		+
34	190к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NH C ₆ H ₅	26,24		+
35	193к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NHNH ₂	29,20		+
36	195к	Br	Br	$4 - CH_3C_6H_4$	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	29,65		+
37	208к	Ι	Н	$4\text{-}\mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NH ₂	27,26		+
38	209к	Ι	H	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₃	29,48		+
39	210к	Ι	H	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ CH ₂ OH	25,60		+
40	211к	Ι	Η	$4-CH_3C_6H_4$	NHCH ₂ C ₆ H ₅	27,99		+
41	213к	Ι	Н	$4-CH_3C_6H_4$	NH C ₆ H ₅	29,07		+
42	214к	Ι	Н	$4 - CH_3C_6H_4$	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	25,23		+
43	215к	Ι	H	$4\text{-}\mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	26,92		+
44	217к	Ι	H	$4\text{-}\mathrm{CH}_3\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4$	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	25,83		+
45	235к	H	Н	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	26,96		+
46	238к	Н	Н	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	29,59	+	+
47	240к	H	H	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	28,50		+
48	241к	H	H	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	25,15		+
49	258к	Cl	Cl	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	26,96	+	+
50	263к	Cl	Cl	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	28,50		+
51	264к	Cl	Cl	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	25,15		+
52	281к	Br	Н	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	27,71		+
53	282к	Br	H	2- фурил	NH C ₆ H ₅	22,49	+	
54	285к	Br	H	2- фурил	NHNH ₂	25,45	+	+
55	286к	Br	H	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	29,24		+
56	287к	Br	Н	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	25,89		+
57	303к	Br	Br	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	28,49		
58	307к	Br	Br	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	27,42		+

1	2	3	4	5	6	7	8	9
59	309к	Br	Br	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	26,33		+
60	327к	Ι	Η	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	27,62		+
61	331к	Ι	Η	2- фурил	NHNH ₂	25,36	+	+
62	332к	Ι	Η	2- фурил	NHNHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	29,15		+
63	333к	Ι	Η	2- фурил	NHNHCOCH ₂ C ₆ H ₅	25,81		+

Виртуальный скрининг на ПМА по отношению к *E.coli* и *S.aureus* показал слабую ПМА по методике двухкратных серийных разведений свыше 250 мкг/мл, у анализируемых веществ ряда замещенных амидов и гидразидов N-ароил моно(ди)галоген (*H*)антраниловых кислот (таблица 188).

Таблица 188 – Результаты отбора замещенных амидов и гидразидов N-ароил моно(ди) галоген(*H*) антраниловых кислот с прогнозируемой МПК не более 250

мкг/мл по *E.coli*



N⁰	N⁰	Х	Y	R ₁	R_2	Прогноз ПМА			
п.п.	соед.					E.c	coli	S.au	reus
	В					количе-	качест-	количе-	качест-
	вирт.					ствен-	венный:	ствен-	венный:
	скри-					ный	«+»-	ный	«+»-
	нинге						активно		активно
						МПК,	по инт-	МПК,	по инт-
						мкг/мл	лам Ве	мкг/мл	лам Ве
							гидр.		гидр.
							E.coli		S.aureus
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	25к	Cl	Cl	C_6H_5	NHCH ₃	120		1363	
2	26к	Cl	Cl	C_6H_5	NHCH ₂ CH ₂ OH	216		526	
3	27к	Cl	Cl	C_6H_5	NHCH ₂ C ₆ H ₅	239		>1500	
4	29к	Cl	Cl	C_6H_5	NH C ₆ H ₅	170		>1500	
5	31к	Cl	Cl	C_6H_5	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	248		767	
6	71к	Br	Br	C_6H_5	NHCH ₃	118		1358	
7	72к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ OH	213		524	
8	75к	Br	Br	C ₆ H ₅	$\rm NH C_6 H_5$	167		>1500	
9	77к	Br	Br	C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	244		764	
10	254к	Cl	Cl	2- фурил	NH ₂	91		>1500	
11	255к	Cl	Cl	2- фурил	NHCH ₃	29		1190	
12	256к	Cl	Cl	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ OH	53		460	
13	257к	Cl	Cl	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	58		>1500	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14	258к	Cl	Cl	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	107		871	
15	259к	Cl	Cl	2- фурил	NH C ₆ H ₅	41		1326	
16	260к	Cl	Cl	2- фурил	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	115		686	
17	261к	Cl	Cl	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	60		669	
18	277к	Br	Н	2- фурил	NH ₂	216		>1500	
19	278к	Br	Н	2- фурил	NHCH ₃	70		>1500	
20	279к	Br	Н	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ OH	126		623	
21	280к	Br	Н	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	139		>1500	
22	282к	Br	Н	2- фурил	NH C ₆ H ₅	99		>1500	
23	284к	Br	Н	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	144		908	
24	300к	Br	Br	2- фурил	NH_2	89		>1500	
25	301к	Br	Br	2- фурил	NHCH ₃	29		1186	
26	302к	Br	Br	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ OH	52		458	
27	303к	Br	Br	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	58		>1500	
28	304к	Br	Br	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	105		868	
29	305к	Br	Br	2- фурил	NH C ₆ H ₅	41		1320	
30	306к	Br	Br	2- фурил	NH 4-CH ₃ C ₆ H ₄	114		683	
31	307к	Br	Br	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	60		667	
32	323к	Ι	Н	2- фурил	NH ₂	212		>1500	
33	324к	Ι	Н	2- фурил	NHCH ₃	68		>1500	
34	325к	Ι	Н	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ OH	123		616	
35	326к	Ι	Η	2- фурил	NHCH ₂ C ₆ H ₅	136		>1500	
36	327к	Ι	Η	2- фурил	NHC ₆ H ₁₁	249		1167	
37	328к	Ι	H	2- фурил	NH C ₆ H ₅	97		>1500	
38	330к	Ι	Н	2- фурил	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	141		897	

В результате анализа результатов теоретического расчёта ПМА, обнаружено 38 соединений, с прогнозируемой МПК не более 250 мкг/мл по методике двухкратных серийных разведений, в отношении *E.coli*. При прогнозировании, веществ с выраженной ПМА, по отношению к *S.aureus*, не обнаружено.

5.3. Выводы по главе 5

1. Проведен виртуальный скрининг 345 соединений на ПВА, АА и ПМА с использованием качественных и количественных моделей «структура-активность».

2. По результатам виртуального скрининга выбрали 119 соединений с ПВА, торможение каррагенинового отёка которых составляет свыше 35%.

3. Прогноз АА по тесту горячая пластинка показал наличие у 65 соединений, активности свыше 25 сек.

4. С использованием виртуального скрининга веществ на ПМА по *E.coli*, обнаружено, что активностью (МПК) по методике двухкратных серийных разведений не более 250 мкг/мл, будут обладать соединения производные замещенных амидов и гидразидов N-(2-фураноил) моно(ди)галоген (*H*)антраниловых кислот.

5. По результатам прогнозирования ПМА в отношении *S.aureus*, соединений с МПК не более 250 мкг/мл по методике двухкратных серийных разведений, не найдено.

6. Введение в N[/]-ацильный фрагмент гидразидной группы, остатка N-ацил моно(ди)галоген замещенной антраниловой кислоты, не приводит к появлению у соединений выраженных ПВА, АА и ПМА.

ГЛАВА 6. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВ-НЫХ ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРА-ЗИДОВ МОНО(ДИ) ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИ-СЛОТ

Целенаправленный синтез БАВ с выраженными ПВА, АА и ПМА в ряду моно(ди)галоген замещенных производных антраниловой кислоты позволяет уменьшить материальные затраты и время на поиск соединений – «лидеров».

Для проведения целенаправленного синтеза по результатам виртуального скрининга, был проведён отбор 27 соединений двух рядов (рис. 129 и 130):

1. Замещенные амиды и гидразиды N-ароил 5-бром-(5-йод-, 3,5-дибром-, 3,5-

дихлор-) антраниловых кислот

Рисунок 129



27к, 28к, 30к, 53к, 73к, 74к, 76к, 77к, 78к, 99к, 139к, 140к, 142к, 143к, 145к, 146к, 163к, 283к

X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₅ (**27**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₁₁ (циклогексил) (**28**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = 4–CH₃ C₆H₄ (**30**к); X = Br, Y = H, R¹ = C₆H₅, R² = 4–CH₃ C₆H₄ (**53**к); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₅ (**73**к); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₁₁ (циклогексил) (**74**к); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = 4–CH₃ C₆H₄ (**76**к); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂CH₂CH₃ (**77**к); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = 4–CH₃ C₆H₄ (**76**к); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = 4–CH₃ C₆H₄ (**76**к); X = I, Y = H, R¹ = C₆H₅, R² = 4–CH₃ C₆H₄ (**99**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = NH₂ (**139**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**142**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ C₆H₄, R² = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**142**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ C₆H₄, R² = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**142**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ C₆H₅ (**142**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl₃ (**140**к); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = Cl₃ C₆H₄, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R¹ = Cl₃ Cl 4–CH₃ C₆H₄, R² = 4–CH₃ C₆H₄ (**145** κ); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = CH₂CH₂CH₂CH₃ (**146** κ); X = Br, Y = H, R¹ = 4–CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ (**163** κ); X = Br, Y = H, R¹ = 2-фурил, R² = 4–CH₃ C₆H₄ (**283** κ)

2. N[/]-Ацилгидразиды N-бензоил-3,5-дибром антраниловой кислоты

Рисунок 130



X=Br, Y = H, R= 2-фурил (84 κ); X=Br, Y = H, R= CH₂C₆H₅ (85 κ); X=Br, Y = Br, R= CH₂C₆H₅ (86 κ); X=Br, Y = Br, R= C₆H₅ (87 κ); X=Br, Y = Br, R= 4-CH₃ C₆H₄ (88 κ); X=Cl, Y = Cl, R= 4-CH₃ C₆H₄ (89 κ); X=I, Y = H, R= C₆H₅ (90 κ); X=Br, Y = Br, R= CH₃ (91 κ); X=Br, Y = Br, R= CH₂Cl (92 κ)

Результаты по отобранным 27 соединениям, представленные в таблицах 186 – 188 главы 5, показывают, что выраженными ПВА и АА обладают, кроме замещенных алкил-, алкилфенил амидов, гидразидов, и ариламиды (4- метилфениламиды). Прогнозируемые значения ПВА 4-метилфениламидов лежат в интервале от 38,85% до 63,82%. Прогнозируемый процент торможения отёка ариламидов, увеличивается от незамещенных производных антраниловой кислоты к моно- (5бром-, 5-йод-) и дигалогензамещенным (3,5-дибром-, 3,5-дихлор-). Среди ариламидов соединений с выраженной ПМА обнаружено не было. Введение в N[/]ацильный фрагмент гидразидной группы, остатков N-ацил моно(ди)галоген замещенной антраниловой кислоты, приводит к небольшому увеличению прогнозируемой ПМА.

При получении ариламидов антраниловой кислоты используют два метода, одним из которых является магнезиламинный способ, где в качестве исходного соединения используют метиловый эфир антраниловой кислоты в присутствии этилмагниййодида при нагревании в эфире [107, 125]. К его недостаткам относятся длительность процесса и использование абсолютного эфира, являющегося пожароопасным растворителем.

Другой способ подразумевает получение замещенных амидов антраниловой кислоты на основе 2-замещенного 3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она или изатового ангидрида, но этот способ не подходит для получения ариламидов антраниловой кислоты. С целью модификации методики синтеза для получения ариламидов, проведено исследование теоретического обоснования условий синтеза на примере двух соединений: бензиламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты (1л) и 4-метилфениламида N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты (2л) с использованием квантово-химических расчётов (константы равновесия и энергии Гиббса активации реакции) с учетом влияния растворителя и изменения температурного режима на модели PCM (Polarizable Continuum Model) программой Gaussian 09 [44].

Для получения 4-метилфенил(бензил)амидов N-бензоил-5-бром-(5-йод-) антраниловых кислот используется реакция амидирования 6-бром-(6-йод-)-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-онов (схема 8).

Схема 8 – Уравнение реакция амидирования, TS - переходное состояние



Для поиска оптимальных условий синтеза соединений **1**л и **2**л, были проведены расчёты термодинамических параметров реакции амидирования: константы равновесия (К_{равн.}) и энергии Гиббса активации химической реакции (ΔG_{p.}) (кДж/моль) (таблица 189). Квантово-химические параметры рассчитаны неэмпирическим методом Хартри – Фока в базисе 3-21G с полной оптимизацией геометрии молекул, с использованием программы Gaussian 09. Эффект растворителя учитывали, проводя расчёты на модели РСМ.

Расчёт переходного состояния (TS) [260] реакции (рисунок 40) проводили в рамках метода IRC (Intrinsic Reaction Coordinate calculation) неэмпирическим методом Хартри – Фока в базисе 3-21G с полной оптимизацией геометрии молекул, с использованием программы Gaussian 09, получали два минимума, связанных седловой точкой (максимумом) - соответствует переходному состоянию.

Таблица 189 – Рассчитанные константа (К_{равн.}) равновесия и энергия Гиббса активации реакции (ΔG_{р.}) по соединениям **1**л и **2**л

Соед.	t ⁰ C pe-	25	79	25	100	120	
	акции						
	Раство-	Эта	анол	Уксусная кислота + ДМСО (1:1)			
	ритель						
1л	К _{равн.}	402,23	2,60×10 ⁻⁹	1,98	2524,88	$1,98 \times 10^{22}$	
	$\Delta G_{p.}$	-14,86	-61,34	-1,70	-19,41	-158,00	
2л	К _{равн.}	$-1,98 \times 10^{15}$	$-4,66 \times 10^{2}$	$-1,28 \times 10^{12}$	360,76	$1,07 \times 10^{8}$	
	$\Delta G_{p.}$	+87,29	+17,98	+86,48	-39,69	-57,35	

Энергию Гиббса активации реакции ($\Delta G_{p.}$) находили по разности энергий переходного состояния (ΔG (TS)) и реагентов (ΔG (реагентов)) по формуле 1 [50]: $\Delta G_{p.} = \Delta G$ (TS) – ΔG (реагентов) (1)

Расчёт константы равновесия (К_{равн.}) реакции проводили по формуле 2, найденной из уравнения изотермы Вант-Гоффа [49, 131]:

 $\Delta G_{p.} = -R \times T \times \ln K_{\text{равн.}} = -8,31 \times T \times 2,303 \times \lg K_{\text{равн.}}$

В результате: lg $K_{\text{равн.}} = -\Delta G_{\text{р.}} / 19,15 \times T.$

$$K_{\text{равн.}} = 10^{\log K \text{ равн.}} (2)$$

Нами выполнен расчёт термодинамических параметров соединения 1л в среде этанола при 25 ⁰C: $K_{\text{равн.}} > 1$ (402,23) и $\Delta G_{\text{р.}} < 0$ (–14,86 кДж/моль) (таблица 189) – реакция смещена в сторону образования продукта. Экспериментальный выход при этих условиях составил 46% (таблица 190).

При расчёте термодинамических параметров вещества **2**л получены следующие данные: $K_{\text{равн.}} < 1 \ (-1,98 \times 10^{15})$ и $\Delta G_{\text{p.}} > 0 \ (+87,29 \text{ кДж/моль})$, реакция протекает в сторону образования исходных реагентов.

Соед.	t ⁰ C реакции	25	79	25	100	120	
	Раство-	Этанол		Уксусная кислота + ДМСО (1:1)			
	ритель						
1л	Выход, %	46	10	15	52	75	
	Тпл. ⁰ С	139-141	139-141	139-141	139-141	139-141	
2л	Выход, %	_	_	_	30	80	
	Тпл. ⁰С				236-238	236-238	

Таблица 190 – Результаты модификации методики синтеза соединений 1л и 2л

Повышение температуры реакции в квантово-химических расчётах соединения **1**л до 79 ⁰С приводит к снижению термодинамических параметров: K_{равн.}>1 (2,60×10⁻⁹) и $\Delta G_{p.} < 0$ (-61,34 кДж/моль), в результате происходит снижение выхода в эксперименте до 10 %. Для соединения **2**л получены термодинамические параметры: K_{равн.}<1 (-4,66×10²) и $\Delta G_{p.} > 0$ (+17,98 кДж/моль), протекает обратная реакция.

Авторами [46] проведен ряд экспериментальных исследований по подбору растворителей при синтезе 4-хлоранилида-5-хлорантраниловой кислоты: уксусная кислота, диметилсульфоксид (ДМСО) и использования смеси уксусная кислота : ДМСО (1 : 1) при температуре 100 ⁰C. Наибольший выход продукта реакции наблюдался при использовании смеси растворителей уксусная кислота : ДМСО (1 : 1). Выход составил 87,7 %.

На основании анализа проведенных экспериментальных данных нам представлялось целесообразным изучить, как повлияет на выход продукта реакции, замена растворителя этанола на смесь уксусная кислота : ДМСО (1:1) и поэтому провести моделирование условий, с использованием квантово-химических расчётов, при температурах 25, 100 и 120 0 С.

Моделируя условия, при температуре 25 0 С, найдены термодинамические параметры по соединению 1л: $K_{\text{равн.}} > 1$ (+1,98) и $\Delta G_{\text{р.}} < 0$ (-1,70 кДж/моль) (таблица 189) – реакция смещена в сторону образования продукта реакции, что под-

тверждается экспериментальными данными, выход амида составил 15% (таблица 190).

Результаты расчёта соединения **2**л показали смещение равновесия в сторону исходных веществ: $K_{\text{равн.}} < 1 \ (-1,28 \times 10^{12})$ и $\Delta G_{\text{р.}} > 0 \ (+86,48 \text{ кДж/моль}).$

Квантово-химические расчёты термодинамических параметров соединения 1л при температуре 100 ⁰С привели к многократному увеличению константы равновесия в 1275 раз, и составила $K_{\text{равн.}} = 2524,88$, а энергия Гиббса реакции увеличивается от -1,70 до -19,41 кДж/моль. В эксперименте выход возрастает до 52%.

Для оптимизации условий синтеза соединения **2**л реакцию рассчитали при температуре 100 ⁰C. При этом получено значение константы равновесия $K_{\text{равн.}} > 1$ (360,76), а также наблюдается переход от эндотермического эффекта к экзотермическому $\Delta G_{p.} < 0$ (–39,69 кДж/моль), реакция смещена в сторону образования продукта, экспериментальный выход составил 30%.

При повышении температуры до 120 ⁰С при расчётах в смеси уксусная кислота : ДМСО происходит многократное увеличение константы равновесия $K_{\text{равн.}} > 1 (1,98 \times 10^{22} \text{ и } 1,07 \times 10^8)$ и энергии Гиббса $\Delta G_{\text{р.}} < 0$ (-158,00 и -57,35), с экспериментальными выходами 75 и 80%, соответственно, для соединений **1л** и **2л**.

Спектры ¹Н ЯМР – соединений 1л и 2л записаны на спектрометре Mercury-300ВВ (рабочая частота прибора 300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС. ИК – спектры соединений выполнены на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг.

Бензиламид- N-бензоил - 5-бромантраниловой кислоты (1л)

Методика 1: К раствору 0,81 г (0,0027 моль) 6-бром-2-фенил-3,1бензоксазин-4(3*H*)-она в 10 мл 95%-ного этанола прибавляют раствор из 0,28 г (0,0027 моль) бензиламина в 3 мл 95%-ного этанола при перемешивании. После выдерживания в течение 1 часа при 25⁰С выпадает осадок, который отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола [126].

Выход: 0,54 г (46%), Т_{пл.} = 139-141 ⁰С.

Методика 2: К смеси 0,60 г (0,0020 моль) 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она и 0,32 г (0,0030 моль) бензиламина добавляют 4 мл ДМСО и 4 мл ледяной уксусной кислоты, нагревают до температуры 120 ⁰С, затем смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол : этилацетат (1:1).

Выход: 0,81 г (75%), T_{пл.} = 139-141 ⁰C. ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 3410 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1675, 1640, 1605 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1580, 1540, 1510 (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 4,45 (д, 2H, CH₂, J 5,7 Гц); 7,20 - 8,50 (м, 13H, C₆H₃, 2C₆H₅); 9,40 (уш. с, 1H, CONH); 12,30 (с, 1H, NHCO).

4-Метилфениламид- N–бензоил–5– йодантраниловой кислоты (2л). Выход: 0.72 г (80%) (методика 2), T_{пл.} = 236-238 ⁰C. ИК-спектр, ν, см⁻¹ (КВг): 3330 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1670, 1630, 1615 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1570, 1540 (CO<u>NH, NH</u>CO). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2,35 (с, 3H, CH₃); 7,10 – 8,30 (м, 12H, C₆H₃I, C₆H₅, C₆H₄); 8,40 (с, 1H, CONH); 11,50 (с, 1H, NHCO).

Предложенный вариант подхода позволил теоретически обосновать оптимальные условия синтеза и экспериментально подтвердить максимальный выход продукта реакции.

В результате, получена модифицированная методика синтеза 4- метилфениламидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот, при нагревании до температуры 120 ^оС 2-замещенного-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она и пара-толуидина, в смеси ДМСО и ледяной уксусной кислоты (1 : 1), которую использовали для получения 16 соединений (**8**м – **15**м, **17**м – **24**м).

6.1. Синтез замещенных амидов и гидразидов N-ароил 5-бром-(5-йод-, 3,5дибром-, 3,5-дихлор-) антраниловых кислот

Получение 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) –2–замещённых – 3,1бензоксазин -4(3*H*)-онов проводили реакцией циклизации по однореакторной методике (one-pot) (схема 9). Реакцию проводили в пиридине при температуре 25⁰C в течение 30 - 40 мин. В результате реакции получали 2-замещенные 3,1бензоксазин-4(3*H*)-оны (1м – 7м).

Схема 9 – Реакция получения 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) -2-

замещённых – 3,1- бензоксазин -4(3H)-онов



1м – 7м

 $X = I, Y = H, R = C_6H_5$ (1м); $X = Br, Y=H, R = C_6H_5$ (2м); X = Br, Y=H, R = 4-CH₃ C₆H₄ (3м); X = Br, Y=H, R = 2-фурил (4м); $X = Br, Y=Br, R = C_6H_5$ (5м); $X = Cl, Y=Cl, R = C_6H_5$ (6м); X = Cl, Y=Cl, R = 4-CH₃ C₆H₄ (7м)

Однореакторная методика получения 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8дибром-) -2-замещённых – 3,1- бензоксазин -4(3*H*)-онов заключается в использовании последовательно протекающих стадий: реакция ацилирования 5-бром-, 5йод- (3,5-дибром-, 3,5-дихлор-) антраниловых кислот взаимодействием с хлорангидридами соответствующих кислот в пиридине (**I**) и внутримолекулярной циклизации (**II**) (схема 10) [270].

Схема 10 – Стадии однореакторной методики синтеза 6-бром-, 6-йод-(6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) -2-замещённых – 3,1- бензоксазин -4(3*H*)-онов



Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных 6бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) -2-замещённых – 3,1- бензоксазин -4(3*H*)онов представлены в таблице 191.

Полученные 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) – 2 – замещённые – 3,1-бензоксазин–4(3*H*)–оны являются кристаллическими веществами белого или белого с желтоватым оттенком цвета, нерастворимые в воде, растворимые в органических растворителях, таких как ДМСО, ДМФА, этанол, ацетон и диоксан. Соединения (**5м** – **7м**) малорастворимы в этаноле. Полученные продукты имеют чёткую температуру плавления.

Общим структурным фрагментом 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) 2-замещенных - 3,1- бензоксазин-4(3*H*)-онов в ЯМР ¹Н – спектре являются протоны бензольного кольца, которые у бензоксазинонов наблюдаются в интервале 6,50 - 8,30 м.д.

В ИК-спектрах (см. экспериментальную часть) 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) 2-замещенных -3,1-бензоксазин-4(3*H*)-онов, наблюдается полоса поглощения карбонила лактонной группы бензоксазинового кольца в интервале 1768 - 1740 см⁻¹. Сигнал азометиновой группы (C=N) прописывается в области 1656 - 1600 см⁻¹ [47, 69]. Таблица 191 – Физико – химические и спектральные характеристики 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-О дибром-) –2–замещённых – 3,1-бензоксазин -4(3*H*)-онов



Соеди-	X	Y	R	Выход,	Т _{пл.} , ⁰ С	R _f	Спектры ¹ Н ЯМР (ДМСО- d ₆), б, м.д.
нение				%		X:A, 1:9	
1	2	3	4	5	6	7	8
1м	Ι	Н	C_6H_5	70	162-164	0,95	7,24 - 8,25 (м, 8Н, С ₆ Н ₃ I, С ₆ Н ₅)
2м	Br	Н	C_6H_5	88	198-200	0,98	7,54 - 8,12 (м, 8H, C ₆ H ₃ Br, C ₆ H ₅)
3м	Br	Н	$4-CH_3 C_6H_4$	80	212-214	0,94	2,40 (с, 3H, CH ₃); 7,16 – 8,23 (м, 7H, C ₆ H ₃ Br,
							C_6H_4)
4м	Br	Н	2-фурил	83	173-175	0,47	6,50 - 8,00 (м, 6Н, С ₆ Н ₃ Вг, С ₄ Н ₃ О)
5м	Br	Br	C_6H_5	60	192-194	0,93	7,41 – 8,30 (м, 7Н, C ₆ H ₂ Br ₂ , C ₆ H ₅)
6м	Cl	Cl	C_6H_5	70	154-156	0,80	7,57 – 8,14 (м, 7Н, C ₆ H ₂ Cl ₂ , C ₆ H ₅)
7м	Cl	Cl	$4-CH_3 C_6H_4$	60	196-198	0,94	2,45 (с, 3H, CH ₃); 7,43 – 8,19 (м, 6H, C ₆ H ₂ Cl ₂ ,
							C_6H_4)

Система растворителей при определении R_f - хлороформ : ацетон, 1:9

Реакцией 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) –2–замещённых – 3,1бензоксазин -4(3*H*)-онов, с соответствующими 4-метилфенил-, алкилфенил- и алкиламинами при нагревании до температуры 120 ^оС в смеси ДМСО и ледяная уксусная кислота (1 : 1), получали замещенные амиды N-ароил 5-бром-(5-йод-, 3,5дибром-, 3,5-дихлор-) антраниловых кислот (**8**м – **15**м, **17**м – **24**м) (Схема 11). Гидразиды **16**м и **25**м синтезированы взаимодействием 2-замещенных-3,1бензоксазин-4(3*H*)-онов с гидразингидратом в среде 96% этанола при температуре 18^оС в течение 1 часа.

Схема 11 – Реакция 6-бром-, 6-йод- (6,8-дихлор-, 6,8-дибром-) –2–арил замещён-

ных – 3,1-бензоксазин -4(3*H*)-онов с аминами и гидразином



X = I, Y = H, R¹ = C₆H₅, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**8**м); X = Br, Y = H, R¹ = C₆H₅, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**9**м); X = Br, Y = H, R¹ = 2-фурил, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**10**м); X = Br, Y = H, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ (**11**m); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (**12**м); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₅ (**13**м); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₅, R² = CH₂CH₂CH₃ (**15**m); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂CH₂CH₃ (**15**m); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂CH₂CH₃ (**15**m); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂CH₂CH₃ (**15**m); X = Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂CH₂CH₃ (**15**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂CH₃ (**15**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₄ (**17**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₅ (**18**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄ (**19**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**20**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**20**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**20**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**20**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**20**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**20**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₂C₆H₅ (**20**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ C₆H₄, R² = C₆H₁₁ (циклогексил) (**24**m); X = Cl, Y = Cl, R¹ = 4-CH₃ C₆H₄, R² = CH₃ C₆H₄, R

Спектральные данные и физико-химические свойства полученных замещённых амидов и гидразидов N-ароил 5-бром-(5-йод-, 3,5-дибром-, 3,5-дихлор-) антраниловых кислот приведены в таблице 192.
Таблица 192 – Физико – химические и спектральные характеристики замещённых амидов и гидразидов N-



ароил 5-бром-(5-йод-, 3,5-дибром-, 3,5-дихлор-) антраниловых кислот	
---	--

Соеди-	X	Y	\mathbf{R}^1	R^2	Выход,	Т _{пл.} , ⁰ С	R _f	Спектры ¹ Н ЯМР (ДМСО- d ₆), δ, м.д.
нение					%		X:A, 1:9	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
8м	I	H	C_6H_5	$4-CH_3 C_6H_4$	80	236 - 238	0,78	2,35 (с, 3Н, СН ₃); 7,10 – 8,30 (м, 12Н,
								C_6H_3I , C_6H_5 , C_6H_4); 8,40 (c, 1H,
								CONH); 11,50 (c, 1H, NHCO)
9м	Br	H	C_6H_5	$4-CH_3 C_6H_4$	87	236 - 238	0,80	2,35 (с, 3Н, СН ₃); 7,10 – 8,40 (м, 12Н,
								C_6H_3Br , C_6H_5 , C_6H_4); 8,49 (c, 1H,
								CONH); 11,50 (c, 1H, NHCO)
10м	Br	H	2-фурил	$4-CH_3 C_6H_4$	90	202 - 205	0,76	2,27 (с, 3Н, СН ₃); 6,65 – 8,42 (м, 10Н,
								C_6H_3Br , C_6H_4 , C_4H_3O); 10,41 (c, 1H,
								CONH); 11,58 (c, 1H, NHCO)
11м	Br	H	4–CH ₃	CH_3	63	210 - 212	0,73	2,43 (д, 3Н, СН ₃ , Ј 3,4 Гц); 2,45 (с,
			C_6H_4					3H, CH ₃); 7,38 – 8,25 (м, 7H, C ₆ H ₃ Br,
								C ₆ H ₄); 8,68 (c, 1H, CONH); 12,58 (c,
								1H, NHCO)
12м	Br	Br	C_6H_5	$4-CH_3 C_6H_4$	87	239 - 241	0,68	2,24 (с, 3Н, СН ₃); 6,90 – 7,82 (м, 11Н,
								$C_6H_2Br_2$, C_6H_5 , C_6H_4); 7,90 (c, 1H,
								CONH); 9,90 (c, 1H, NHCO)
13м	Br	Br	C_6H_5	$CH_2C_6H_5$	61	218 - 220	0,70	4,30 (д, 2H, CH ₂ , J 4,7 Гц); 7,10 – 8,00
								(м, 12H, C ₆ H ₂ Br ₂ , 2C ₆ H ₅); 8,77 (с, 1H,
								CONH); 10,03 (c, 1H, NHCO)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
14м	Br	Br	C ₆ H ₅	С ₆ H ₁₁ (цикло- гексил)	74	264 - 266	0,70	1,40 – 2,30 (м, 11H, C ₆ H ₁₁); 7,30 – 7,87 (м, 7H, C ₆ H ₂ Br ₂ , C ₆ H ₅); 7.95 (с, 1H, CONH); 9,90 (с, 1H, NHCO)
15м	Br	Br	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃	60	223 - 225	0,78	0,83 (т, 3H, CH ₃); 1,40 (с, 2H, CCH ₂ C); 3,07 (кв, 2H, NCH ₂); 7,41 – 7,97 (м, 7H, C ₆ H ₂ Br ₂ , C ₆ H ₅); 8,18 (с, 1H, CONH); 9,99 (с, 1H, NHCO)
16м	Br	Br	C ₆ H ₅	NH ₂	84	232 - 234	0,56	5,74 (д, 2H, NH ₂ , J 4,5 Гц); 7,40 – 7,87 (м, 7H, C ₆ H ₂ Br ₂ , C ₆ H ₅); 8,25 (с, 1H, CONH); 8,37 (с, 1H, NHCO)
17м	Cl	Cl	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	76	244 - 246	0,68	2,18 (с, 3H, CH ₃); 6,94 – 7,79 (м, 11H, C ₆ H ₂ Cl ₂ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄); 10,09 (с, 1H, CONH); 10,11 (с, 1H, NHCO)
18м	Cl	Cl	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	86	212 - 214	0,75	4,29 (д, 2H, CH ₂ , J 4,7 Гц); 7,10 – 7,89 (м, 12H, C ₆ H ₂ Cl ₂ , 2C ₆ H ₅); 8,79 (с, 1H, CONH); 10,03 (с, 1H, NHCO)
19м	Cl	C1	4–CH ₃ C ₆ H ₄	4CH ₃ C ₆ H ₄	81	234 - 236	0,72	2,21 (с, 3H, CH ₃); 2,33 (с, 3H, CH ₃); 6,96 – 7,79 (м, 10H, C ₆ H ₂ Cl ₂ , 2 C ₆ H ₄); 9,97 (с, 1H, CONH); 10,13 (с, 1H, NHCO)
20м	Cl	Cl	4–CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	70	234 - 236	0,65	2,35 (с, 3H, CH ₃); 4,30 (д, 2H, CH ₂ , J 5,5 Гц); 7,10 – 7,78 (м, 11H, C ₆ H ₂ Cl ₂ , C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 8,75 (с, 1H, CONH); 9,95 (с, 1H, NHCO)
21м	Cl	Cl	4–CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	74	208 - 210	0,79	0,78 (т, 3H, CH ₃); 1,26 (м, 4H, 2CH ₂); 2,35 (с, 3H, CH ₃); 7,19 – 8,14 (м, 7H, C ₆ H ₂ Cl ₂ , C ₆ H ₄ + CONH); 9,90 (с, 1H, NHCO)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
22м	Cl	Cl	C_6H_5	С ₆ Н ₁₁ (цикло-	71	258 - 260	0,80	1,14 – 1,62 (м, 11Н, С ₆ Н ₁₁); 7,75 –
				гексил)				7,82 (м, 7Н, C ₆ H ₂ Cl ₂ , C ₆ H ₅); 8,00 (с,
								1H, CONH); 9,98 (c, 1H, NHCO)
23м	Cl	Cl	$4-CH_3$	CH ₃	72	222 - 225	0,74	2,35 (с, 3Н, СН ₃); 2,64 (д, 3Н, СН ₃ , J
			C_6H_4					3,8 Гц); 7,19 – 8,21 (м, 7Н, С ₆ H ₂ Cl ₂ ,
								C ₆ H ₄ + CONH); 9,91 (c, 1H, NHCO)
24м	Cl	Cl	4–CH ₃	С ₆ Н ₁₁ (цикло-	57	242 - 244	0,89	1,11 – 1,56 (м, 11Н, С ₆ Н ₁₁); 2,31 (с,
			C_6H_4	гексил)				3H, CH ₃); 7,16 – 7,94 (м, 7H, C ₆ H ₂ Cl ₂ ,
								C ₆ H ₄ + CONH); 9,85 (c, 1H, NHCO)
25м	Cl	Cl	4–CH ₃	NH ₂	60	184 - 186	0,60	2,41 (с, 3H, CH ₃); 5,74 (д, 2H, NH ₂ , J
			C_6H_4					4,5 Гц); 7,27 – 8,14 (м, 7H, C ₆ H ₂ Cl ₂ ,
								$C_6H_4 + CONH$); 8,24 (c, 1H, NHCO)

Система растворителей при определении R_f - хлороформ : ацетон, 1:9

Полученные замещённые амиды и гидразиды N-ароил 5-бром-(5-йод-, 3,5дибром-, 3,5-дихлор-) антраниловых кислот – кристаллические вещества белого или белого с желтоватым оттенком цвета, нерастворимые в воде, растворимые в органических растворителях, таких как ДМСО, ДМФА, этанол, ацетонитрил и диоксан. Амиды (8м, 9м, 12м, 13м, 14м, 17м – 20м, 22м, 24м) трудно растворимы в этаноле. Полученные продукты имеют чёткую температуру плавления.

Общими фрагментами синтезированных замещённых амидов и гидразидов N-ароил 5-бром-(5-йод-, 3,5-дибром-, 3,5-дихлор-) антраниловых кислот являются бензольное кольцо, NH-ацильная и амидная (CONH) группы. Группа сигналов, характеризующая протоны бензольного кольца в ЯМР ¹Н спектрах прописывается в интервалах: 6,65 – 8,42 м.д. – замещённые амиды N-ацил-5- бром- и 5- йодантраниловых кислот; 6,90 – 8,21 м.д. – замещённые амиды и гидразиды N-ацил-3,5дибром- и 3,5- дихлорантраниловых кислот. Сигнал амидной группы наблюдается в интервале 7,90 – 10,41 м. д.. Синглет NH – ацильной группы прописывается в более слабом поле при 8,24 – 12,58 м.д..

Радикал метил в амидах **11м** и **23м** представлен дублетом при 2,45 и 2,64 м.д. с константой непрямого спин – спинового взаимодействия геминальных протонов J = 3,4 и 3,8 Гц, соответственно. Сигнал протонов аминогруппы в гидразидной группе соединений **16м** и **25м** прописывается в виде дублета при 5,74 м.д. с константой непрямого спин – спинового взаимодействия геминальных протонов J = 4,5 Гц. Протоны метиленовой группы бензиламидов (**13м**, **18м**, **20м**) наблюдаются в виде дублета в области 4,29 – 4,30 м.д. с константой непрямого спин – спинового взаимодействия геминальных протонов J = 4,5 Гц. Протоны метиленовой группы бензиламидов (**13м**, **18м**, **20м**) наблюдаются в виде дублета в области 4,29 – 4,30 м.д. с константой непрямого спин – спинового взаимодействия геминальных протонов J = 4,70 – 5,50 Гц.

В ИК – спектрах (см. экспериментальную часть) в области 3344 – 3088 см⁻¹ наблюдается полоса поглощения валентных колебаний NH-ацильной и амидной (CONH) групп. Полоса "Амид I", которая обусловлена сложными колебаниями карбонильной группы (C=O), смещена в низкочастотную область 1752 – 1615 см⁻¹. Такая же закономерность наблюдается и для полосы "Амид II" (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO), которая расположена в области 1592–1520 см⁻¹ [47, 69].

328

6.2. Получение N[/]-ацилгидразидов N–бензоил–3,5–дибром антраниловой кислоты

Реакцией дециклизации гидразида N-бензоил-3,5-дибром антраниловой кислоты с 2-замещенными 3,1-бензоксазин-4(3*H*)-онами при кипячении в диоксане в течение 3 часов [250], синтезированы N[/]-ацилгидразиды N-бензоил-3,5дибром антраниловых кислот (**26м** – **34м**) (Схема 12).

Схема 12 – Реакция дециклизации гидразида N–бензоил–3,5–дибром антраниловой кислоты с 2-замещенными 3,1-бензоксазин-4(3*H*)-онами



26м – 34м

X=I, Y = H, R= C₆H₅ (**26**м); X=Br, Y = H, R= 2-фурил (**27**м); X=Br, Y = H, R= CH₂C₆H₅ (**28**м); X=Br, Y = Br, R= CH₂C₆H₅ (**29**м); X=Br, Y = Br, R= C₆H₅ (**30**м); X=Br, Y = Br, R= 4-CH₃ C₆H₄ (**31**м); X=Br, Y = Br, R= CH₃ (**32**м); X=Br, Y = Br, R= CH₂Cl (**33**м); X=Cl, Y = Cl, R= 4-CH₃ C₆H₄ (**34**м)

Полученные соединения представляют собой белые кристаллические вещества с кремоватым или желтоватым оттенком, нерастворимые в воде, растворимые в органических растворителях: этанол, хлороформ, диметилсульфоксид, диоксан, диметилформамид. Полученные продукты имеют четкую температуру плавления. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ЯМР ¹Н -спектроскопии. Физико-химические свойства и данные ЯМР ¹Н спектров полученных веществ представлены в таблице 193. Общими фрагментами, полученных соединений являются бензольное кольцо, NH-ацильная и гидразидная (CONHNH) группы. Протоны бензольного кольца прописываются совместно в виде мультиплета в интервале от 7,16 до 8,56 м.д. Сигнал протонов гидразидной группы (CON<u>H</u>N) проявляется при 8,25 – 8,52 м.д. Протоны ацилированной аминогруппы гидразидного фрагмента (CONHN<u>H</u>CO) прописываются при 5,71 - 5,98 м.д.. Протоны NH-ацильного фрагмента синтезированных соединений прописываются в более слабом поле в виде синглета в интервале 8,39 - 12,10 м.д..

Сигнал протонов двух аминогрупп в гидразидной группе (CON<u>H</u>N<u>H</u>CO) прописывается в виде дублета при 5,71 – 5,98 м.д. с константой непрямого спин – спинового взаимодействия J в интервале 4,2 – 4,5 Гц.

В ИК – спектрах (см. экспериментальную часть) в области 3421 – 3294 см⁻¹ наблюдается полоса поглощения валентных колебаний NH-ацильной и гидразидной (CONHNH) групп. Полоса "Амид I", которая обусловлена сложными колебаниями карбонильной группы (C=O), смещена в низкочастотную область 1710 – 1640 см⁻¹. Такая же закономерность наблюдается и для полосы "Амид II" (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO), которая расположена в области 1596 – 1519 см⁻¹ [47, 69].



N⁰	X	Y	R	Выход,	Т _{пл.} , ⁰ С	R _f	Спектры ¹ Н ЯМР (ДМСО- d ₆), δ, м.д.
				%		X:A,	
						1:9	
1	2	3	4	5	6	7	8
26м	Ι	Η	C ₆ H ₅	85,75	186 -	0,92	5,74 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,5 Гц); 7,47 – 8,38 (м, 15H, C ₆ H ₂ Br ₂ ,
					188		C ₆ H ₅ , C ₆ H ₃ I, C ₆ H ₅); 8,52 (c, 1H, NHCO); 12,10 (c, 1H, NHCOC ₆ H ₅)
27м	Br	Η	2-фурил	41,37	180 -	0,67	5,98 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,5 Гц); 6,74 – 8,56 (м, 19H, NHCOC ₆ H ₅ ,
					182		C ₆ H ₂ Br ₂ , C ₆ H ₃ Br, C ₆ H ₅ , C ₄ H ₃ O, NHCO); 11,11 (с, 1H, NHCO(2-фурил))
28м	Br	Η	CH ₂ C ₆ H ₅	77,31	208 -	0,65	3,76 (с, 2H, CH ₂); 5,74 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,2 Гц); 7,29 – 8,39 (м,
					210		15H, $C_6H_2Br_2$, C_6H_5 , C_6H_3Br , C_6H_5); 8,46 (c, 1H, NHCOC ₆ H ₅); 11,06 (c,
							1H, NHCO $CH_2C_6H_5$)

1	2	3	4	5	6	7	8
29м	Br	Br	CH ₂ C ₆ H ₅	83,75	210 -	0,83	3,65 (с, 2H, CH ₂); 5,74 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,5 Гц); 7,16 – 8,25 (м,
					212		14H, C ₆ H ₂ Br ₂ , C ₆ H ₅ , C ₆ H ₂ Br ₂ , C ₆ H ₅); 8,39 (c, 1H, NHCOC ₆ H ₅); 10,04
							(c, 1H, NHCO $CH_2C_6H_5$)
30м	Br	Br	C ₆ H ₅	82,12	174 -	0,54	5,74 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,5 Гц); 7,47 – 8,26 (м, 14H, C ₆ H ₂ Br ₂ ,
					176		C ₆ H ₅ , C ₆ H ₂ Br ₂ , C ₆ H ₅); 8,39 (c, 1H, NHCO C ₆ H ₅); 8,49 (c, 1H, NHCO
							C_6H_5)
31м	Br	Br	4-CH ₃	81,07	198 -	0,92	2,42 (с, 3H, CH ₃); 5,73 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,5 Гц); 7,42 – 8,21 (м,
			C_6H_4		200		$13H, C_6H_2Br_2, C_6H_5, C_6H_2Br_2, C_6H_4); 8,29 (c, 1H, NHCOC_6H_5(4-CH_3));$
							8,39 (c, 1H, NHCOC ₆ H ₅)
32м	Br	Br	CH ₃	45,39	232 -	0,65	3,34 (с, 3H, CH ₃); 5,74 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,2 Гц); 7,47 – 7,87 (м,
					234		13H, $C_6H_2Br_2$, C_6H_5 , $C_6H_2Br_2$, C_6H_4); 8,26 (c, 1H, NHCOC ₆ H ₅); 8,39 (c,
							1H, NHCOCH ₃)
33м	Br	Br	CH ₂ Cl	60,57	210 -	0,73	4,27 (с, 2H, CH ₂); 5,71 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,5 Гц); 7,47 – 8,27 (м,
					212		13H, $C_6H_2Br_2$, C_6H_5 , $C_6H_2Br_2$, C_6H_4); 8,39 (c, 1H, NHCOC ₆ H ₅); 10,18 (c,
							1H, NHCOCH ₂ Cl)
34м	Cl	Cl	4-CH ₃	86,92	180 -	0,76	2,42 (с, 3H, CH ₃); 5,73 (д, 2H, CONHNHCO, J 4,2 Гц); 7,42 – 8,26 (м,
			C_6H_4		182		13H, $C_6H_2Br_2$, C_6H_5 , $C_6H_2Cl_2$, C_6H_4); 8,25 (c, 1H, NHCOC ₆ H ₅ (4-CH ₃));
							8,39 (c, 1H, NHCOC ₆ H ₅)

Система растворителей при определении R_f - хлороформ : ацетон, 1:9

6.3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹Н синтезированных соединений записаны на Фурьеспектрометре Мегсигу – 300ВВ (рабочая частота 300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан (ГМДС). Расчёт химических сдвигов протонов вели по шкале δ , м.д.. ИК-спектры соединений сняты на спектрометре Specord M-80 и ИК Фурье спектрометре IRAffinity-1S с высокочувствительным термостабилизированным детектором DLATG (Shimadzu) в таблетках калия бромида. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом TCX на пластинах Silufol UV-254[®] в системе ацетон : хлороформ, 1 : 9, пятна детектировали парами йода и в УФ свете. Масс-спектры получены в режиме ESI+ методом ультра-ВЭЖХ-МС (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, масс-детектор Xevo TQD, УФ-детектор ACQUITY UPLC PDA el Detector), пробу растворяли в ацетонитриле.

6,8-Дибром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3Н)-он (5м)

Конденсация смеси 3,0 г. (0,0097 моль) 3,5-дибромантраниловой кислоты и 2,81 г. (0,02 моль) хлорангидрида бензойной кислоты в 4 мл пиридина. Смесь перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную массу нейтрализуют 15 мл 5% раствора карбоната натрия, выделившийся осадок отфильтровывают. Промывают на фильтре холодной водой, для удаления пиридина и перекристаллизовывают из этанола. Выход: 1,97 г. (50,90 %). Т_{пл.} = 190-192 ⁰C.

ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 1740 (<u>СО</u>-О); 1655, 1600 (С=N).

6,8-Дихлор-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3Н)-он (6м)

ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 1752 (<u>СО</u>-О); 1656, 1612 (С=N).

6,8-Дихлор-2-(4[/]-метилфенил)-3,1-бензоксазин-4(3*H***)-он (7м) ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 1768 (<u>СО</u>-О); 1656, 1612 (С=N).**

4-Метилфениламид N-бензоил-5- бромантраниловой кислоты (9м)

К смеси 0,69 г (0,0020 моль) 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она и 0,32 г (0,0030 моль) пара-толуидина добавляют 4 мл ДМСО и 4 мл ледяной уксусной кислоты, нагревают до температуры 120 ⁰С, затем смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол : этилацетат (1:1).

Выход: 0,75 г (87%), т.пл. = 236 - 238⁰С.

ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 3344, 3268 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1660, 1632 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1568, 1549 (CONH, NHCO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 410,9 (М+Н⁺).

Другие амиды (8м, 10м – 15м, 17м – 24м), получены аналогично.

4-Метилфениламид N-бензоил-5- йодантраниловой кислоты (8м) ИК-спектр, v, см⁻¹ (KBr): 3330 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1670, 1630, 1615 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1570, 1540 (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 456,86 (М+Н⁺).

4^{//}-Метилфениламид N-(2[/]-фураноил)-5-бромантраниловой кислоты (10м) ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВr): 3288 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1712, 1652, 1628 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1560, 1544 (CO<u>NH, NH</u>CO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 398,83 (М+Н⁺).

4-Метилфениламид N-бензоил-3,5- дибромантраниловой кислоты (12м) ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 3304, 3232 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1648, 1628 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1592, 1520 (CO<u>NH, NH</u>CO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 488,78 (М+Н⁺).

Бензиламид N-бензоил-3,5- дибромантраниловой кислоты (13м) ИК-спектр, v, см⁻¹ (KBr): 3344, 3264 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1640, 1626 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1560, 1532 (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 488,75 (М+Н⁺).

4-Метилфениламид- N-бензоил–3,5– дихлорантраниловой кислоты (17м) ИК-спектр, v, см⁻¹ (KBr): 3232, 3104 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1644, 1624 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1576, 1560, 1544 (CO<u>NH, NH</u>CO). Масс-спектр (ESI+): m/z 398,90 (М+Н⁺).

Бензиламид N-бензоил-3,5- дихлорантраниловой кислоты (18м)

ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 3272, 3104 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1752, 1704, 1656 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1580, 1520 (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 398,85 (М+Н⁺).

4^{//}- Метилфениламид- N-(4[/]- Метилбензоил)- 3,5- дихлорантраниловой кислоты (19м)

ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 3320, 3232 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1648, 1628 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1584, 1576, 1528 (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 412,89 (М+Н⁺).

Бензиламид N-(4[′]- Метилбензоил)- 3,5- дихлорантраниловой кислоты (20м) ИК-спектр, v, см⁻¹ (KBr): 3344, 3280 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1656, 1644, 1632 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1584, 1548 (CO<u>NH, NH</u>CO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 412,89 (М+Н⁺).

Бутиламид N-(4[′]- Метилбензоил)- 3,5- дихлорантраниловой кислоты (21м) ИК-спектр, v, см⁻¹ (KBr): 3280, 3088 (<u>NH</u>CO, CO<u>NH</u>); 1744, 1656, 1648 (<u>CO</u>NH, NH<u>CO</u>); 1568, 1536 (CO<u>NH, NH</u>CO).

Масс-спектр (ESI+): m/z 378,91 (М+Н⁺).

Гидразид N-бензоил-3,5-дибром антраниловой кислоты (16м)

К раствору 1,30 г (0,0034 моль) 6,8-дибром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она в 10 мл 96%-ного этанола прибавляют раствор из 0,090 г (0,0034 моль) гидразин гидрата в 5 мл 96%-ного этанола при перемешивании. После выдерживания в течение 1 часа при 18 ⁰С выпадает белый осадок, который отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Выход: 1,18 г (84,80 %). $T_{пл.} = 232 - 234$ ⁰C.

ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 3360, 3240 (СО<u>NH</u>); 3130 (<u>NH</u>CO); 1700 (<u>CO</u>NH); 1640 (NH<u>CO</u>); 1590, 1560 (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO).

Соединение 25м получено аналогично.

N'- (5'-Бромбензоил-N''-фенилацетил) гидразид N-бензоил-3,5- дибром антраниловой кислоты (28м)

Смесь 0,15 г (0,00036 моль) гидразида N- бензоил- 3,5- дибромантраниловой кислоты и 0,11 г (0,00036 моль) 6-бром-2-бензил-3,1- бензоксазин-4(3*H*)-она в 10 мл диоксана кипятят в течение 3 часов, упаривают растворитель, охлаждают. Полученный осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси диоксан : этанол.

Выход: 0,20 г (77,31%). Т_{пл.}= 208-210 ⁰С.

ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 3421, 3355, 3299 (СО<u>NH</u>, <u>NH</u>CO); 1702, 1683 (<u>CO</u>NH); 1647 (NH<u>CO</u>); 1596, 1519 (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO).

Соединения 26м, 27м, 29м – 34м получены аналогично.

N[/]- (5[/]-Бромбензоил-N^{//}-(2-фураноил) гидразид N-бензоил-3,5- дибром антраниловой кислоты (27м)

ИК-спектр, v, см⁻¹ (КВг): 3423, 3294 (СО<u>NH</u>, <u>NH</u>CO); 1710, 1682 (<u>CO</u>NH); 1640 (NH<u>CO</u>); 1592, 1523 (CO<u>NH</u>, <u>NH</u>CO).

6.4. Биологическая активность моно (ди) галоген замещённых производных антраниловой кислоты

Учитывая литературные данные о биологической активности моно (ди) галогензамещённых производных антраниловой кислоты, а также результаты виртуального скрининга, проведённые на кафедре фармацевтической химии ФОО Пермской государственной фармацевтической академии, синтезированные соединения были исследованы на противовоспалительную, анальгетическую и противомикробную активности.

Проведён скрининг на ПВА и АА 10 веществ 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. Противомикробная активность 23 соединений исследована в Пермской государственной фармацевтической академии зав. кафедрой микробиологии к.ф.н., доцентом Новиковой В. В. (кафедра микробиологии).

6.4.1. Противовоспалительная активность

Противовоспалительное действие 10 соединений исследовали на модели каррагенинового отёка [117, 133].

Исследование проводилось на крысах массой 180 – 250 г., обоего пола (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отёка, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагенина. Увеличение объёма стопы, свидетельствующее о развитии отёка, оценивали онкометрически [116] до введения, через 3 и 5 часов после введения каррагенина. Исследуемое вещество вводили внутрибрюшинно в дозе 25 и 50 мг/кг за 30 минут до ведения флогогенного агента. Контролем служили животные, не получавшие препарата. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента [118] и считали достоверными при р≤ 0,05. В качестве структурного аналога использовали натриевую соль мефенамовой кислоты [84], которую инъецировали из расчёта 50 мг/кг, а в качестве аналогов по действию применяли ортофен [84] и нимесулид, которые инъецировали из расчёта 25 мг/кг и 50 мг/кг, соответственно, в условиях, аналогичных описанным для тестируемых соединений.

Результаты испытаний представлены в таблице 194.





 \mathbb{R}^2 № Х Y \mathbb{R}^1 Доза 25 мг/кг в/брюшинно Доза 50 мг/кг в/ брюшинно Прирост объёма стопы, % Прирост объёма стопы, Торможение Торможение отёка стопы, % % отёка стопы, % 3ч 5ч 3ч 5ч 3ч 5ч 3ч 5ч 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1 2 3 4 C_6H_5 $4-CH_3 C_6H_4$ 23,30±0,25 32,80±0,35 43,74 52,38* 37,3±8,10 43,6±8,50 43,5* 17,1* 8м Ι Η Контроль 41,40±0,38 68,90±0,30 66,1±6,70 52,6±3,90 Br Η C_6H_5 $4-CH_3C_6H_4$ 27.50±0.35 26,2±0,28 33.57* 62,32* 42,2±9,30 14.9 ± 5.40 36,2* 71,7* 9м 41,40±0,38 68,90±0,30 Контроль 66,1±6,70 52,6±3,90 34,0* 0^{*} Br Η 2-фурил $4-CH_3 C_6H_4$ 43,60±7,70 57,60±10,10 19,08±7,09 71,1 10м _ _ 66,10±6,70 52,60±3,90 66,1±6,70 Контроль 47,65* 47.3* 12м Br C_6H_5 $4-CH_3C_6H_4$ 26,65±0,22 36,05±0,22 35.62 34.8 ± 8.80 46,4±6,20 11.0^{*} Br 41,40±0,38 68,90±0,30 66,1±6,70 52,6±3,90 Контроль 21,4* $21,5^{*}$ 45,8* 13м Br Br C_6H_5 $CH_2C_6H_5$ 51,90±9,20 63,90±9,90 35,8±4,20 _ _ 66,10±6,70 Контроль 52,60±3,90 66,1±6,70 45,4* 36,5* $4-CH_3C_6H_4$ 35,54* 47,62* 36,1±5,60 33,4±8,30 17м Cl Cl C_6H_5 26,70±0,31 36,05±0,26 Контроль 41,40±0,38 68,90±0,30 66,1±6,70 52,6±3,90

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
18м	C1	Cl	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	36,50±5,12	41,90±7,40	44,8**	43,3**	15,27±4,65	—	76,9**	—
	1		Контроль		66,10±6,70	73,90±8,00			66,1±6,70			
19м	Cl	C1	$4-CH_3 C_6H_4$	$4-CH_3 C_6H_4$	24,95±0,28	32,90±0,12	39,78**	52,25**	37,2±5,60	43,1±5,50	43,7**	18,0*
			Контроль		41,40±0,38	68,90±0,30			66,1±6,70	52,6±3,90		
20м	20м Cl Cl 4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ C ₆ H ₅					33,70±5,20	28,3*	35,9**	17,89±5,03	_	72,9**	_
Контроль					66,10±6,70	52,60±3,90			66,1±6,70			
21м	Cl	Cl	$4\text{-}CH_3 C_6H_4$	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	19,10±7,10	23,60±4,80	71,1**	68,10**	17,98±4,71	_	72,8**	_
	Контроль					73,90±8,00			66,1±6,70			
	Натри	иевая (соль мефенамо	вой кислоты					$20,3 \pm 4,20$	34,3 ± 3,20	42,3**	38,8*
			Контроль						$35,3 \pm 3,30$	$56,0 \pm 4,00$		
			Ортофен		$27,7 \pm 5,00$	$23,8 \pm 6,00$	62,1**	68,8**				
			Контроль		73,0	$76{,}2\pm 6{,}00$						
					±10,60							
			Нимесулид						33,9 ± 6,80		48,7**	
			Контроль						66,10±6,70			

P > 0.05 *; $P \le 0.05$ ** – достоверность по сравнению с соответствующим контролем.

Проведено исследование противовоспалительной активности 10 замещенных амидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот (таблица 194). Выраженную ПВА свыше 30% в дозе 25 и 50 мг/кг, проявили восемь (8м – 10м, 12м, 13м, 17м, 18м, 21м) из десяти исследованных соединений. Соединения (20м) и (13м) выраженную ПВА, свыше 30%, проявили только в дозе 50 мг/кг при исследовании через 3 часа – 72,9% и 45,8%, соответственно. Исследование бензиламидов (20м) и (13м) в дозе 25 мг/кг показало слабую активность от 28,3% до 21,4%, при исследовании через 5 часов у соединения (20м) увеличивается ПВА до 35,9%.

Введение радикалов в амидную группу, таких как 4-метилфенил (8м – 10м, 12м, 17м, 19м) приводит к увеличению силы торможения отёка в течение 3 часа и составляет от 33,57 до 43,74%, в дозе 25 мг/кг, и от 36,20% до 71,10% в дозе 50 мг/кг, в сравнении с другими амидами этого ряда. Активными так же, являются соединения, содержащие в амидной группе бутильный (21м) и бензильный (13м, 18м, 20м) заместители, значения ПВА при исследовании в дозе 50 мг/кг через 3 часа находятся в интервале от 45,8% до 76,9%.

Соединения (9м) и (21м) в сравнении с ортофеном при исследовании через 5 часов, показали противовоспалительную активность на уровне ортофена в дозе сопоставимой с ним (25 мг/кг). При сравнении противовоспалительного действия соединений (9м) и (21м), и лекарственного препарата нимесулида взятые в дозе 50 мг/кг выяснилось, что соединение (21м) в 1,5 раза активнее нимесулида.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что исследованный класс веществ являются перспективным для поиска биологически активных соединений, обладающих выраженным противовоспалительным действием. Полученный вывод подтверждается патентом на соединение **9м**: 4- метилфениламид N-бензоил – 5–бромантраниловой кислоты [99].

6.4.2. Анальгетическая активность

С целью изучения АА, все соединения были исследованы по методике «горячая пластинка» [116, 173].

Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальной слизи за 30 минут до начала тестирования. Мышь помещали на металлическую пластинку, нагретую до температуры 53,5 ⁰С и накрывали стеклянной воронкой. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке до момента облизывания задних лапок измеряемая в секундах. Время наступления оборонительного рефлекса определялось через 0,5ч, 1ч, 1,5ч, 2ч, 2,5ч после введения соединений. АА исследуемых соединений сравнивали с таковой у препарата сравнения метамизол натрия [84] и структурного аналога - мефенамовая кислота [84], в дозе 50 мг/кг. Результаты испытаний представлены в таблице 195.

Среди исследованных 10 соединений (таблица 195), АА свыше 20 сек, обладают два соединения (**9**м) и (**17**м): 20,84 и 22,00 сек., соответственно. Введение в NH-ацильную группу заместителей: 4-метилбензоил- и 2-фурил-, и галогенирование кольца антраниловой кислоты бромом и йодом в положения 3 и 5, приводит к ослаблению АА от 19,00 до 16,80 сек.

Производные амиды N-бензоил 3,5-дибром антраниловой кислоты с заместителями в амидной группе бензил- (13м) и 4-метилфенил- (12м), проявляют слабую анальгетическую активность 12,7 и 13,3 секунд, соответственно.

В результате исследования AA на модели горячая пластинка, активность свыше 20 сек. проявили два соединения: (9м) и (17м).

х стинка» замещенных амидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот

N⁰	X	Y	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	Время оборони-	Время оборони-	Р по сравнению
					тельного	тельного	с контролем
					рефлекса, сек	рефлекса, сек	
1	2	3	4	5	6	7	8
8м	Ι	Н	C_6H_5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	17,70±1,0	17,70***	<0,05
9м	Br	Н	C_6H_5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	20,84±1,4	20,84**	<0,05
10м	Br	Н	2-фурил	4-CH ₃ C ₆ H ₄	16,80±0,7	$16,80^{**}$	<0,05
12м	Br	Br	C_6H_5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	13,30±1,1	13,30*	>0,05
13м	Br	Br	C_6H_5	$CH_2C_6H_5$	12,70±1,3	$12,70^{*}$	>0,05
17м	Cl	Cl	C_6H_5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	22,00±1,1	$22,00^{**}$	<0,05
18м	Cl	Cl	C_6H_5	$CH_2C_6H_5$	17,70±1,9	17,70***	<0,05
19м	Cl	Cl	$4-CH_3 C_6H_4$	4-CH ₃ C ₆ H ₄	$17,80{\pm}0,8$	17,80**	<0,05
20м	Cl	Cl	$4-CH_3 C_6H_4$	$CH_2C_6H_5$	16,80±2,6	$16,80^{*}$	<0,05
21м	Cl	Cl	$4-CH_3 C_6H_4$	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	19,00±0,9	19,00**	<0,05
			Метамизол натрия	A	$12,6 \pm 1,2$	12,60**	0,05
			Контроль		$11,30 \pm 0,9$		_
		Ν	Іефенамовая кисло	ота	23,8±1,4**	23,8**	
			Контроль		11,4±0,2		

 $P > 0.05^*$; $P \le 0.05^{**}$ – достоверность по сравнению с соответствующим контролем.

АА на модели «уксусных корчей» замещенных амидов N-ароил 5-йод-, 5бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот определяли на белых беспородных мышах массой 22-30 г, содержащихся на обычном рационе вивария, по методике «уксусных корчей» [116]. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75%-ного раствора внутрибрюшинно в левую подвздошную область в объёме 0,2 мл, подсчёт «корчей» производили в течение 15 минут. Исследуемые соединений вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг, за 30 минут до введения уксусной кислоты. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» в сравнении с контрольными животными. Результаты статистически обработаны с вычислением критерия Фишера – Стьюдента. Эффект считали достоверным при р < 0,05, В качестве эталона сравнения использован метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. В контрольную группу было включено по 6 мышей. Результаты испытаний представлены в таблице 196.

Исследование анальгетической активности на модели «уксусных корчей» замещенных амидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот позволило обнаружить у восьми соединений (8м – 10м, 12м, 13м, 17м, 18м, 21м) выраженную АА от 62,3 до 93,0% в сравнении с аналогом по действию метамизолом натрия. Слабую АА показали два соединения 4-метилфениламид (19м) и бензиламид (20м) N-(4[/]-метилбензоил) –3,5–дихлорантраниловой кислоты, 24,6 и 36,6%, соответственно.

При проведении сравнения с аналогом по действию нимесулидом, выраженную АА показали 5 соединений. АА равна 84,5% для 4- метилфениламида (12м) и 80% для бензиламида (13м) N-бензоил-3,5-дибром антраниловой кислоты. Введение в положения 3 и 5 антраниловой кислоты вместо атомов брома атомов хлора (3,5-дихлор), и заместителей: 4- метилфенил (17м) и бензил (18м) в амидную группу, приводит к повышению АА и составляет 93,0 и 87,7 %, соответственно. Наличие заместителя бутил в амидной группе соединения 21м, вызывает увеличение АА до 91,9%, превышая препараты сравнения метамизол натрия (50,7 %) и нимесулид (75,5 %). Таблица 196 – Результаты экспериментального исследования анальгетической активности на модели «уксусных корчей» замещенных амидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот

N⁰	Х	Y	R ¹	\mathbf{R}^2	Количество кор-	% уменьшения корчей	Р по сравнению
					чей	по сравнению с кон-	с контролем
						тролем	
1	2	3	4	5	6	7	8
8м	Ι	Η	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	$9,50 \pm 3,8$	66,5*	<0,05
9м	Br	Η	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	$8,70 \pm 3,1$	69,4*	<0,05
10м	Br	Н	2-фурил	4-CH ₃ C ₆ H ₄	$10,70 \pm 3,1$	62,3*	<0,05
12м	Br	Br	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	$4,40 \pm 2,5^*$	84,5*	<0,05
13м	Br	Br	C ₆ H ₅	$CH_2C_6H_5$	$5,70 \pm 3,4^{*}$	$80,0^{*}$	<0,05
17м	C1	Cl	C ₆ H ₅	$4-CH_3 C_6H_4$	$2,00 \pm 0,7^{*}$	93,0**	<0,05
18м	C1	Cl	C ₆ H ₅	$CH_2C_6H_5$	$3,50 \pm 0,3^{*}$	87,7**	<0,001
19м	C1	Cl	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	$21,40 \pm 2,5$	24,6	>0,05
20м	C1	Cl	4-CH ₃ C ₆ H ₄	$CH_2C_6H_5$	$18,00 \pm 5,6$	36,6	>0,05
21м	C1	Cl	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	$2,30 \pm 0,2^{*}$	91,9***	<0,001
			Метамизол натрия	[$14,00 \pm 0,5$	50,7**	<0,05
			Нимесулид		$7,50 \pm 2,23$	75,5***	<0,001
			Контроль		$28,\!40 \pm 0,\!68$		—

 $P > 0.05^*$; $P \le 0.05^{**}$, $P \le 0.001^{***}$ – достоверность по сравнению с соответствующим контролем.

 R^2

ΝΗ

6.4.3. Противомикробная активность

Среди синтезированных производных моно (ди) галоген замещённых антраниловых кислот, 23 соединения были подвергнуты испытаниям на антимикробное действие.

Определение бактериостатической активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [117]. Для всех исследуемых соединений были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) в отношении фармакопейных штаммов: Staphylococcus Aureus ATCC 6538-Р, Escherichia Coli ATCC 25922. Посевы производили в мясопептонный бульон (рН 7,0) с различной концентрацией испытуемых соединений. Культуры выращивали в пробирках на скошенной агаризированной среде (мясопептонный агар). Для определения противомикробной активности использовалась 18-20 часовая культура. Для приготовления рабочей взвеси микробов производили смыв выросшей культуры изотоническим раствором хлорида натрия и устанавливали плотность микробной взвеси по стандарту мутности 5 единиц. Далее из полученной микробной взвеси (500 000 000 микробных тел на 1 мл) готовили рабочий раствор бактерий с концентрацией 5 000 000 микробных тел на 1 мл. Данную взвесь микробов вносили в количестве 0,1 мл в пробирки с серийными разведениями изучаемого препарата. Таким образом, микробная нагрузка при определении противомикробного действия составила 250 000 микробных тел на 1 мл. Изучаемое соединение в количестве 50 мг растворяли в 5 мл ДМСО; 1 мл полученного разведения (1:100) соединяли с 4 мл мясопептонного бульона (1:500). Далее готовили ряд серийных разведений соединения с двукратно уменьшающейся концентрацией.

Через 18-20 ч. выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 37⁰С фиксировали результат. МПК определяли по отсутствию признаков роста микробов на питательной среде: последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК соединения в отношении данного штамма. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с

действием диоксидина [91]. Результаты изучения противомикробной активности соединений представлены в таблицах 197 и 198.

Изучено противомикробное действие замещённых амидов и гидразидов Nароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот (таблица 197).

Таблица 197 – Противомикробная активность замещенных амидов и гидразида N-

ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5-дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот

NH^{R²}



Среди исследованных соединений слабую противомикробную активность проявило соединение **24м** – 500 мкг/мл в отношении *E. coli* и 1000 мкг/мл – *S. aureus*. В своей структуре содержит во NH-ацильном фрагменте заместитель 4-

метилфенил, а в амидной группе циклогексил. Слабую активность (1000 мкг/мл) в отношении *S.aureus* проявили соединения **9м**, **14м**, **17м** – **21м**, остальные соединения оказались неактивны > 1000. Исследование противомикробной активности к кишечной палочке соединений **12м** – **14м**, **17м**, **19м**, **21м**, **22м**, показало слабую активность равную 1000 мкг/мл. Соединения **8м**, **9м**, **10м**, **16м**, **18м**, **20м** оказались неактивны. Изученные амиды **8м**, **10м**, **16м** неактивны в отношении обоих штаммов.

Усложнение структуры введением в гидразидную группу остатка антраниловой кислоты реакцией дециклизации гидразида N–бензоил–3,5–дибром антраниловой кислоты с соответствующими 2-замещенными 3,1-бензоксазин-4(3*H*)онами, не привело к увеличению противомикробной активности, изученные гидразиды в основном неактивны (>1000) в отношении *S.aureus* и *E.coli*.

Таблица 198 – Противомикробная активность замещенных N[/]- ацилгидразидов N-

бензоил-3,5- дибромантраниловой кислоты

Br C NH-NH

				X		
Соед-	X	Y	R	Противом	икробная	
ние				активность, МПК, мкг/м		
				S. aureus	E. coli	
1	2	3	4	5	6	
26м	Ι	Н	C_6H_5	1000	>1000	
27м	Br	H	2-фурил	>1000	>1000	
28м	Br	H	$CH_2C_6H_5$	500	1000	
29м	Br	Br	$CH_2C_6H_5$	1000	>1000	
30м	Br	Br	C_6H_5	>1000	>1000	
31м	Br	Br	$4-CH_3 C_6H_4$	1000	1000	
32м	Br	Br	CH ₃	>1000	>1000	
33м	Br	Br	CH ₂ Cl	>1000	>1000	
34м	Cl	Cl	$4-CH_3 C_6H_4$	1000	>1000	
	Ди	юкси	дин	62,5 - 1000	3,9 - 62,5	

Среди исследованных соединений наиболее активным является **28м** – 1000 мкг/мл в отношении *E. coli* и 500 мкг/мл – *S. aureus* (таблица 198).

6.5. Анализ результатов целенаправленного синтеза биологически активных веществ

Для целенаправленного синтеза БАВ при проведении молекулярного дизайна соединений с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями, были использованы результаты виртуального скрининга 345 соединений на ПВА, АА и ПМА, полученные с помощью прогнозного комплекса (рисунок 131). Прогнозный комплекс, основанный на качественных и количественных соотношениях «структура-активность», состоит из 3 модулей – компьютерных программ.



Рисунок 131 – Прогнозный комплекс для проведения целенаправленного синтеза БАВ

Результаты проведенного целенаправленного синтеза, показаны на выборке, состоящей из десяти соединений (рис. 132) [28], обладающих по результатам проведенного скрининга, выраженными ПВА и АА, и слабой ПМА, более 250 мкг/мл, по отношению к *E.coli* и *S.aureus* (таблицы 198 – 201).



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 = Br, R¹ = C₆H₅, R² = 4-CH₃ C₆H₄ (12м); X= Br, Y = Br, R¹ = C₆H₅, R² = CH₂C₆H₅ (13м); 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)

Проведен качественный отбор соединений с использованием интервалов «активных» структур по Вецог1 и Вецог2 с ПВА, торможение каррагенинового отёка которых составляет свыше 30% (таблица 199), по результатам отбора 9 соединений из десяти активны, лишь одно соединение 12 – неактивно.

N⁰	-	Прогноз ПВ	A	Доверительный	ПВА	ПВА
	количе-	качествен	ный: «+»-	интервал	эксп, 3	эксп, 3
	ствен-	акти	ИВНО	ПВА _{рассч.} , %	ч., в/бр	ч., в/бр
	ный			-	25	50
	ПВА	по инт-	по инт-		мг/кг,	мг/кг,
	рассч, %	лам	лам		%	%
		Ве ЦОГ1	Ве ЦОГ2			
1	2	3	4	5	6	7
8м	41,04	+	+	27,80 ÷ 54,28	43,74	43,50
9м	38,85	+	+	25,61 ÷ 52,09	33,57	36,20
10м	50,45	+	+	37,21 ÷ 63,69	34,00	71,10
12м	44,08			$30,84 \div 57,32$	35,62	47,30
13м	45,00	+	+	31,76 ÷ 58,24	21,40	45,80
17м	42,33	+	+	$29,09 \div 55,57$	35,54	45,40
18м	48,90	+	+	35,66 ÷ 62,14	44,80	76,90
19м	45,16	+	+	31,92 ÷ 58,40	39,78	43,70
20м	43,00	+	+	29,76 ÷ 56,24	28,30	72,90
21м	56,30	+	+	$43,06 \div 69,54$	71,10	72,80

Таблица 199 – Результаты целенаправленного синтеза на ПЕ	ЗA
--	----

Проверка 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, показало 3 ошибки, эффективность при проверке на этой модели составляет 70%.

Высокий результат – 90%, при исследовании ПВА в дозе 50 мг/кг, объясняется тем, что модель качественного отбора соединений с ПВА свыше 30% разработана на основе результатов изученных в дозе 50 мг/кг, поэтому уменьшение дозы в два раза приводит к незначительному снижению точности до 70%.

С использованием качественной модели «структура-AA» основанной на интервалах скоринговых функций «активных» структур по Вецог1 и Вецог2, проведен качественный отбор соединений с AA по тесту горячая пластинка свыше 20 сек (таблица 200). Качественный прогноз по Вецог1 показал наличие четырёх потенциально активных соединений, а с использованием интервалов по Вецог2 – 5 соединений.

No	Προγμος Δ Δ			порерительный	ΔΔ	ΔΔ
J1 <u>⊆</u>		Прогноз АА		доверительный	АА	
	количе-	качественный: «+»-		интервал	эксп,	эксп,
	ствен-	активно		AA _{рассч.} , сек	сек	%
	ный				(«гор.	(«укс.
	AA	по инт-	по инт-		пла-	кор-
	рассч,	лам	лам		стин-	чи»)
	сек	Ве ЦОГ1	Ве ЦОГ2		ка»)	
1	2	3	4	5	6	7
8м	19	+	+	8,68 ÷ 29,32	17,70	66,5
9м	20	+	+	6,76 ÷ 33,24	20,84	69,4
10м	16			2,76 ÷ 29,24	16,80	62,3
12м	13	+	+	$-0,24 \div 26,24$	13,30	84,5
13м	15			$1,76 \div 28,24$	12,70	80,0
17м	26	+	+	12,76 ÷ 39,24	22,00	93,0
18м	20			6,76 ÷ 33,24	17,70	87,7
19м	19			5,76 ÷ 32,24	17,80	24,6
20м	17			3,76 ÷ 30,24	16,80	36,6
21м	20		+	6,76 ÷ 33,24	19,00	91,9

Таблица 200 – Результаты целенаправленного синтеза на АА

Анализ результатов поиска с использованием экспериментальных данных, полученных по модели «горячая пластинка», при поиске соединений с АА свыше 20 сек, показал эффективность 80% (2 ошибки) и 70% (3 ошибки) по моделям Вецог1 и Вецог2, соответственно, величина ошибки рассчитана с учетом выборки 10 соединений. Использование для проверки качественной модели отбора, результатов АА, полученных по методу «уксусные корчи», при проведении поиска соединений с АА свыше 80%, показало высокую эффективность отбора только по модели интервалов Вецог2, которая составляет 70% (допущены 3 ошибки из 10 результатов). Таким образом, полученные качественные зависимости на основе интервалов «активных» структур по Вецог2, на основе модели АА «горячая пластинка», можно использовать при проведении качественного отбора «активных» структур для модели АА «уксусные корчи».

Проведен качественный прогноз «активных» соединений с использованием интервалов «активных» структур по Ве гидр.*E.coli* с прогнозируемой МПК не более 250 мкг/мл (таблица 201), в отношении *E.coli*, по результатам отбора 2 соединения из десяти активны. Проверка на экспериментальных данных показала, что МПК всех исследованных соединений свыше 250 мкг/мл, в результате точность прогноза составляет 80 % (допущены 2 ошибки из 10 результатов).

N⁰	Прогноз П	MA <i>E.coli</i>	доверитель-	МПК
	количественный	качественный	ный интервал	эксп.
	МПК рассч.	по инт-лам	МПК рассч.	(E.coli)
	(E.coli)	Be гидр. <i>E.coli</i>	(E.coli)	(мкг/мл)
	(мкг/мл)		(мкг/мл)	
1	2	3	4	5
8м	1186		$350 \div 4019$	1500
9м	1783		$526 \div 6042$	1500
10м	1189		351 ÷ 4029	1500
12м	635	+	$187 \div 2152$	1000
13м	663		$196 \div 2247$	1000
17м	559	+	$165 \div 1894$	1000
18м	862		254 ÷ 2921	1500
19м	380		$112 \div 1288$	1000
20м	1168		345 ÷ 3958	1500
21м	920		272 ÷ 3117	1000

Таблица 201 – Результаты целенаправленного синтеза на ПМА (E.coli)

«Активных» соединений с прогнозируемой МПК не более 250 мкг/мл, по качественной модели *S.aureus* не обнаружено, что подтверждается экспериментальными данными, приведенными в таблице 202. Поэтому точность качественной модели на основе интервалов «активных» структур по Ве гидролаза *S.aureus* при проверке на выборке из 10 соединений, составляет 100%.

N⁰	Прогноз ПМА S.aureus		доверитель-	МПК
	количествен-	качествен-	ный интервал	эксп.
	ный	ный	МПК рассч.	(S.aureus)
	МПК рассч.	по инт-лам	(S.aureus)	(мкг/мл)
	(S.aureus)	Ве гидр.	(мкг/мл)	
	(мкг/мл)	S.aureus		
1	2	3	4	5
8м	1630		592 ÷ 4489	1500
9м	1481		538 ÷ 4079	1000
10м	1779		$646 \div 4900$	1500
12м	2241		814 ÷ 6172	1500
13м	1525		554 ÷ 4200	1500
17м	833		302 ÷ 2294	1000
18м	1474		535 ÷ 4060	1000
19м	616		224 ÷ 1697	1000
20м	1058		384 ÷ 2914	1000
21м	283		$103 \div 1079$	1000

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 ч., в/бр 50 мг/кг) = 0,237 × ПВА_{рассч.} – 32,318; S_{прогн.}=15,53; R_{прогн.}= 0,729.

2. ПВА_{эксп.} (3 ч., в/бр 25 мг/кг) = 0,256 × ПВА_{рассч.} – 35,558; S_{прогн.}=12,09; R_{прогн.}= 0,650.

3. $AA_{_{3KCII.}} = 1,116 \times AA_{_{pacc4.}} - 0,997; S_{_{ПРОГH.}} = 1,79; R_{_{ПРОГH.}} = 0,820.$

4. MITK $(E.coli)_{_{3KCII.}} = 1,212 \times MITK (E.coli)_{_{pacc4.}} - 581; S_{_{прогн.}} = 403,08; R_{_{прогн.}} = 0,770.$

5. МПК (*S.aureus*)_{эксп.} = 1,672 × МПК (*S.aureus*)_{рассч.} – 715; S_{прогн.} =423,47; R_{прогн.} = 0,730.

Все экспериментальные значения ПВА входят в доверительный интервал прогнозируемого значения, кроме соединений 10м, 13м, 20м, 21м при проверке в дозе 25 мг/кг, и 10м, 18м, 20м, 21м (доза 50 мг/кг), полученный результат основан на том, что экспериментальные результаты, получились в среднем на 20% активнее прогнозируемых значений ПВА. В результате на соединение 9м получен па-[99], по соединению 21м подана получение патента тент заявка на (№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_{прогн.} происходит по экспериментальной модели в дозе 25 мг/кг (R_{прогн.}=0,650). Среднеквадратичная ошибка прогнозирования (Sпрогн.) при проверке по обеим моделям практически одинаковая, и составляет 15,53 и 12,09, соответственно. Высокий R_{прогн.} равный 0,820, получился для модели AA, с минимальной S_{прогн.} (S_{прогн.} = 1,79). Анализ результатов, полученных по моделям ПМА 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_{прогн.}, которая лежит в интервале 403,08 – 423,47.

Проверка количественных моделей «структура-активность» по AA и ПМА с использованием доверительного интервала прогнозируемого значения, показала, что все экспериментальные значения входят в рассчитанный доверительный интервал.

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

6.6. Выводы по главе 6

1. Проведен поиск оптимальных условий синтеза и повышения выхода конечных продуктов ариламидов N-ароилзамещенных галоген(H) антраниловых кислот. Усовершенствованная методика заключается в синтезе 4-метилфениламидов N-ароил галоген(H) антраниловых кислот на основе 2-замещенных 3,1- бензоксазин-4(3H)-онов, образующихся при нагревании до 120 ⁰C в среде ДМСО : ледяная уксусная кислота (1 : 1) с ароматическими аминами, с максимальным выходом 85 %.

2. Среди исследованных замещенных амидов N-ароил 5-йод-, 5-бром-, 3,5дибром- (3,5-дихлор-) антраниловых кислот, выраженную ПВА свыше 30% в дозе 25 и 50 мг/кг, проявили восемь соединений (8м – 10м, 12м, 13м, 17м, 18м, 21м). Из числа изученных веществ было обнаружено 2 перспективных соединения: 4метилфениламид N-бензоил –5–бромантраниловой кислоты (9м) и бутиламид N-(4[′]-метилбензоил) –3,5–дихлорантраниловой кислоты (21м), на 9м соединение получен патент [112], по соединению 21м подана заявка на получение патента (№2020113169), как соединение проявляющее ПВА и АА.

3. При исследовании АА по методике «горячая пластинка», активность, свыше 20 сек., проявили два соединения (9м) и (17м): 20,84 и 22,00 сек., соответственно. В результате поиска соединений с АА по методике «уксусных корчей», выраженная АА обнаружена у восьми соединений (8м – 10м, 12м, 13м, 17м, 18м, 21м) от 62,3 до 91,9%, в сравнении с аналогом по действию метамизолом натрия.

4. На противомикробную активность исследовано 23 соединения, которые проявляют слабую активность: 500, 1000 или неактивны (>1000).

5. Анализ результатов целенаправленного синтеза показал пригодность полученных качественных и количественных моделей БА для проведения виртуального скрининга, на примере производных антраниловой кислоты, значения коэффициента корреляции прогнозируемых значений БА с экспериментальными находятся в интервале 0,650 – 0,820, точность отбора с использованием качественных моделей составляет от 70 до 100 %.

ГЛАВА 7. ХАРАКТЕРИСТИКА 4-МЕТИЛФЕНИЛАМИДА N-БЕНЗОИЛ –5– БРОМАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

В результате проведенного целенаправленного синтеза из двадцати трёх исследованных соединений, из которых 4-метилфениламид N-бензоил –5– бромантраниловой кислоты, полученный на кафедре фармацевтической химии ФОО доцентом к.фарм.н. Андрюковым К.В. по результатам виртуального скрининга, предложен для углубленных исследований.

Исследование противовоспалительной активности и токсичности проводилось к.ф.н., доцентом Гольдштейном А. Г. (кафедра фармакологии), анальгетическая активность изучена зав. кафедрой к.м.н, доцентом Рудаковой И. П. и к.б.н., доцентом Чащиной С. В. (кафедра физиологии). Спектральные (в ИК- и УФобласти) и хроматографические характеристики, остаточные органические растворители, потеря в массе при высушивании – были изучены к.ф.н., доцентом Люст Е. Н. и к.ф.н., доцентом Тумилович Е. Ю. (кафедра токсикологической химии) [56, 113] (приложение 8). Микробиологическая чистота изучена зав. кафедрой микробиологии к.ф.н., доцентом Новиковой В.В. (кафедра микробиологии).

Было проведено фармакологическое исследование на каррагениновой модели воспаления при внутрибрюшинном введении. Определено, что 4- метилфениламид N- бензоил –5– бромантраниловой кислоты не уступает диклофенаку натрия, а по анальгетической активности определенной на модели «уксусных корчей» превышает [99]. Оказывает слабый ульцерогенный эффект в испытанных дозах (1/10 ЛД₅₀).

Экспериментальные данные исследования противовоспалительной, анальгетической активностей и острой токсичности 4-метилфениламида N- бензоил –5– бромантраниловой кислоты (**9м**) представлены в таблице 203.

Соединение	ЛД ₅₀ ,	Торможение отёка стопы по сравне-		Анальгетическая	Анальгетическая
	мг/кг	нию с контролем, %		активность, иссле-	активность, иссле-
				дованная по мето-	дованная по мето-
		через 3 ч через 5 ч		дике "горячая пла-	дике "корчей", %
				стинка", сек	
1	2	3	4	5	6
9м	2350	33,57	62,32	20,84	69,4
		(p<0,05)	(p<0,01)	(p<0,05)	(p<0,05)
1н	2240	69,20	50,90	_	_
		(p<0,001)	(p<0,001)		
2н	7080	54,90	48,10	_	_
		(p<0,001)	(p<0,001)		
ортофен	74	62,1	68,8	$17,4 \pm 1,6$	20,80
		(p<0,001)	(p<0,001)	(p<0,002)	(p<0,05)



Противовоспалительную активность соединения **9м** изучали на модели каррагенинового воспаления. Опыты проводили на белых нелинейных крысах массой 200-250 г на модели каррагенинового отека. Изучаемое вещество вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг в виде 1% крахмальной слизи за 1 час до инъекции флогогена. Крысам контрольной серии вводили эквиобъемное количество 1% крахмальной слизи. Величину воспалительной реакции определяли онкометрически, до и через 3 и 5 часов, после введения каррагенина [116]. Результаты испытаний представлены в таблице 202.

Препаратами сравнения противовоспалительного действия служили ортофен и аналоги по структуре: бензиламид (**1н**) и диметиламид (**2н**) N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты (рис. 133).

Рисунок 133



$R = NHCH_2C_6H_5$ (1H); $N(CH_3)_2$ (2H)

Исследуемое вещество (9м) и препарат сравнения противовоспалительного действия ортофен вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальной слизи в дозе 25 мг/кг, а аналоги по структуре – бензиламид (1н) и диметиламид (2н) N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты – в дозе 50 мг/кг [95]. Кон-

трольным животным вводили эквиобъёмное количество крахмальной слизи. Результаты опытов подвергали статистической обработке с использованием коэффициента Стьюдента и считали достоверными при р≤ 0,05.

Как видно из таблицы, соединение **9м** проявляет противовоспалительное действие (через 3 часа) сравнимое, с аналогами по структуре (**1н**, **2н**) и ортофеном. Соединение **9м**, по торможению отёка стопы, через 5 часов, превосходит аналоги по структуре **1н** и **2н** на 11,42 и 14,22 %, соответственно, которые вводили в 2 раза большей дозе, чем соединение (**9м**). Противовоспалительное действие соединения **9м** сопоставимо с аналогом по действию – ортофеном, взятых в дозе 25 мг/кг, но ортофен более токсичен в 31 раз.

Соединение **9м** обладает высокой анальгетической активностью на модели «уксусных корчей» 69,4% (50 мг/кг), превышает препарат сравнения ортофен (25 мг/кг) на 48,6%, в то время как аналоги по структуре **1н** и **2н** (50 мг/кг) таковой активностью не обладают.

Таким образом, 4-метилфениламид N-бензоил-5-бром антраниловой кислоты (**9**м), проявляет высокую противовоспалительную и анальгетическую активности на уровне ортофена в дозе сопоставимой с ним (25 мг/кг), и относится к 5 классу практически нетоксичных веществ.

Проведенные испытания позволили рекомендовать 4-метилфениламид Nбензоил –5– бромантраниловой кислоты (метфенак) для дальнейших исследований в качестве лекарственного средства, обладающего противовоспалительным и анальгетическим действием, практически нетоксичного.

4-МЕТИЛФЕНИЛАМИД N-БЕНЗОИЛ –5– БРОМАНТРАНИЛОВОЙ КИ-СЛОТЫ (МЕТФЕНАК)



Исходные вещества:

0 	$C_{14}H_8BrNO_2$	М.м. = 302,12
Br		
N		
H ₂ N—CH ₃	C ₇ H ₉ N	М.м. = 107,15

Согласно литературным данным при получении ариламидов антраниловой кислоты используют два метода, одним из которых является магнезиламинный способ, где в качестве исходного соединения используют метиловый эфир антраниловой кислоты в присутствии этилмагниййодида при нагревании в эфире [107, 136]. К его недостаткам относятся длительность процесса и использование абсолютного эфира, являющегося пожароопасным растворителем.

Другой способ подразумевает получение ариламидов антраниловой кислоты на основе изатового ангидрида в три стадии [46] (схема 13):

1 стадия. Синтез 6-бромизатового ангидрида на основе 5-бромизатина (I).

2 стадия. Реакция получения 4-метилфениламида 5-бромантраниловой кислоты взаимодействием 6-бромизатового ангидрида с пара-толуидином (II).

3 стадия. Синтез 4-метилфениламида N-бензоил-5-бром антраниловой кислоты (9м) ацилированием 4-метилфениламида 5-бромантраниловой кислоты хлорангидридом бензойной кислоты.



Схема 13 – Реакция получения 4-метилфениламида N–бензоил–5– бромантраниловой кислоты (9м) на основе 5-бромизатина

Усовершенствование предложенной нами методики заключается в получении 4-метилфениламида N–бензоил -5– бромантраниловой кислоты (**9**м) на основе 2-замещенного 3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она в одну стадию, реакцией амидирования 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она с пара-толуидином в смеси: ледяная уксусная кислота : ДМСО, в соотношении 1 : 1 при 120⁰С [43] (Схема 14).



Схема 14 – Реакция получения 4-метилфениламида N–бензоил–5– бромантраниловой кислоты (**9**м) на основе 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-она

360
С целью оптимизации методики синтеза и повышения выхода конечного продукта реакции 4-метилфениламида N–бензоил–5– бромантраниловой кислоты (9м) проведено исследование теоретического обоснования условий синтеза. Исследование проводили с использованием квантово-химических расчётов (константы равновесия и энергии Гиббса активации реакции) с учетом влияния растворителя и изменения температурного режима на модели PCM (Polarizable Continuum Model) программой Gaussian 09 [43].

Расчёт термодинамических параметров 4-метилфениламида N–бензоил–5– бромантраниловой кислоты (**9м**) в среде этанола при 25 и 79 0 С показал, что реакция протекает в сторону образования исходных реагентов, выход соединения равен 0 % (таблица 204).

Авторами [46] проведен ряд экспериментальных исследований по подбору растворителей при синтезе 4-хлоранилида-5-хлорантраниловой кислоты: уксусная кислота, диметилсульфоксид (ДМСО) и использования смеси уксусная кислота : ДМСО (1 : 1) при температуре 100 ⁰С. Наибольший выход продукта реакции наблюдался при использовании смеси растворителей уксусная кислота : ДМСО (1 : 1). Выход составил 87,7 %.

На основании анализа проведенных экспериментальных исследований нам представлялось целесообразным изучить, как повлияет на выход продукта реакции, замена растворителя этанола на смесь уксусная кислота : ДМСО (1:1) и провести квантово-химические расчёты при температурах 25, 100 и 120 ⁰C.

Результаты моделирования, проведенные при температуре 25 ⁰C с использованием термодинамических параметров, по соединению **9м** показали, что реакция смещена в сторону образования исходных реагентов, выход амида составил 0% (таблица 204) ($K_{\text{равн.}} < 1 \ (-1,48 \times 10^{12})$ и $\Delta G_{p.} > 0 \ (+89,30 \ \text{кДж/моль})$).

Для оптимизации условий синтеза соединения **9м** реакцию рассчитали при температуре 100 ⁰С. При этом наблюдается переход от эндотермического эффекта к экзотермическому $\Delta G_{p.} < 0$ (-41,20 кДж/моль), реакция смещена в сторону образования продукта, экспериментальный выход составил 35% (К_{равн.} >1 (364,25)).

При повышении температуры до 120 0 С при расчётах в смеси уксусная кислота : ДМСО, происходит увеличение значений константы равновесия $K_{\text{равн.}} > 1$ (1,09×10⁸) и энергии Гиббса $\Delta G_{p.} < 0$ (-61,89). В результате экспериментальный выход соединения **9м** составляет 87%.

Таблица 204 – Результаты модификации методики синтеза 4-метилфениламида N-бензоил-5- бромантраниловой кислоты (**9**м)

Соед.	t ⁰ C реакции	25	79	25	100	120
	Раство-	Этанол		Уксусная кислота + ДМСО (1:1)		
	ритель					
9м	Выход, %	-	_	_	35	87
	Тпл. ⁰ С				236-238	236-238

Методика синтеза

Методика получения 4-метилфениламида N-бензоил-5- бром антраниловой кислоты (9м). К смеси 6,04 г (0,02 моль) 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)она и 3,21 г (0,03 моль) пара-толуидина добавляют 40 мл ДМСО (диметилсульфоксида) и 40 мл ледяной уксусной кислоты, нагревают до температуры 120 ⁰C, затем смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол : этилацетат (1:1).

Выход: 7,11 г (87 %). Т_{пл}=236-238 ⁰С.

ПРОЕКТ НД (РЕКОМЕНДУЕМЫЕ НОРМЫ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ МЕТФЕНАК)

Описание

Белое кристаллическое вещество, без запаха.

Растворимость

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).

Физические характеристики соединения

1. ИК-спектрометрия. Спектр соединения, снятый на спектрометре «Specord M-80» в дисках с калия бромидом в области от 4000 до 400 см⁻¹, имеет характеристические полосы поглощения. В области 3334, 3268 см⁻¹ присутствуют полосы, связанные с валентными колебаниями аминогруппы амидного (СО<u>NH</u>) и NH–ацильного (<u>NH</u>CO) фрагментов, а полоса поглощения в области 1660 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям карбонила в амидной группе (<u>CO</u>NH), сигнал карбонила для NH<u>CO</u> при 1632 см⁻¹. Характерные полосы поглощения «Амид II» (СО<u>NH, NH</u>CO) располагаются при 1568, 1549 см⁻¹.

2. *ЯМР* ¹*Н* спектрометрия. В спектре соединения, записанном на ЯМР-Фурье спектрометре Mercury-300ВВ (рабочая частота прибора 300 МГц) в ДМСОd6 (внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан), наблюдались: синглет метильной группы в четвертом положении бензольного кольца в амидной группе при 2,35 м.д., мультиплет двенадцати ароматических протонов трёх бензольных колец в интервале 7,10 – 8,40 м.д., синглет протона амидной группы при 8,49 м.д., и сигнал протона NH-ацильной группы при 11,50 м.д..

3. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 190 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца метфенака. УФ спектр 0,001 % раствора метфенака в ДМФА должен иметь максимум при 280 ± 2 нм и плечо в области 305-325 нм. Спектрофотомерию в УФ-области проводили с использованием спектрофотометра Portlab 511 UV/Vis.

Удельный показатель поглощения 608,3±3,3.

4. *Масс-спектрометрия*. Масс-спектр ESI+: m/z 410,9 (M+H⁺). Масс-спектр получен методом ультра-ВЭЖХ-МС (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, масс-детектор Xevo TQD, УФ-детектор ACQUITY UPLC PDA el Detector), пробу растворяли в ацетонитриле.

Родственные примеси. Чистоту субстанции определяли по показателю родственные примеси методом TCX в хроматографической системе толуол : триметиламин : ледяная уксусная кислота (10:0,02:0,03) (продукты деструкции субстанции, технологические примеси). Исследовали полученные гидролизаты метфенака и технологически обусловленные примеси: 5-бромантраниловая кислота, 4-метиланилин, 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-он и хлорангидрид бензойной кислоты относительно раствора стандартного образца (СО) метфенака. Осуществлен выбор условий определения субстанции метфенак методом тонкослойной хроматографии. В данной системе для всех анализируемых веществ наблюдаются отличные друг от друга величины Rf: метфенак – 0,24, 4-метиланилин – 0,013, 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3*H*)-он – 0,58. Тонкослойную хроматографию (TCX) проводили на пластинках «Sorbfil» ПТСХ – АФ-А-УФ (тип сорбента - силикагель CTX 1А) в системах органических растворителей различного состава и полярности. Детектирование исследуемых веществ проводили с помощью облучателя УФС при длине волны 254 нм.

Потеря в массе при высушивании. Потеря в массе при высушивании, определенная при температуре от 100 до 105 0 C, не превышает 0,5 %.

Температура плавления. От 236 до 238 ⁰С.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

Ввод проб осуществлялся с помощью автоматического дозатора ДАЖ-2М. Разделение производилось на капиллярной колонке HP-FFAP 50 м × 0,32 мм, 0,52 мкм (неподвижная жидкая фаза представляет собой полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталевой кислотой), которая оптимально подходит для разделения спиртов, эфиров и других низкомолекулярных летучих веществ. Исследования на содержание остаточного органического растворителя - этилацетата, проводились на газовом хроматографе «Кристалл 5000.2» (ЗАО СКБ «Хроматэк», г. Йошкар-Ола) с пламенно-ионизационным детектором. Ввод проб осуществлялся с помощью автоматического дозатора ДАЖ-2М. Разделение производилось на капиллярной колонке HP-FFAP 50 м × 0,32 мм, 0,52 мкм (неподвижная жидкая фаза представляет собой полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталевой кислотой). Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения «Хроматэк Аналитик 2.6».

В качестве объектов исследования выступали стандартные растворы этилацетата в диметилформамиде (ДМФА) с концентрацией 0,1%, а также растворы субстанции Метфенак разных серий в ДМФА. В результате проведенных исследований были выбраны следующие условия анализа: хроматографическая колонка – HP-FFAP (50 м × 0,32 мм, 0,52 мкм); газ-носитель – азот; давление газаносителя 75,0 кПа; температура испарителя – 180 °С; температура детектора – 250 °С; температура колонки программируемая: начальная температура 50°С, выдержка 5 минут, подъем со скоростью 15 °С/мин до 200 °С; расход водорода – 30 мл/мин; расход воздуха – 300 мл/мин; деление потока – 1:5; объем вводимой пробы – 1 мкл.

Идентификацию этилацетата осуществляли на основе определения абсолютного времени удерживания, которое в предложенных условиях составило 5,75±0,09 мин. Специфичность методики была продемонстрирована полным хроматографическим разделением пиков этилацетата с пиками балластных веществ, а также отсутствием пика этилацетата на хроматограмме растворителя.

Для апробации разработанных условий и определения наличия указанного в схеме синтеза органического растворителя в разработанных условиях были проанализированы 4 серии субстанции метфенак. Расчет содержания этилацетата проводился по градуировочному графику. Уравнение линейной зависимости

365

у=10834х, коэффициент корреляции составляет 0,9972. Во всех исследуемых субстанциях установлено наличие этилацетата, содержание которого варьировалось от 0,025% до 0,094%. Результаты валидации методики представлены в работе [56].

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

При разработке раздела ФС «Микробиологическая чистота» установлено, что субстанция метфенак (категория 2.2 – субстанция синтетического происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов) в условиях проведения испытания (разведение 1:10) не оказывает антимикробного действия в отношении рекомендованных тест-микроорганизмов. Исследование 4 серий субстанции показало соответствие требованиям ОФС.1.2.4.00 02.18 «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотомерии (ОФС «Спектрофотомерия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

<u>Методика.</u> Около 0,050 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы при температуре 100-105 ⁰C, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ДМФА, перемешивают до полного растворения (10 – 15 мин), доводят объём раствора этим же растворителем до метки и перемешивают (раствор А).

1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора ДМФА до метки и перемешивают (раствор Б). У раствора Б измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

В качестве раствора сравнения используют ДМФА. Удельный показатель поглощения метфенака (A^{1%}_{1см}) = 608,3.

Содержание метфенака в процентах (С (%)) вычисляют по формуле:

$$C(\%) = \frac{A \times V_{\text{развед. (1)}} \times V_{\text{развед. (2)}}}{A^{1\%}_{1\text{см}} \times b \times a \times V_{\text{аликв.}}}$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора; A^{1%}_{1см} – удельный показатель поглощения метфенака; b – толщина поглощающего слоя, в см, а – навеска исследуемой субстанции, г, V_{аликв.} – объём аликвотной части разведения, мл, V_{развед.(1)}, V_{развед. (2)} – объёмы последовательных разведений, мл.

Для оценки пригодности предлагаемой методики проведена её валидация по показателям: линейность результатов, правильность и сходимость в аналитической области методики, предел обнаружения, избирательность. Разработанная методика дает точные (правильные и сходимые) результаты; обладает высокой чувствительностью и избирательностью; проста в исполнении, не требуют дорогостоящих, токсичных реагентов [113].

В результате проведенных исследований разработаны рекомендуемые нормы качества по проекту НД стандартизации субстанции метфенак (приложение 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании анализа создан банк структурных дескрипторов среди производных антраниловой 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 физикохимических дескрипторов производных антраниловой кислоты.

3. Изучено взаимодействие анализируемых производных антраниловой кислоты методом молекулярного докинга с биологическими мишенями – ферментами в основе противовоспалительной 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 «структураактивность», для поиска соединений с противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностями, с использованием физико-химических дескрипторов и скоринговых функций.

5. Разработаны компьютерные программы прогнозирования физикохимических дескрипторов (AK_QSAR (logP, pKa, pKb)) и скоринговых функций (AK_QSAR (Moлекулярный докинг ЦОГ 1 и 2) и AK_QSAR (Moлекулярный 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, неописанных ранее в литературе, для исследования противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностей. Строение полученных соединений подтверждено с использованием современных физико-химических методов анализа ЯМР ¹Н спектроскопии, ИК- и масс-спектрометрии.

8. Отобрано вещество с высокой противовоспалительной активностью – 4метилфениламид 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альберт, А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сержент. – Москва, Ленинград: Химия, 1964. – 380 с.

 Андреева, Е. П. Расчёт липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов / Е. П. Андреева, О. А. Раевский // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 5. – С. 28-32.

3. Андрюков, К. В. Взаимосвязь гидрофобности с электронной структурой производных антраниловой кислоты содержащих N-адамантоильный заместитель проявляющих противовоспалительную активность / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической медицины-2012: Сборник научных трудов сотрудников Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – Санкт-Петербург: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. – С. 51.

4. 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. Физикохимическая серия. : II Международная научная Интернет-конференция : материалы конференции (Казань, 28 января 2014 г.) : в 2 т. / Сервис виртуальных конференций Рах Grid ; сост. Д. Н. Синяев– Казань, 2014. – Т. 1. – С. 8-9.

5. Андрюков, К. В. Влияние структурных фрагментов замещенных амидов Nароил 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 Чучалин А. Г. – М.: Видокс, 2017. – С. 116.

6. 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», посвящённой 79-летию КГМУ. 16-17 апреля 2014 года. В 3 частях. Часть II. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014. – С. 295.

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

8. Андрюков, К. В. Зависимость противовоспалительной активности амидов N- ацилзамещенных 5- бромантраниловых 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.

9. 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.

10. 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.

11. Андрюков, К. В. Использование констант липофильности и кислотности в прогнозировании структуры вещества с высокой противовоспалительной активностью в ряду N-ароилантраниловых 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.

12. 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-ароилантраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Медицина. – 2019. – №4 (28). – С. 94-109.

13. Андрюков, К. В. Использование рассчитанных констант ионизации и липофильности в построении модели структура-активность для амидов и гидразидов N- ароилзамещенных антраниловых 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 Pax Grid ; сост. Д. Н. Синяев - Казань, 2013. – Т. 1. – С. 14-16.

14. Андрюков, К. В. Использование структурных дескрипторов для расчёта констант ионизации производных моно(ди)галоген(*H*)антраниловых 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: Издательство ТРОО «Бизнес-Наука-Общество», 2013. – С. 21-23.

15. Андрюков, К. В. Исследование зависимости «структура-свойство» в ряду амидов и гидразидов N– ароилзамещенных галоген(*H*) антраниловых кислот при построении регрессионных моделей молекулярного докинга по ферментам циклооксигеназа 1 и 2 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Международный жур-

нал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 12, часть 2. – С. 192-196.

16. Андрюков, К. В. Исследование результатов соотношений «структурасвойство» N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты рассчитанных методом Хартри-Фока в водной среде с константами распределения октанолвода / 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.

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.

18. Андрюков, К. В. Исследование соотношения структура-активность в ряду замещенных амидов и гидразидов N-ароилантраниловых 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.

19. 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 // Химикофармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 3. – С. 23-27.

20. 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. 21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Андрюков, К. В. Компьютерная программа "AK_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.

26. Андрюков, К. В. Компьютерная программа "AK_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.

27. Андрюков, К. В. Константы липофильности в поиске биологически активных веществ с противовоспалительным действием в ряду производных Nарилзамещенных антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Фундаментальные исследования. – 2014. – N_2 3 (часть 3). – С. 533-538. – URL: <u>www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002977</u> (дата обращения: 21.09.2014).

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

29. Андрюков, К. В. Метод Хартри–Фока в прогнозировании констант липофильности N- арилзамещенных антраниловых 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.

30. Андрюков, К. В. Механизм взаимодействия замещенных амидов и гидразидов N –ароил–галоген(*H*) антраниловых кислот, проявляющих противовоспалительную активность, с ЦОГ–2 / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. Материалы научнопрактической конференции с международным участием «фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы» (25 – 27 ноября 2015). Пермь. – 2015. – № 16. – С. 15-17.

 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.

32. 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 научнопрактической конференции (1 -2 декабря 2015). – 2015. – С. 12-13.

33. Андрюков, К. В. Поиск новых веществ с противовоспалительным действием в ряду N-арилзамещенных производных антраниловой 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.

34. 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 антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 12, часть 1. – С. 60-64.

35. 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 Чучалин А. Г. – Москва : Видокс, 2017. – С. 116-117.

36. Андрюков, К. В. Прогнозирование констант кислотности и основности N - алкилзамещенных производных антраниловой 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 Рах Grid ; сост. Д. Н. Синяев – Казань : ИП Д. Н. Синяев, 2013. – Т. 1. – С. 16-17.

37. Андрюков, К. В. Прогнозирование коэффициента распределения октанол – вода производных N- арилзамещенных антраниловых кислот / К. В. Андрюков, Л. М. Коркодинова // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 12. – С. 38-41.

38. 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.

39. Андрюков, К. В. Синтез, свойства и биологическая активность моно(ди)бромзамещенных производных антраниловой кислоты, изучение связи строения с действием с использованием констант ионизации и квантовохимических расчётов: дис. ...канд. фармац. наук : защищена 26.11.06 / Андрюков Константин Вячеславович. – Пермь, 2006. 166 с.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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. 44. 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.

45. А. С. № 1499890 СССР. 5-Нитрофурфурилиденгидразид 5-бром-N- ацетилантраниловой кислоты, проявляющий анальгетическую и противостафилококковую активности : № 4348599/04: заявл. 22.12.87 : опубл. 30.04.91 / Н. И. Чернобровин, Ю. В. Кожевников, О. В. Пупкова, В. А. Скворцов, З. Н. Семенова, Ф. Я, Назметдинов, Б. Я. Сыропятов. – Бюл. 16. – 2 с.

46. А. С. № 1786022 А1 СССР. Способ получения 4-хлоранилида 5- хлорантраниловой кислоты / Ю. С. Цизин, О. В. Шехтер, Н. Л. Серговская // Б.И. 1993. – № 1. – С. 6.

47. Беллами, Л. Новые данные по ИК - спектрам сложных молекул / Л. Беллами. – Москва : Мир, 1971. – 318 с.

48. Болл, С. С. Особенности конкуренции в развитии российского рынка лекарственных средств и фармацевтического обслуживания / С. С. Болл // Главврач. – 2008. – № 3. – С. 80-88.

49. Буданов, В. В. Химическая термодинамика: Учебное пособие / В. В. Буданов, А. И. Максимов / Под ред. О.И. Койфмана. - 2-е изд., испр. Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2016. – 320 с.

 50. Бутырская, Е. В. Компьютерная химия: основы теории и работа с программами GAUSSIAN и GAUSSVIEW / Е. В. Бутырская. Москва : Солон-Пресс, 2011.
 – 224 с.

51. Ваганов, М. Д. Фармацевтический анализ на этапах жизненного цикла фармацевтических субстанций и лекарственных форм / М. Д. Ваганов // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 53-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Российской Академии Естествознания Бышевского Анатолия Шулимовича. 2019. – С. 90.

52. 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.

53. Виртуальный скрининг органических соединений: теоретические и практические основы методологии Х / Т. Г. Волкова, Я. А. Иваненков, К. В. Балакин [и др.] // Известия высших учебных заведений. серия: химия и химическая технология. – 2011. – Т. 54, № 10. – С. 3-20.

54. Виртуальный скрининг в ряду эффективных ингибиторов каталитической активности лейкотриен А4 - гидролазы / И. А. Таипов, В. Р. Хайруллина, А. Я. Герчиков [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 886-891.

55. Власова, Н. А. Синтез, свойства и биологическая активность производных N-ацил-5(3,5)моно(ди)галогенантраниловых кислот, их эфиров, амидов, гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3*H*)-онов : автореф. дис. ...канд. фарм. наук / Власова Надежда Александровна. – Пермь, 2011. – 20 с.

56. 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 конкуренто-способных лекарственных средств - приоритетное направление развития фарма-цевтической науки» (13 декабря 2018). Пермь. – 2018. – № 22. – С. 107-109.

57. Гипогликемическая активность замещенных амидов галогенантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов, Т. А. Чупина, Л. М. Коркодинова [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 10. – С. 37-38.

58. Ендальцева, О. С. Исследование взаимосвязи структуры с противовоспалительным действием амидов N-ацилзамещённых антраниловых кислот с использованием коэффициента распределения октанол-вода / О. С. Ендальцева, Г. А. Вейхман, Л. М. Коркодинова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 126, № 3. – С. 39-41.

59. Зефирова, О. Н. История QSAR. Ранние исследования количественной связи между структурой и биологической активностью органических соединений; История QSAR. Работы Н. В. Лазарева о количественной связи между структурой органических соединений и их биологической активностью. / О. Н. Зефирова, В. А. Палюлин. В кн.: История химии: область науки и учебная дисциплина. Под ред. В. В. Лунина и В. М. Орла. Москва: Изд-во МГУ, 2001. – С. 60-73, 74-81.

60. Изучение взаимосвязи «структура-свойство» констант липофильности Nалкилзамещенных производных антраниловой 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: <u>www.science-education.ru/102-</u> <u>6083</u> (дата обращения: 21.09.2014).

61. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Том 2 / Н. В. Меньшутина, Ю. В. Мишина, С. В. Алвес [и др.]. – Москва: Издательство БИНОМ, 2013. – 480 с.

62. 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. 18-19 апреля 2012 года. В 3-х частях. Часть II – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2012. – С. 312.

63. Исследование противовоспалительной, анальгетической активности и токсичности синтезированных амидов N-аллилоксамоил-5-бром(*H*)антраниловой кислоты / Е. Р. Курбатов, А. Б. Шакирова, Л. М. Коркодинова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 11. – С. 60-63.

64. Исследования в области стандартизации субстанции анилокаина по показателю посторонние примеси / Ю. Н. Карпенко, С. В. Чащина, Е. Ю. Тумилович, И. В. Алексеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6.- URL: http://science-education.ru/ru/article/view ?id=11076 (дата обращения: 08.02.2020).

65. 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 [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6 – 6. – С. 1468-1472.

66. Исследования по модификации методики синтеза субстанции аллатрама (амида N–аллилантраниловой кислоты) / Е. Р. Курбатов, С. М. Басс, Т. И. Ярыгина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2.- URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=12303 (дата обращения: 08.02.2020).

67. Исследование связи структура–активность с использованием констант липофильности N– арилзамещенных производных антраниловой кислоты / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, Г. А. Вейхман [и др.] // 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.

68. Кабанкин, А. С. Исследование взаимосвязи между гепатозащитной детоксицирующей активностью химических соединений и их молекулярной структурой с использованием квантово-химических дескрипторов / А. С. Кабанкин, Л. И. Габриелян // Химико- фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 30-32.

Казицина, Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС- спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицина, Н. Б. Куплетская. – Москва: Моск. ун-тет, 1979. – 240 с.

70. Кодониди, И. П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазинона-4 // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 5-8. 71. Кожевников, Ю. В. Синтез и биологическая активность хиназолоновых соединений. Дисс. ... докт.фарм.наук / Кожевников Юрий Васильевич. – Пермь, 1976. – 287 с.

72. Количественные соотношения структура- противовоспалительная активность в ряду N-ацилзамещённых антраниловых кислот на основе констант ионизации / О. С. Ендальцева, Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлёва, О. Л. Визгунова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 357.

73. Константы ионизации амидов N– замещенных антраниловых кислот в изучении связи структура – активность / Л. М. Коркодинова, О. Б. Кремлева, О. С. Ендальцева [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 1.– С. 45-47.

74. 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 [и др.] // 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.

75. Константы липофильности N– арилзамещенных производных антраниловой кислоты в изучении связи структура – противовоспалительная активность / Л. М. Коркодинова, К. В. Андрюков, Γ. А. Вейхман [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. - URL: <u>www.science-education.ru/109-9397</u>.

76. Коркодинова, Л. М. Синтез и биологическая активность хиназолоновых соединений, содержащих заместители с двойной связью и метиленовой группой : автореф. дис. ...канд. фарм. наук / Коркодинова Любовь Михайловна. – Москва, 1986. – 19 с.

77. Коркодинова, Л. М. Теоретическое и экспериментальное исследование зависимости между строением и биологической активностью производных антраниловой кислоты и хиназолина : автореф. дис. ...докт. фарм. наук в форме научного доклада / Коркодинова Любовь Михайловна. – Москва, 1993. – 70 с. 78. 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.

79. 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 [и др.] // 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.

80. Кубиньи, Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств /
Г. Кубиньи // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об - ва им. Д.И. Менделеева). – 2006. – Т.
50, № 2. – С. 5-17.

81. Курбатов, Е. Р. Синтез, свойства и биологическая активность производных галоген(*H*)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолинонов и изучение взаимосвязи структура-активность: дис. ...канд. фармац. наук / Курбатов Евгений Раисович : Пермь, 2006. – 150 с.

82. Лагунин, А. А. Поиск новых биологически активных веществ на основе компьютерного анализа взаимосвязей «структура — механизм эффект»: Автореф. канд. биол. наук / А. А. Лагунин. – Москва, 2001. – 20 с.

83. Марданова, Л. Г. Биологическая активность и взаимосвязь «структурадействие» некоторых метаболитов триптофана и их производных: дис. ...докт. фармац. наук / Марданова Людмила Геннадьевна. – Пермь, 2003. – 339 с.

84. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский. – Москва: Новая волна. 2012. – С. 175-176.

85. Молекулярный дизайн эффективных антифлогистиков, анальгетиков и диуретиков в ряду 3,5-дихлор- и N- фенилантраниловых кислот // Информационновычислительные технологии в решении фундаментальных и прикладных научных задач / С. Г. Исаев, Е. Н. Свечникова, Е. Л. Чикина, Г. П. Жегунова // Сессия ИВТН-2004. Москва, 2004. – С. 31-38.

86. Молекулярное моделирование трехмерной структуры внеклеточных петель ССК₂ рецептора и их связывания с тетрапептидом ССК-4 / П. Е. Кузнецов, Н. Б. Кузнецова, С. В. Шульгин [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 30-34.

87. Насонов, Е. Л. Антифосфолипидный синдром / Е. Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.

Никитин, Ю. С. Экспериментальные методы в адсорбции и молекулярной хроматографии / Ю. С. Никитин, А. Г. Безус, В. П. Древинг. – Изд-во МГУ Москва, 1990. – 318 с.

89. Оптимизация технологии и составление нормативной документации на новую фармацевтическую субстанцию «АЛЛАТРАМ» / Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова, И. А. Кылосова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2 - 2. - URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=22957 (дата обращения: 08.02.2020).

90. Оценка полуэмпирических методов расчёта структуры N- арилзамещенных производных антраниловой 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).

91. Падейская, Е. Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е. Н. Падейская // Инфекцион. и антимикроб. терапия. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 150-155.

92. Патент № 2043621 Российская Федерация. Способ отбора противовоспалительных средств : № 5062070/25 : заявл. 10.09.1992 : опубл. 10.09.1995 / Л. М. Коркодинова, Л. Г. Марданова. – 4 с.

93. Патент № 2170726 Российская Федерация. N-аллил-(З'-хлорбутен-2'-ил)- Nацетилантраниловой кислоты, проявляющие противовоспалительную активность // 19 О. Технология орган. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов: реф. журн.: вып. свод. т. 2001. №22. С.6. Реф. на пат.: Патент 2170726 Россия, МПК⁷ С 07 С 233/53, 233/54, А 61 К 31/16. N-аллил-(З'-хлорбутен-2'-ил) - Nацетилантраниловой кислоты, проявляющие противовоспалительную активность : № 99126206/04 : заявл. 14.12.1999 : опубл. 20.07.2001 / Л. М. Коркодинова, М. Ю. Васильева. – 6 с.

94. Патент № 2242754 Российская Федерация. Способ отбора противовоспалительных средств : № 2003115080 : заявл. 20.05.2003 : опубл. 20.11.2004 / Л. М. Коркодинова, М. И. Вахрин, Ю. Л. Данилов, В. П. Фешин, Л. Г. Марданова; заявитель, патентообладатель Пермская гос. фармацевт. академия. – 6 с.

95. Патент № 2337101 Российская Федерация. Применение бензиламида N-(2фураноил)-5-йодантраниловой кислоты и диметиламид N-(2-фураноил)-5йодантраниловой кислоты, в качестве противовоспалительных средств : № 2006144009 : заявл. 11.12.2006 : опубл. 27.10.2008 / Е. Р. Курбатов, А. В. Курочкин, Л. М. Коркодинова, Б. Я. Сыропятов, Л. Н. Маркова; заявитель, патентообладатель Пермская гос. фармацевт. академия. – Бюл. № 30. – 6 с.

96. 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 Пермская гос. фармацевт. академия. – Бюл. № 36. – 5 с.

97. Патент № 2447059 Российская Федерация. Анальгетическое средство : № 2010130988/04 : заявл. 23.07.2010 / Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова, Л. Г. Марданова, А. Б. Шакирова. заявитель, патентообладатель Пермская гос. фармацевт. академия. – Бюл. № 10. – 4 с.

98. Патент № 2504771 Российская Федерация, МПК G01N 33/15. Способ отбора анальгетических средств : № 2504771 : заявл. 29.06.2011 : зарег. 20.01.2014 : приор. 29.06.2011 / Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин ; заявитель, патентообладатель Пермская гос. фармацевт. академия. – Бюл. № 2. – 4 с.

99. Патент № 2679892 Российская Федерация. 4-Метилфениламид N-бензоил-5бром 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.

100. 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.

101. 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.

102. Патент № 2717247 Российская Федерация. Способ отбора противовоспалительных средств в ряду производных антраниловой 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.

103. Патент № 5397798 США. Бензамидные и сульфамидные гипогликемические средства // 19 О. Технология орган. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов: реф. журн.: вып. свод. т. 1996. № 14. С.9. Реф. на пат.: Пат. 5397798 США, МКИ6 А 61 К 31/415, С 07 D 231/12. Benzamide and sulfonamide hypoglycemic agents : № 918191 : заявл. 21.07.92 : опубл. 14.03.95 / Fitch Lara L., Schmiegel Klaus K. – 9 с.

104. Патент 58813. Україна: МПКС07С229/58 (200601), А61К31/195(2011.01). 3,5-Дибром -N-(2'-карбокси -4',6'- дибромфеніл) антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність: патент на корисну модель : №11771 : заявл. 04.10.2010 : опубл. 26.04.2011 / С. Г. Ісаєв, Д. О. Мамедова, В. Д. Яременко, І. С. Гриценко, Г. П. Жегунова, О. Л. Чикіна, Н. Ю. Шевельова. – Бюл №8.

105. Песков, К. В. Математическое моделирование при разработке лекарств / К.
В. Песков // Вестник росздравнадзора. – 2013. – № 1. – С. 57-60.

106. Петров, С. А. Компьютерный прогноз биологической активности производных оксазол-5-она как основа для поиска и оптимизации структур новых биологически активных веществ / С. А. Петров, В. Б. Дистанов, А. Г. Белобров // Вестник Нац. техн. ун-та "ХПИ" : сб. науч. тр. Темат. вып. : Новые решения в современных технологиях. – Харьков : НТУ "ХПИ". – 2011. – № 9. – С. 17-21.

107. Петюнин, П. А. Реакции магнезиламинов. І. Синтез и свойства арил (алкил)амидов антраниловой кислоты / П. А. Петюнин, Ю. В. Кожевников // Журнал общей химии. – 1960. – № 6. – С. 2028-2030.

108. Подчезерцева, А. В. Синтез, биологическая активность и установление количественных соотношений «структура- противовоспалительная активность» в ряду N-ацилантраниловых кислот и их амидов: дис. ...канд. фармац. наук / Подчезерцева Анна Владимировна : Пермь, 2004. – 142 с.

109. 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.

110. 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 [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 3-6.

 Прогнозирование констант липофильности в газовой и водной средах / К.
 В. Андрюков, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов, М. И. Вахрин // Материалы 77й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых: Молодежная наука и современность. 18-19 апреля 2012 года. В 3-х частях. Часть II – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2012. – С. 313.

112. Раевский, О. А. Компьютерные модели взаимосвязи структуры органических соединений и их ингаляционной токсичности / О. А. Раевский, О. Е. Раевская, Е. А. Модина // Химико- фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 3. – С. 36-40.

113. Разработка методов оценки качества субстанции 4-метилфениламида Nбензоил-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.

114. 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. П. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. – С. 111-112.

115. Рудзит, В. К. содержание кинуренина в крови при сахарном диабете // Биохимическая характеристика патологических процессов / В. К. Рудзит. – Рига, 1980. – С. 74-78.

116. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А. И. – Москва : Гриф и К, 2012. - 944 с.

117. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва : Бионт, 2000. – 540 с.

118. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура // Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ. Москва. – 2000. – С. 311-312.

119. Синтез и биологическая активность N–ацил–5–бромантраниловых кислот / А. В. Долженко, Л. М. Коркодинова, В. П. Котегов [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, № 8. – С. 12-14. 120. Синтез и противовоспалительная активность амидов N–ацил–5– бромантраниловых кислот / А. В. Долженко–Подчезерцева, Л. М. Коркодинова, М. Ю. Василюк, В. П. Котегов // Химико- фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 12. – С. 12-13.

121. Синтез и противовоспалительная активность замещенных моноамидов, диамидов и эфироамидов N–оксалилантраниловой кислоты / А. Б. Шакирова, Л. М. Коркодинова, О. Ю. Смолина, Л. Г. Марданова // Химико- фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 10. – С. 24-25.

122. Синтез и противовоспалительная активность 3,1–бензоксазин-4(3*H*)-онов и амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот / Е. Р. Курбатов, А. В. Курочкин, Л. М. Коркодинова [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 12. – С. 16-18.

123. Синтез и противовоспалительная активность новых N-ацил-5бромантраниламидов / А. В. Долженко – Подчезерцева, Л. М. Коркодинова, О. Л. Визгунова [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 27-28.

124. Синтез новых N- гидроксифенильных и толильных производных пиримидин-4(1*H*)-она, обладающих противовоспалительной активностью / И. П. Кодониди, О. О. Новиков, С. А. Кулешова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2017. – Т. 5, № 6. – С. 556-567.

125. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активности некоторых ариламидов N-замещенных антраниловых кислот / А. Б. Шакирова, А. В. Подче-зерцева, Л. М. Коркодинова [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 4. – С. 17-19.

126. Синтез и противомикробная активность замещеных амидов и гидразидов Nацил-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.

127. Синтез, свойства и биологическая активность амидов N- ацил (алкенил)-5йод(*H*)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова, А. Г. Гольдштейн [и др.] // Химико- фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 12. – С. 20-24.

128. Синтез, свойства и противомикробная активность ацилгидразидов Nадамантоил(фураноил-2)-5-бром(йод)антраниловых кислот / Е. Р. Курбатов, Т. А. Чупина, Л. М. Коркодинова [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 2. – С. 45-48.

129. Системный подход к информационной поддержке фармацевтической разработки готовых лекарственных средств / В. Ф. Корнюшко, А. В. Панов, И. В. Богунова [и др.] // Тонкие химические технологии. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 91-99.

130. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.
Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – Москва : Химия, 2001 – С. 22.

131. Стал, Д. Химическая термодинамика органических соединений / Д. Стал, Э. Вестрам, Г. Зинке. Москва : «Мир», 1971. – С. 139-140.

132. Ткач, А. А. Строение N-ацильных производных 3,5- дихлорантраниловых кислот, изучение их химических и биологических свойств / А. А. Ткач // Вісник фармаціі. – 1998. – Т. 17, № 1. – С. 22-23.

133. Тринус, Φ. П. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ / Φ. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк. – Москва, Минздрав СССР. – 1983. – С. 16.

134. Тюрина, Л. А. Компьютерный анализ зависимости структура-активность производных тиазоло[3,2-а]бензимидазола с бронхолитическим действием / Л. А. Тюрина, В. М. Дианов, Ф. А. Зарудий // Химико- фармацевтический журнал. – 2010. – № 4. – С. 31-34.

135. Хайрулина, В. Р. Компьютерный прогноз антиокислительного и токсического действия ионола 5-гидрокси-6-метилурацила и их структурных производных / В. Р. Хайрулина, С. А. Кирлан, А. Я. Герчиков // Изв. Акад. наук. – 2006. – № 8. – С. 1274-1279.

136. Шакирова, А. Б. Синтез и биологическая активность 3,1-бензоксазин-4-онов и N-ацильных производных антраниловой кислоты / А. Б. Шакирова, И. В. Ришко,

Л. М. Коркодинова // Перспективы развития естественных наук в высшей школе: сб. науч. тр. межд. науч. конф. – Пермь, ПГУ, ЕНИ при ПГУ и др., 2001. – Т. 1. – С. 179-182

137. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser–530 and Tyr–385 / S. W. Rowlinson, J. R. Kiefer, J. J. Prusakiewicz [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278. – P. 45763-45769.

138. Abhishek, K. J. QSAR analysis of B-ring-modified diaryl ether derivatives as a InhA inhibitors / K. J. Abhishek, R. Veerasamy, A. Vaidya // Medicinal Chemistry Research. – 2012. – Vol. 21 (2). – P. 145-151.

139. Abu-Hashem, A. A. Synthesis of novel benzodifuranyl; 1,3,5-triazines; 1,3,5-oxadiazepines; and thiazolopyrimidines derived from visnaginone and khellinone as anti-inflammatory and analgesic agents / A. A. Abu-Hashem, S. A. Al-Hussain, E. Magdi, A. Zaki // Molecules. – 2020. – Vol. 25, issue 1. – P. 220.

140. Accelrys Software Inc.: Официальный сайт компании [Электронный ресурс]. –2008. – URL: <u>http://www.accelrys.com</u>.

141. Accord Enterprise and Cheminformatics Software. Accelrys®. Products: Официальный сайт компании Accelrys Software Inc. [Электронный ресурс]. – 2008. – URL: <u>http://accelrys.c0m/pr0ducts/index.htmi#cheminf0rmatics</u>.

142. Active Bacterial core surveillance (aBcs) MRsa Investigators. Invasive methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in the united states / R. M. Klevens, M. A. Morrison, J. Nadle [et al.] // JaMa. – 2007. – Vol. 298, № 15. – P. 1763-1771.

143. ADMET-score – a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness / L. Guan, H. Yang, Y. Cai [et al.] // Medicinal Chemistry Communica-tion. – 2019. – Vol. 10. – P. 148-157.

144. Adversarial threshold neural computer for molecular de novo design / E. Putin, A. Asadulaev, Q. Vanhaelen [et al.] // Molecular Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 15, № 10. – P. 4386-4397.

145. Affinity-based separation methods for the study of biological interactions: The case of peroxisome proliferator-activated receptors in drug discovery / C. Temporini, G. Brusotti, G. Pochetti [et al.] // Methods. – 2018. – Vol. 146. – P. 12-25.

146. Albert, A. Selective toxicity: the physicochemical bases of therapy, 7th ed., Chapman and Hall, London, 1985, p. 33.

147. Albert, J. L. Some advantages of calculating octanol - water partition coefficients

/ J. L. Albert // Journal of Pharmaceutical Sciences. - 1987. - Vol. 76. - P. 166-168.

148. Antiinflammatory, antimicrobial activity and qsar studies of anthranilic acid derivatives / B. Meenu, V. Lather, V. Judge, N. Jain, A. Beniwal // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2015. – Vol. 4 (09). – P. 1443-1451.

149. Antoine, D. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / D. Antoine, O. Michielin, V. Zoete // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, Article number: 42717.

150. Anthranilate derivatives as TACE inhibitors: docking based CoMFA and CoMSIA analyses / S. B. Malkeet, S. K. Gunda, S. R. Gade [et al.] // Journal of Molecular Modeling. -2011. - Vol. 17, No 1. - P. 9-19.

151. Anhranilate sulfonamide hydroxamate TACE inhibitors. Part 2: SAR of the acetylenic P1' group / J. I. Levin, J. M. Chen, M. T. Du [et al.] // Bioorganic and Medic-inal Chemistry Letters. – 2002. – Vol. 12, issue 8. – P. 1199-1202.

152. Asakawa, I. Chemistry of salicylic acid and anthranilic acid. IV.1) Synthesis of 6-chloro-5-sulfamoyl- and 6-chloro- 3-sulfamoylanthranilic acid derivatives / I. Asakawa,
M. Matano // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1979. – Vol. 27 (6). – P. 1287-1298.

153. Ban, M. Novel antiallergic and antiinflammatory agents. Part I: Synthesis and pharmacology of glycolic amide derivatives / M. Ban, H. Taguchi, T. Katsushima // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 1998. – Vol. 6, № 7. – P. 1069-1076.

154. Basak, S. C. A comparative study of lipophilicity and topological indices in biological correlation / S. C. Basak, L. J. Monsrud, M. E. Rosen // Acta Pharmaceutica Jugoslavica. – 1986. – № 36. – P. 81-95.

155. Basak, S. C. Practical applications of quantitative structure – activity relationships (QSAR). / S. C. Basak. – In: W. Karcher and J. Devillers (Eds). Environmental Chemistry and Toxicology, ECSC, EEC, EAEC, Brussels – Luxembourg. – 1990. – P. 83-103. 156. Bell, P. H. Studies in chemotherapy. VII. A theory of the relation of structure activity of sulfanilamide type compounds / P. H. Bell, R. O. J. Roblin // Journal of the American Chemical Society. – 1942. – Vol. 64. – P. 2905-2917.

157. Benson, T. E. X-ray crystal structures of the S229A mutant and wild-type MurB in the presence of the substrate enolpyruvyl-UDP-N-acetylglucosamine at 1.8-A resolution / T. E. Benson, C. T. Walsh, J. M. Hogle // Journal Biochemistry. – 1997. – Vol. 36. – P. 806-811.

158. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis / M. A. Bethel, R. A. Patel, P. Merrill [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2018. – Vol. 6, issue 2. – P. 105-113.

159. Chatterjee, P. Alterations in serum kynurenine pathway metabolites in individuals with high neocortical amyloid-β load: A pilot study / P. Chatterjee, K. Goozee, C. K. Lim // Scientific Reports. $-2008. - N_{2} 8. - P. 8008-8017.$

160. Chemoinformatics: A Textbook / Eds.: J. Gasteiger, T. Engel. Weinheim (Germany): Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003. – 649 p.

161. Collins, W. F. Oat phenolics: avenanthramides, novel substituted N-cinnamoylanthranilate alkaloids from oat groats and hulls / W. F. Collins // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 1989. – N_{2} 37 (1). – P. 60-66.

162. Comparison of cyclooxygenase-1 crystal structures: cross-talk between monomers comprising cyclooxygenase-1 homodimers / R. S. Sidhu, J. Y. Lee, C. Yuan, W. L. Smith // Journal Biochemistry. – 2010. – Vol. 49. – P. 7069-7079.

163. Construction of 4D-QSAR models for use in the design of novel p38-MAPK inhibitors / N. C. Romeiroa, M. G. A. R. B. Alencastro, M. Ravib, A. J. Hopfinger // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2005. – Vol. 19. – P. 385-400.

164. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients / C. Hansch, P. P. Maloney, T. Fujita, R. M. Muir // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 178-180.

165. Crum-Brown, A. On the connection between chemical constitution and physiological action. Part I. On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from strychnine, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia / A. CrumBrown, T. R. Fraser // Transactions of the Royal Society of Edinburgh. – 1868.– Vol. 25. – P. 151-203.

166. Crystal structure of *E.coli* peptide deformylase complexed with antibiotic actinonin / J. P. Guilloteau, M. Mathieu, C. Giglione [et al.] // Journal of Molecular Biology. – 2002. – Vol. 320. – P. 951-962.

167. Crystal structure of peptide deformylase from Staphylococcus aureus in complex with actinonin, a naturally occurring antibacterial agent / H. J. Yoon, H. L. Kim, S. K. Lee, H. W. Kim // Proteins. – 2004. – Vol. 57. – P. 639-642.

168. De novo computational design for development of a peptide ligand oriented to VEGFR-3 with high affinity and long circulation / M. L. Hong, Z. P. Dong, Q. Y. Wang [et al.] // Molecular Pharmaceutics. -2017. - Vol. 14, No 7. - P. 2236-2244.

169. Design, synthesis and study of nitrogen monoxide donors as potent hypolipidaemic and anti-Inflammatory agents / T.-N. Panagiotis, P. Georgios, M. Pantelidou, P. N. Kourounakis // Molecules. – 2020. – Vol. 25, issue 1. – P. 19.

170. 3,5-Dioxopyrazolidines, novel inhibitors of UDP-N- acetylenolpyruvyl glucosamine reductase (MurB) with activity against gram-positive bacteria / Y. Youjun, A. Severin, R. Chopra [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2006. – Vol. 50, N_{2} 2. – P. 556-564.

171. Docking studies and evaluation of anthranilic acid based PPAR δ agonists for the treatment of meta-bolic syndromes / M. Beniwal, V. Lather, V. Judge [et al.] // Medicinal chemistry. – 2016. – Vol. 6 (1). – P. 23-32.

172. Drews, J. Drug Discovery: A Historical Perspective / J. Drews // Science. – 2003.
– Vol. 287. – P. 1960-1964.

173. Eddy, N. B. Studies of anastetics / N. B. Eddy, D. J. Liembach // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1953. – P. 385-393.

174. Eissa, A. A. H. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of structurally simple anthranilic acid congeners devoid of ulcerogenic side effects / A. A. H. Eissa, G. A. E.-H. Soliman, M. H. Khataibeh // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2012. – Vol. 60, № 10. – P. 1290-1300.

175. Eissa, A. A. H. Synthesis and HIV-1 activity of some novel 2,2'-diphenylamine derivatives / A. A. H. Eissa // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. –
1998. - Vol. 36, issue 3. – P. 99-105.

176. Eustache, S. Progress with peptide scanning to study structure-activity relationships: the implications for drug discovery / S. Eustache, J. Leprince, P. Tufféry // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2016. – Vol. 11, issue 8. – P. 771-784.

177. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. – Vol. 46. – P. 3-26.
178. Feng, F. Computational chemical synthesis analysis and pathway design / F. Feng, L. Lai, J. Pei // Frontiers in Chemistry. – 2018. – Vol. 6 (199).

179. Ferguson, J. The use of chemical potentials as indices of toxicity / J. Ferguson // Proceedings of the Royal Society of London. Series A. – 1939. – B. 127. – P. 387-404.

180. Filimonov, D. A. PASS: Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances / D. A. Filimonov, V. V. Poroikov // Design of Bioactive Compounds. Oxford: BIOS Scientific Publishers. – 1996. – P. 47-56.

181. Flex* Software Library // BioSolvelT. SOFTWARE: Официальный сайт компании BioSolvelT GmbH [Электронный ресурс]. – 2008. – URL: <u>http://www.biosolveit.de/software/</u>.

182. Free, S. M. A mathematical contribution to structure-activity studies / S. M. Free,
J. W. Wilson // Journal of Medicinal Chemistry. – 1964. – Vol. 7. – P. 395-399.

183. Ganeshpurkar, A. In silico interaction of rutin with some immunomodulatory targets: a docking analysis / A. Ganeshpurkar, A. Saluja // Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB). – 2018. – Vol. 55, № 2. – P. 88-94.

184. Gómez-Bombarelli, R. Design of efficient molecular organic light-emitting diodes by a high-throughput virtual screening and experimental approach / R. Gómez-Bombarelli, J. Aguilera-Iparraguirre, T. Hirzel // Nature Materials. – 2016. – Vol. 15. – P. 1120-1127.

185. Goodman, L. S. The pharmacological basis of therapeutics / L. S. Goodman. – New York, 1996, ed. 9.
186. Hammett, L. P. Some relations between reaction rates and equilibrium constants /
L. P. Hammet // Chemical Reviews. – 1935. – Vol. 17 (1). – P. 125-136.

187. Hammett, L. P. Physical organic chemistry, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1970.

188. Histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists: Where do they go? / N. Ghamari, O. Zarei, J.-A. Arias-Montaño [et al.] // Pharmacology & Therapeutics. – 2019. – Vol. 200. – P. 69-84.

189. Hodgson, J. ADMET - turning chemicals into drugs. Rapidly resolving the pharmacokinetic and toxicological properties of drug candidates remains a key challenge for drug developers / J. Hodgson // Nature Biotechnology. – 2001. – Vol. 19. – P. 722-726.

190. Hoffman, M. III. A cell based model of hemostasis / M. Hoffman, D. M. Monroe
// Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2001. – Vol. 85. – P. 958-965.

191. Improved QSAR Analysis of the toxicity of aliphatic carboxylic acids / F. P. Maguna, M. B. Ninez, N. B. Okulik, E. A. Castro // Russian Journal of General Chemistry. – 2003. – Vol. 73. – P. 1792-1798.

192. Iron chelation and redox chemistry of anthranilic acid and 3-hydroxyanthranilic acid: A comparison of two structurally related kynurenine pathway metabolites to obtain improved insights into their potential role in neurological disease development / V. Chobot, F. Hadacek, W. Weckwerth, L. Kubicova // Journal of Organometallic Chemistry. $-2015. - N_{\odot} 782. - P. 103-110.$

193. Ishihara, A. Biosynthesis of oat avenanthramide phytoalexins / A. Ishihara, Y.
Ohtsua, H. Iwamuraa // Phytochemistry. – 1999. – Vol. 50, № 4. – P. 237-242.

194. Isopropylbenzene oxidation reaction computer simulation / M. K. Vovdenko, I.
M. Gubaidulin, K. F. Koledina, S. N. Koledin // 3 rd International conference "Information Technology and Nanotechnology 2017. – C. 20-23.

195. Johnson, S. The trouble with QSAR (or how I learned to stop worrying and embrace fallacy) / S. Johnson // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2008. – Vol. 48. – P. 25-26.

196. Jorgensen, W. L. The Many Roles of Computation in Drug Discovery / W. L. Jorgensen // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1813-1818.

197. Katz, A. H. Structure-based design approaches to cell wall biosynthesis inhibitors
/ A. H. Katz, C. E. Caufield // Current Pharmaceutical Design. – 2003. – Vol. 9. – P. 857-866.

198. Kazuo, S.-Y. Novel antitumor and neuroprotective substances discovered by characteristic screenings based on specific molecular targets / S.-Y. Kazuo // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. – 2005. – Vol. 69, issue 5. – P. 867-872.

199. Kozak, M. Comparison of initiation of protein synthesis in procaryotes, eucaryotes, and organelles / M. Kozak // Microbiological reviews. -1983. - Vol. 47, No 1. - P. 1-45.

200. Kubinyi, H. Random vs. rational drug discovery (editorial) / H. Kubinyi // Current Drug Discovery Technologies. October 2001. – P. 9-11.

201. Kuldeep, M. Synthesis, antimicrobial evaluation, ot-QSAR and mt-QSAR studies of 2-amino benzoic acid derivatives / M. Kuldeep, P. Kumar, B. Narasimhan // Medicinal Chemistry Research. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 293-307.

202. Kynurenine Pathway Metabolites in Alzheimer's Disease / L. M. Giila, Ø.
Midttun, H. Refsumd [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2017. – Vol. 60, № 2.
– P. 495-504.

203. Leggate, P. Application of the extended hammett relationship to the ionization constants of substituted anthranilic acids / P. Leggate, G. E. Dunn // Canadian Journal of Chemistry. – 1965. – Vol. 43 (5). – P. 1158-1174.

204. Mazel, D. Genetic characterization of polypeptide deformylase, a distinctive enzyme of eubacterial translation / D. Mazel, S. Pochet, P. Marliere // The EMBO Journal. – 1994. – № 13. – P. 914-923.

205. Meinnel, T. Structure-function relationships within the peptide deformylase family. Evidence for a conserved architecture of the active site involving three conserved motifs and a metal ion / T. Meinnel, S. Villoinga, S. Blanqueta // Journal of Molecular Biology. – 1997. – Vol. 267. – P. 749-761.

206. Meinnel, T. Peptide deformylase of eukaryotic protists: a target for new antiparasitic agents? / T. Meinnel // Parasitology Today. – 2000. – Vol. 16, issue 4. – P. 165-168.

207. Mengin-Lecreulx, D. Cytoplasmic steps of peptidoglycan synthesis in Escherichia coli / D. Mengin-Lecreulx, B. Flouret, J. V. Heijenoort // Journal of bacteriology. – 1982. – Vol. 151. – P. 1109-1117.

208. Meyer, H. Zur theorie der alkoholnarkose (I): Welche eigenschaft der anasthetica bedingt ihre narkotische wirkung / H. Meyer // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 1899. – Vol. 42. – P. 109.

209. Morris, G. M. Using AutoDock for ligand-receptor docking / G. M. Morris, R. Huey, A. J. Olson // Current protocols in bioinformatics. – 2008. – Vol. 11 (13). – P. 34-37.

210. Nandi, S. QSAR modeling of CCK2 receptor antagonists utilizing computed structural indices / S. Nandi, M. Saxena, A. K. Saxena // International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships. – 2019. – Vol. 4 (3). – P. 20-33.

211. Nelson, S. R. Selection of a reference partitioning system for drug design work /
S. R. Nelson, C. Hansch, M. M. Ames // Journal of Pharmaceutical Sciences.–1975. –
Vol. 64, issue 4. – P. 599-606.

212. New peptide deformylase inhibitors and cooperative interaction: a combination to improve antibacterial activity / E. Goemaere, A. Melet, V. Larue [et al.] // Journal of antimicrobial chemotherapy. -2012. - Vol. 67, No 6. - P. 1392-1400.

213. Nicholls, A. Variable selection and model validation of 2D and 3D molecular descriptors / A. Nicholls, N. MacCuish, J. MacCuish // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2004. – Vol. 18. – P. 451-474.

214. Novel ligands for the chemokine receptor-3 (CCR3): a receptor-modeling study based on 5D-QSAR / A. Vedani, M. Dobler, H. Dollinger [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 48, № 5. – P. 1515-1527.

215. Nyunt, P. 101A, antifungal antibiotic from streptomyces aurantiogriseus NPO / P.
Nyunt // The Journal of Antibiotics. – 1996. – Vol. 49, № 7. – P. 703-705.

216. On the relationship of anthranilic derivatives structure and the FXR (Farnesoid X receptor) agonist activity / T. Kronenberger, B. Windshügel, C. Wrenger [et al.] // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. – 2018. – Vol. 36, issue 16. – P. 4378-4391.

217. Omeragic, A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma agonists exhibit anti-inflammatory and antiviral effects in an EcoHIV mouse model / A. Omeragic, N. Kara-Yacoubian, J. Kelschenbach // Scientific Reports. – 2019. – № 9. – P. 9428.

218. Oskolkova, O. V. Off-target anti-inflammatory activity of the P2X7 receptor antagonist AZ11645373 / O. V. Oskolkova, V. Godschachner, V. N. Bochkov // Inflammation. – 2017. – Vol. 40. – P. 530-536.

219. Overton, E. Studien Uber die Narkose, Fischer, Jena, Germany, 1901.

220. Pandey, R. N. Synthesis, spectral and antimicrobial screening of mixed ligand complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), Ru(II) and Zn(II) with Anthranilic acid and Tribenzylphosphine / R. N. Pandey, S. Kalpana // Ultra Chemistry. – 2014. – Vol. 10, $N_{\rm P}$ 1. – P. 25-30.

221. Pharmacological screening for CNS depression, analgesic and anti-inflammatory potentials of sonneratia caseolaris (Linn.) Barks in different solvent fraction / M. S. Munira, S. N. Ahmed, M. S. Islam, M. S. Islam // Journal of Pharmaceutical Research International. – 2019. – Vol. 9 (5). – P. 1-11.

222. Plasma concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances at baseline and associations with glycemic indicators and diabetes incidence among high-risk adults in the diabetes prevention program trial / A. Cardenas, D. R. Gold, R. Hauser [et al.] // Environmental Health Perspectives. -2017. - Vol. 125 (10). -107001.

223. Poroikov, V. PASS: Prediction of biological Activity Spectra for Substances / V.
Poroikov, D. Filimonov // Predictive Toxicology / Ed. C. Helma. New York: Taylor & Francis, 2005a. – P. 459-478.

224. Pramely, R. Prediction of biological activity spectra of a few phytoconstituents of Azadirachta indicia A. Juss / R. Pramely, T. L. S. Raj // Journal Of Biochemical Technology. – 2012. – Vol. 3 (4). – P. 375-379.

225. Predictive three-dimensional quantitative structure-activity relationship of Cytochrome P450 1A2 Inhibitors / L. Korhonen, M. Rahnasto, N. Mahonen [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 48. – P. 3808-3815. 226. Prediction of biological activity spectra for substances: evaluation on the diverse sets of drug-like structures / A. V. Stepanchikova, A. A. Lagunin, D. A. Filimonov, V. V. Poroikov // Current Medicinal Chemistry. – 2003. – Vol. 10, № 3. – P. 225-233 (9).

227. Prudhomme, M. Semisynthesis of A23187 (Calcimycin) analogs. II. Introduction of a methyl group on the benzoxazole ring. / M. Prudhomme, G. Dauphin, J. Guyot Jeminet // The journal of antibiotics. – 1984. – Vol. XXXVII, № 6. – P. 627-634.

228. Quantitative structure–activity relationship analysis and virtual screening studies for identifying HDAC2 inhibitors from known HDAC bioactive chemical libraries / H. Pham-The, G. Casañola-Martin, K. Diéguez-Santana [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2017. – Vol. 28 (3). – P. 199-220.

Ravi, R. X. P. T. Peptide deformylase: a new type of mononuclear iron protein /
R. X. P. T. Ravi // Journal of the American Chemical Society. – 1997. – Vol. 119, issue.
50. – P. 12418-12419.

230. Reationary ability of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids derivatives / D. A. Alferova, E. N. Svechnikova, M. M. Suleiman [et al.] // Research Journal of Pharmacy and Technology. $-2018. - N_{0} 11 (9). - P. 1-3.$

231. Richet, C. Sur le rapport entre la toxicute et les properties physiques des corps /
C. Richet, C. R. Seancs // Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales. – 1893 – Vol. 9. – P. 775.

232. Saleh, I. Exploring the dual inhibitory activity of novel anthranilic acid derivatives towards α -glucosidase and glycogen phosphorylase antidiabetic targets: design, in vitro enzyme assay, and docking studies / I. Saleh // Molecules. – 2018. – Vol. 23 (6). – P. 1304.

233. Screening cyclooxygenase-2 inhibitors from Andrographis paniculata to treat inflammation based on bio-affinity ultrafiltration coupled with UPLC-Q-TOF-MS / J. Jiao, Y. Yang, Z. Wu [et al.] // Fitoterapia. – 2019. – Vol. 137. – No. 104259.

234. Selick, H. The emerging importance of predictive ADME simulation in drug discovery / H. Selick, A. Beresford, M. Tarbit // Drug Discovery Today. – 2002. – Vol. 7. – P. 109-116.

235. Shebusky, R. J. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis / R. J.
Shebusky, K. S. Kilgore // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. –
2002. – Vol. 300. – P. 729 - 735.

236. Shoichet, B. K. Virtual screening of chemical libraries / B. K. Shoichet // Nature.
2004. - Vol. 432. - P. 862-865.

237. Sippl, W. Structure-based 3D QSAR and design of novel acetylcholinesterase inhibitors / W. Sippl // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2001. – Vol. 15, issue 5. – P. 395-410.

238. Substitution of Ser for Arg-443 in the regulatory domain of human housekeeping (GLUD1) glutamate dehydrogenase virtually abolishes basal activity and markedly alters the activation of the enzyme by ADP and L-Leucine / I. Zaganas, C. Spanaki, M. Karpusas, A. Plaitakis // The Journal of Biological Chemistry. – 2002. – Vol. 277. – P. 46552-46558.

239. Synthesis and antimicrobial activity of new piperazine-based heterocyclic compounds / S. B. Ozdemir, Y. U. Cebeci, H. Bayrak [et al.] // Heterocyclic Communications. – 2017. – Vol. 23 (1). – P. 43-54.

240. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some new benzoxazinone and quinazolinone candidates / A. El-A. El-H. Maher, M. E. Azab, R. A. El-A. Faty, A. El-G. E. Amr // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2016. – Vol. 64, N_{2} 3. – P. 263-271.

241. Synthesis and antimicrobial activity of quinoline-based 2-pyrazolines / A. Munawar, M. Azad, M. Athar, P. Groundwater // Chemical Papers. – 2008. – Vol. 62. – P. 288.

242. Synthesis and biological activities of 2-carboxyphenyloxamoylamino acids, their salts with 2-ethoxy-6.9-Diaminoacridine and D-glucosamine / A.-R. Khaldoon, A. Al-Kaf, Y. Shada [et al.] // Advances in pharmacoepidemiology & drug safety. -2013. -Vol. 2 (2). - P. 2-6.

243. Synthesis and hypoglycemic activity of 9-O-(lipophilic group substituted) berberine derivatives / S. Zhang, X. Wang, W. Yin [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2016. – Vol. 26, issue 19. – P. 4799-4803.

244. Synthesis, bioactivity, action mode and 3D-QSAR of novel anthranilic diamide derivatives /W. Liu, J. Li, K. He [et al.] // Chinese Chemical Letters. – 2019. – Vol. 30, issue 2. – P. 417-420.

245. Synthesis, characterization, antimicrobial activity, and QSAR studies on substituted oxadiazaboroles / P. Meryem, H. Agirbas, F. Budak, M. Ilter // Medicinal Chemistry Research. – 2016. – Vol. 25. – P. 1794-1812.

246. Synthesis, CoMFA analysis, and receptor docking of 3,5-diacyl-2,4dialkylpyridine derivatives as selective A3 adenosine receptor antagonists / A. Li, S. Moro, N. Forsyth [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1999. – Vol. 42. – P. 706-721.

247. Synthesis, insecticidal evaluation and 3D-QSAR study of novel anthranilic diamide derivatives as potential ryanodine receptor modulators / J.-B. Liu, F.-Y. Li, Y.-X. Li [et al.] // Pest Management Science. – Vol. 75, issue 4. – 2018. – P. 1034-1044.

248. Synthesis of novel N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamide clubbed oxadiazole scaffolds: Urease inhibition, Lipinski rule and molecular docking analyses / M. A. Abbasi, H. Raza, A. Rehman [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2019. – Vol. 83. – P. 63-75.

249. Synthesis and pharmacological screening of N-substituted anthranilic acid derivatives / T. Dileep, H. Shafiul, M. Shweta, R. Chandra // International Journal of Drug Development and Research. – 2011. – Vol. 3 (2). – P. 265-271.

250. Synthesis of new 2-propenoylamides and 3*H*-quinazolin-4-one derivatives / S. A. Shiba, A. K. El-Ziaty, N. K. El-Aasar, H. A. Al-Saman // Organic Chemistry An Indian Journal. – 2012. – Vol. 8 (4). – P. 135-144.

251. SYBYL®: Computational informatics software for molecular modelers // The New Tripos[™]. Products: Официальный сайт компании Tripos Inc. [Электронный pecypc]. – 2008. – URL: <u>http://www.tripos.com/index.php?family=modules</u>, SimplePage,comp informatics.

252. Taft, R.W. Polar and steric substituent constants for aliphatic and o-benzoate groups from rates of esterification and hydrolysis of esters / R. W. Taft // Journal of the American Chemical Society. – 1952. – Vol. 74. – P. 3120-3128.

253. Tehan, B. G. Estimation of pKa using semi empirical molecular orbital methods. Part 2: application to amines, anilines and various nitrogen containing heterocyclic compounds / B. G. Tehan, E. J. Lloyd, M. G. Wong // Quantitative Structure-Activity Relationship. – 2002. – Vol. 21. – P. 473-485.

254. Tetko, I. Neural network studies. 1. Comparison of overfitting and overtraining / I. Tetko, D. Livingstone, A. Luik // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. – 1995. – Vol. 35. – P. 826-833.

255. The influence of chemical constitution on antibacterial activity. Part II: a general survey of the acridine series / A. Albert, S. Rubbo, R. Goldacre [et al.] // Journal of Experimental Pathology. – 1945. – Vol. 26 (3). – P. 160-192.

256. The molecular design of biologically active derivatives of N-phenylanthranilic acid / O. M. Svechnikova, S. V. Kolisnyk, O. F. Vinnyk [et al.] // Žurnal organičnoï ta farmacevtičnoï himiï. – 2018. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 49-53.

257. The role of quantum mechanics in structure-based drug design / K. Raha, M. Peters, B. Wang [et al.] // Drug Discovery Today. – 2007. – Vol. 12. – P. 725-731.

258. Tibblin, G. Antihypertensive therapy with alprenolol, a β -adrenergic receptor antagonist / G. Tibblin, B. Ablad // Acta Medica Scandinavica. – 1969. – Vol. 186, issue 1 - 6. – P. 451-457.

259. Tryptophan 2,3-dioxygenase and indoleamine 2,3-dioxygenase 1 make separate, tissue-specific contributions to basal and inflammation-induced kynurenine pathway metabolism in mice / P. B. Larkin, K. V. Sathyasaikumar, F. M. Notarangelo [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA). - General Subjects. – 2016. – Vol. 1860, issue 11, Part A. – P. 2345-2354.

260. Ukrainets, I. V. 2-Carbthoxymethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one. 4. Reactuin with anilines / I. V. Ukrainets, S. G. Taran, O. V. Gorokhova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 1994. – Vol. 30, № 2. – P. 204-207.

261. Valler, M. J. Diversity screening versus focused screening in drug discovery / M.
J. Valler, D. Green // Drug Discovery Today. – 2000. – Vol. 7. – P. 286-293.

262. Vedani, A. Combining protein modeling and 6D-QSAR simulating the binding of structurally diverse ligands to the estrogen receptor / A. Vedani, M. Dobler, M. A. Lill // Journal of Medicinal Chemistry. -2005. - Vol. 48, No 7. - P. 3700-3703.

263. Voilley, N. Acid-sensing ion channels (ASICs): new targets for the analgesic effects of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / N. Voilley // Current Drug Targets - Inflammation & Allergy. – 2004. – Vol. 3, N_{2} 1. – P. 71–79 (9).

264. Wang, D. Inverse agonists and neutral antagonists at mu opioid receptor (MOR): possible role of basal receptor signaling in narcotic dependence / D. Wang, K. M. Raehal, E. J. Bilsky // Journal of Neurochemistry. – 2001. – Vol. 77 (6). – P. 1590-1600.

265. Wermuth, C. G. (ed.) Trends in QSAR and Molecular Modeling 92. Escom. Leiden. – 1993. – P. 101-108.

266. Why are some properties more difficult to predict than others? A study of QSPR models of solubility, melting point, and Log P / L. Hughes, D. Palmer, F. Nigsch [et al.] // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2008. – Vol. 48. – P. 220-225.

267. Wiklunda, P. The Chemistry of Anthranilic Acid / P. Wiklunda, J. Bergman // Current Organic Synthesis. – 2006. – Vol. 3. – P. 379-402.

268. Zeki, A. Microwave assisted synthesis, characterization and antibacterial study of some novel schiff's bases, thaizolidinone and chalcone compounds derived from mefenamic acid / A. Zeki, Al-S. H. A. Naser, S. K. Al-Hazam // Chemistry and Materials Research. – 2015. – Vol. 7, $N_{\rm P}$ 6. – P. 50-57.

269. Zheng, J.-W. Metal complexes of anthranilic acid derivatives: A new class of non-competitive α -glucosidase inhibitors / J.-W. Zheng, L. Ma. // Chinese Chemical Letters. – 2016. – Vol. 27, issue 5. – P. 627-630.

270. Zumuretiguli, A. Facile synthesis and herbicidal evaluation of 4*H*-3,1benzoxazin-4-ones and 3*H*-quinazolin-4-ones with 2-phenoxymethyl substituents / A. Zumuretiguli, W. Yufeng, Tu. Haiyang // Molecules. – 2012. – Vol. 17, issue 3. – P. 3181-3201. приложения

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АА анальгетическая активность.
- БА биологическая активность.
- БАВ биологически активное вещество.
- БАС биологически активное соединение.
- ВИЧ вирус иммунодефицита человека.
- ВФС временная фармакопейная статья.
- гидр(*E.coli*) гидролаза *E.coli*.
- гидр(*S.aureus*) гидролаза *S.aureus*.
- ГГА гипогликемическая активность.
- ДМСО диметилсульфоксид.
- ИК инфракрасный.
- КССА количественные соотношения структура -активность.
- ЛС лекарственное средство.
- ЛФ лекарственная форма.
- МЗ РФ Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- ММ молекулярное моделирование.
- МПК минимальная подавляющая концентрация.
- НД нормативный документ.
- НПВП нестероидный противовоспалительный препарат.
- ОФЭРНиО объединенный фонд электронных ресурсов «наука и образование».
- ПВА противовоспалительная активность.
- ПВД противовоспалительное действие.
- ПГ простагландины.
- ПДФ Пептид деформилаза.
- ПКА пассивная кожная анафилаксия.
- ПМА противомикробная активность.
- ПМР протонный магнитный резонанс.
- УФ ультрафиолетовый.

ФСП – фармакопейная статья предприятия.

ФХР – рецептор обеспечивающий гомеостаз жиров и глюкозы, считается важной молекулярной мишенью в лечении метаболических заболеваний, таких как, диабет, дислипидэмия и рак печени.

ЦОГ – циклооксигеназа.

ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

AK_QSAR – разработанная компьютерная программа прогнозирования структурных дескрипторов и биологической активности.

AM1 – Austin Model 1 Hamiltonian, полуэмпирический метод расчёта в квантовой химии.

Be – Binding energy (энергия связывания).

ССК2 – рецептор холецистокинина (ССК), ССК является одним из членов семейства гастрин / холецистокинин пептидных гормонов. ССК действует на рецепторы ССК1 и ССК2. Рецепторы ССК1 и 2 присутствует в желчном пузыре и поджелудочной железе и участвует в регуляции секреции фермента поджелудочной железой, секреции желудочной кислоты в желудке, кишечной моторике и сигнализации сытости.

CoMSIA – Comparative Molecular Similarity Indices Analysis (Метод сравнительного анализа индексов молекулярного подобия). Метод основанный на анализе электростатических, стерических, гидрофобных, водород - донорных и водород акцепторных областях молекулы.

CoMFA – Comparative Molecular Field Analysis (метод сравнительного анализа молекулярных полей). Этот метод заключается в описании трехмерной структуры лиганда набором молекулярных полей, отдельно характеризующих его стерические, электростатические, донорно-акцепторные и другие свойства.

FAD – флавинадениндинуклеотид.

F – критерий Фишера.

НF – Хартри – Фока (неэмпирический метод расчёта в квантовой химии).

in vitro – (с лат. — «в стекле») — это технология выполнения экспериментов, когда опыты проводятся «в пробирке» — вне живого организма. *in vivo* – (в буквальном переводе с лат. — «в (на) живом»), то есть «внутри живого организма» или «внутри клетки».

IC50 – или концентрация полумаксимального ингибирования, – показатель эффективности лиганда при ингибирующем биохимическом или биологическом взаимодействии.

Ime – Intermolecular energy (межмолекулярная энергия).

Кі – константа ингибирования.

LFER – linear free-energy relationships (линейная взаимосвязь свободной энергии).

log Р – константа липофильности.

М – концентрация, моль/л.

MIC – minimum inhibitory (suppressive) concentration (минимальная ингибирующая (подавляющая) концентрация).

MurB – уридиндифосфат-*N*-ацетил-пирувоилглюкозамин редуктаза.

N – число соединений.

one - pot – однореакторный метод синтеза.

РМ 3 – Parametrison-3 (полуэмпирический метод расчёта в квантовой химии).

p38-MAPK – P38-митоген - активируемая протеинкиназа (p38-mitogen-activated protein kinase).

pH – водородный показатель, мера кислотности водных растворов, ассоциированная с концентрацией ионов водорода.

рКа – константа кислотности.

рКв или рКb – константа основности.

pLC50 – логарифм от LC50 (ЛК50) – «смертельная концентрация», которая может вызвать 50% смертей при воздействии на живые существа.

pMIC – отрицательный логарифм MIC (– logMIC, log(1/MIC)), где MIC равно 10^{рMIC}.

p – (англ. P-value), p-уровень значимости, p-критерий – вероятность получить, для данной вероятностной модели распределения значений случайной величины, та-кое же или более экстремальное значение статистики (среднего арифметического,

медианы и др.), по сравнению с ранее наблюдаемым, при условии, что нулевая гипотеза верна.

PPARs - Peroxisome proliferator-activated receptors.

PASS - Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances.

PGH2 – Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (СОХ 2, циклооксигеназа 2).

QSAR – Quantitative Structure – Activity Relationship (количественное исследование структура- активность).

 Q^2_{LOO} – коэффициент детерминации предсказаний методом перекрестного контроля с выбором по одному (Leave-one-out Cross-validation, LOO).

RCSB – Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (банк данных трёхмерных структур белков и нуклеиновых кислот).

R – коэффициент множественной регрессии.

R_{прогн.} – коэффициент корреляции прогнозируемых значений БА с экспериментальными.

S – среднеквадратическая ошибка прогноза.

S_{прогн.} – среднеквадратическая ошибка прогноза с использованием проверочной выборки.

VBA – Visual Basic for Applications (VBA, Visual Basic для приложений) — немного упрощённая реализация языка программирования Visual Basic, встроенная в линейку продуктов Microsoft Office.

.pdb – формат PDB (полн. Protein Data Bank) содержит трехмерные координаты атомов, химический состав и структуру компонентов молекул белка.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Акты внедрения и апробации



АКТ

внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтического анализа результатов диссертационной работы Андрюкова Константина Вячеславовича на тему "Использование качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антраниловой кислоты", представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – профессора кафедры фармацевтического анализа, д-ра. фарм. наук Ермиловой Е.В. и членов: канд. фарм. наук, доцента кафедры фармацевтического анализа Кадыровой Т.В., канд. фарм. наук, доцента кафедры фармацевтического анализа Ларькиной М.С. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Андрюкова Константина Вячеславовича (компьютерная программа AK_QSAR (logP, pKa, pKв), свидетельство о регистрации электронного ресурса №24143 от 22 июля 2019 года, авторы Андрюков К.В., Коркодинова Л.М.) внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтического анализа в программу подготовки ординаторов по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в разделе «Разработка новых методических подходов к оценке качества лекарственных средств» с 2019 г. 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 (logP) и ионизации (константы кислотности (рКа) и основности (рКв)) новых соединений с формулой состоящей из трёх структурных фрагментов связанных между собой (Б-А-В), где «А» состоит из двух атомов углерода или содержащих атом азота (кислорода); «Б» содержит атом углерода в составе различных функциональных групп; «В» включает в себя атом азота (кислорода) в составе различных функциональных групп.

Председатель:

Профессор кафедры фармацевтического анализа, д-р. фарм. наук

Члены комиссии: Доцент кафедры фармацевтического анализа канд. фарм. наук Доцент кафедры фармацевтического анализа канд. фарм. наук

Brang T James N

Е.В. Ермилова

Т.В. Кадырова

М.С. Ларькина

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации



внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтической химии ФОО результатов диссертационной работы Андрюкова Константина Вячеславовича на тему "Использование качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антраниловой кислоты", представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя - профессора кафедры фармацевтической химии ФОО, доктора фарм. наук Ярыгиной Т.И. и членов: проректора по НИР, доцента кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, доктора фарм. наук Бомбела Т.В., доцента кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, канд. фарм. наук Седовой А.Б. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Андрюкова Константина Вячеславовича внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии в программу подготовки бакалавров по специальности 19.03.01 – Биотехнология дисциплины «Молекулярный дизайн биологически активных веществ» с 2019 г. На основе качественных и количественных соотношений «структура-активность» бакалаврам представлены основные пути компьютерного моделирования биологически активных веществ, которые позволяют проводить виртуальный скрининг целенаправленного синтеза соединений-«лидеров», а также описан комплексный подход к применению основных методик компьютерного моделирования веществ с выраженным фармакологическим действием.

Председатель:

Профессор кафедры фармацевтической химии ФОО, доктор фарм. наук

Члены комиссии:

Проректор по НИР, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, доктор фарм. наук

Зав. учебно-методическим отделом, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники канд. фарм. наук

Т.И. Ярыгина

Т.В. Бомбела

А.Б. Седова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации



внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтической химии ФОО результатов диссертационной работы Андрюкова Константина Вячеславовича на тему "Использование качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антраниловой кислоты", представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя - профессора кафедры фармацевтической химии ФОО, доктора фарм. наук Ярыгиной Т.И. и членов: проректора по НИР, доцента кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, доктора фарм. наук Бомбела Т.В., доцента кафедры микробиологии, канд. фарм. наук Бобылевой А.А. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Андрюкова Константина Вячеславовича (компьютерные программы АК QSAR (противовоспалительная активность), АК QSAR (анальгетическая активность), АК QSAR (противомикробная активность), свидетельства о регистрации электронного ресурса №24147, 24144, 24148, соответственно, от 22 июля 2019 года, авторы Андрюков К.В., Коркодинова Л.М.) 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. Предлагаемые позволяют аспирантам количественно рассчитать уровень компьютерные программы противовоспалительного, анальгетического и противомикробного действия прогнозируемых соединений, с формулой, состоящей из трёх структурных фрагментов, а затем целенаправленно проводить синтез биологически активных веществ.

Председатель:

Профессор кафедры фармацевтической химии ФОО, доктор фарм. наук

Члены комиссии:

Проректор по НИР, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, доктор фарм. наук

Зав. аспирантурой ПГФА, доцент кафедры микробиологии канд. фарм. наук

Т.И. Ярыгина

Т.В. Бомбела

А.А. Бобылева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации



внедрения в научно-исследовательскую работу кафедры общей и органической химии результатов диссертационной работы Андрюкова Константина Вячеславовича на тему "Использование качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антраниловой кислоты", представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Наименование разработки: с целью поиска оптимальных условий и повышения выхода конечных продуктов ариламидов N-ацилзамещенных галоген(H) антраниловых кислот выполнен квантово-химический расчёт термодинамических параметров неэмпирическим методом Хартри-Фока: константы равновесия и энергии Гиббса активации химической реакции. Моделирование влияния растворителей: этанола, диметилсульфоксида (ДМСО), уксусной кислоты и изменения температурного режима проводили программой Gaussian 09 на модели РСМ. В результате проведенного теоретического расчёта найдены оптимальные условия реакции амидирования, а результаты расчётов подтверждены экспериментом. Усовершенствованная методика заключается в синтезе ариламидов N-ацилзамещенных галоген(H) антраниловых кислот на основе 2-замещенных 3,1-бензоксазин-4-онов образующихся при нагревании до 120 ⁰C в среде ДМСО : ледяная уксусная кислота (1 : 1) с ароматическими аминами с максимальным выходом 85 %.

Место разработки методик: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии ФОО, кафедра токсикологической химии.

Авторы разработки: доцент кафедры фармацевтической химии ФОО, к.ф.н. Андрюков Константин Вячеславович; заведующий кафедрой фармацевтической химии ФОО, профессор, д.ф.н. Коркодинова Любовь Михайловна.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии.

Форма и эффективность внедрения: подбор экспериментальных условий синтеза с теоретическим обоснованием, с целью повышения выхода продукта реакции, применяется в научно-исследовательской работе студентов, бакалавров, аспирантов, соискателей.

Заведующий кафедрой общей и органической химии, профессор, доктор химических наук

es

В.Л. Гейн

АКТ АПРОБАЦИИ

Методик контроля качества субстанции 4-Метилфениламида N-бензоил-5- бромантраниловой кислоты (МЕТФЕНАК) согласно проекту фармакопейной статьи

Наименование разработки. Проект фармакопейной статьи (ФС на субстанцию МЕТФЕ-НАКА (4-метилфениламид N-бензоил-5- бромантраниловой кислоты)).

Место разработки методик. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения, кафедра токсикологической химии.

Разработчики методик. доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, к.ф.н. Андрюков Константин Вячеславович; доцент кафедры токсикологической химии, к.ф.н. Люст Елена Николаевна; доцент кафедры токсикологической химии, к.ф.н. Тумилович Екатерина Юрьевна, заведующий кафедрой фармацевтической химии факультета очного обучения, профессор, д.ф.н. Коркодинова Любовь Михайловна.

Результаты апробации методик. Апробация методик проведена в испытательной лаборатории при государственном автономном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств» (ГАУЗ НОЦККСЛС) на трёх сериях субстанции МЕТФЕНАКА. Проект ФС составлен в соответствии с ОСТ 91500.05.001.00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Результаты, полученные при испытании, соответствуют показателям и требованиям проекта ФС.

Заключение. Предложенные методики позволяют получить точные результаты, обладают достаточной чувствительностью и слецифичностью.

HC.

Директор ГАУЗ НОЦККСЛС, к фарм.н.

Ирина Вячеславовна Спицкая

Начальник испытательной лаборатории ГАУЗ НОЦККСЛС

Инину Евгения Владимировна Митрофанова

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Регистрационные удостоверения на компьютерные программы AK_QSAR







МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ПРОГРАММНЫХ СИСТЕМ ИМ. А.К. АЙЛАМАЗЯНА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Объединенный фонд электронных ресурсов «Наука и образование» (основан в 1991 году)

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ Электронного ресурса

№24145

Компьютерная программа «AK_QSAR (Молекулярный докинг гидролаза E.Coli (S.Aureus))»

Дата регистрации: 22 июля 2019 года Авторы: Андрюков К.В., Коркодинова Л.М.

Организация-разработчик: ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия

Директор Института чл.-корр. РАН

С.М.Абрамов

Руководитель ОФЭРНиО почетный работник науки и техники Российской Федерации

(+ +) (+ +) (+

А.И.Галкина

DATE DATE DATE DATE DATE



Директор Инст	UTYTAL	\square
члкорр. РАН _	Att	C.M

Руководитель ОФЭРНиО почетный работник науки и техники Российской Федерации

Did did did did did did

C.

А.И.Галкина

.Абрамов





С.М.Абрамов чл.-корр. РАН

Руководитель ОФЭРНиО почетный работник науки и техники Российской Федерации

А.И.Галкина

СПЕЦИФИКАЦИЯ НА МЕТФЕНАК, СУБСТАНЦИЮ

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный, органолеп-	белое кристаллическое вещест-
	тический	во, без запаха
Растворимость	ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0005.15	практически нерастворимо в воде, этаноле 95%, метаноле и эфире; малорастворимо в хло- роформе; очень малораствори- мо в ацетоне и этилацетате; легко растворимо в диметил- формамиде (ДМФА) и диме- тилсульфоксиле (ЛМСО)
Подлинность	ИК-спектрометрия (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0002.15) ЯМР ¹ Н спектрометрия (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0007.15)	ИК-спектр должен соответст- вовать представленному в НД спектру, спектральные коэффи- циенты должны соответство- вать числовым значениям, представленным в проекте НД ЯМР ¹ Н -спектр должен соот- ветствовать представленному в НД спектру, спектральные ко- эффициенты должны соответ- ствовать числовым значениям, представленным в проекте НД
	Спектрофотомерия (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.1.0003.15) Удельный показатель поглощения Масс-спектрометрия (ГФ XIV, ОФС.1.2.1.1.0008.15)	УФ-спектр должен соответст- вовать представленному в НД спектру, спектральные коэффи- циенты должны соответство- вать числовым значениям, представленным в проекте НД 608,3±3,3 показатели молекулярно- массового распределения должны соответствовать число- вым значениям, представлен- ным в проекте НД.

1	2	3
Температура плавле-	ΓΦ ΧΙΥ,	от 236 до 238 ⁰ С
НИЯ	ОФС.1.2.1.0011.18	
Потеря в массе при	ΓΦ ΧΙΥ,	не более 0,5%
высушивании	ОФС.1.2.1.0010.15, спо-	
	соб 1, при температуре	
	от 100 до 105 ^о С	
Родственные приме-	Тонкослойная хромато-	основные показатели должны
си	графия (ГФ XIV,	соответствовать числовым зна-
	ОФС.1.2.1.2.0003.15)	чениям, представленным в про-
		екте НД
Остаточные органи-	ΓΦ ΧΙΥ,	этилацетат – не более 0,094%
ческие растворители	ОФС.1.1.0008.15	
Микробиологическая	ΓΦ ΧΙΥ,	категория 2.2
чистота	ОФС.1.2.4.0002.18	
Количественное оп-	Спектрофотометриче-	соответствует проекту НД
ределение	ским методом по удель-	
	ному показателю погло-	
	щения	
Упаковка, маркиров-	$\Gamma \Phi$ XIV,	упаковывают в банки стеклян-
ка и транспортиро-	ОФС.1.1.0025.18	ные для лекарственных средств
вание лекарственных		с винтовой горловиной БВ-10-
средств		28-OC-1-1OCT P 53416-2009,
		на банки наклеивают этикетку
		из бумаги этикеточнои по
		1 OC1 /625-86 или оумаги пис-
		кетке указывают предприятие-
		изготовитель, его товарный
		знак, название, массу в упаков-
		Ке, номер серии, срок годности. Маркировка транспортной тары
		в соответствии с ГОСТ 17768-
		90
Хранение	ΓΦ ΧΙΥ	в сухом зашишённом отсвета
T	ОФС.1.1.0010.18	месте
Срок годности	_	_

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Таблицы к главе 2.

Таблица 4 – Квантово-химические параметры N-арилзамещенных производных

Соединение	P	M3	A	M 1	Хартри-Фока		
	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(q)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(q)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(q)$	
1	2	3	4	5	6	7	
165	28,920	0,704	28,147	0,631	44,423	1,255	
176	16,228	0,360	16,043	0,348	22,229	0,657	
186	33,782	0,685	33,570	0,691	44,425	1,265	
196	16,203	0,381	16,409	0,356	22,239	0,661	
206	34,944	0,732	34,616	0,723	44,449	1,235	

антраниловой кислоты (166 – 206)

Таблица 5 – Экспериментально определенные константы липофильности Nарилзамещенных производных антраниловой кислоты (166 – 206)

Соединение	Метрологические характеристики logP _{эксп.}								
	logP _{эксп.} средний	S	$\pm \Delta \log P_{_{ m эксп.}}$ средний	$\bar{\mathcal{E}}$					
1	2	3	4	5					
165	1,99	0,0273	0,12	3,41					
176	2,28	0,0173	0,07	1,89					
186	2,52	0,0208	0,09	2,05					
196	2,33	0,0153	0,07	1,63					
205	2,40	0,0208	0,09	2,15					

Таблица 12 – Экспериментально определенные константы липофильности N-

алкилзамещенных производных антраниловой кислоты (23в – 35в)

Соединение	Метрологические характеристики logP _{эксп.}								
	logP _{эксп.} средний	S	$\pm \Delta \log P_{_{3 \kappa c \pi}}$ средний	$\bar{\mathcal{E}}$					
1	2	3	4	5					
23в	1,48	0,0176	0,08	2,97					
24в	1,47	0,0233	0,10	3,93					
25в	2,37	0,0219	0,09	2,29					
26в	2,70	0,0267	0,11	2,45					
27в	2,70	0,0289	0,12	2,66					
28в	1,14	0,0153	0,07	3,33					
29в	2,82	0,0433	0,19	3,81					
30в	2,71	0,0233	0,10	2,14					
31в	2,36	0,0200	0,09	2,11					
32в	2,84	0,0318	0,14	2,78					
33в	2,25	0,0291	0,13	3,20					
34в	2,80	0,0491	0,21	4,35					
35в	2,62	0,0328	0,14	3,12					

Соеди-	logP _{эксп}		Метод РМ3				Метод АМ1				Метод HF			
нение		$\Sigma O(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\varphi)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\phi)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma O(E)$	$\Sigma C(\phi)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma N(\phi)$	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
23в	1,48	1,68	0,63	139,50	27,80	1,85	0,57	138,67	27,35	0,52	174,97	44,41	36,37	
24в	1,47	1,43	0,30	124,31	26,37	1,48	0,34	122,87	25,95	0,48	160,49	44,35	18,22	
25в	2,37	0,84	0,57	126,63	13,40	0,94	0,56	125,55	13,07	0,26	160,52	22,25	18,23	
26в	2,70	0,90	0,88	222,92	15,94	0,98	0,87	219,23	15,62	0,26	248,22	22,23	36,41	
27в	2,70	1,96	0,66	281,79	33,54	2,09	0,67	280,14	32,93	0,51	292,00	44,46	36,40	
28в	1,14	3,30	1,26	176,98	59,38	3,36	1,29	174,17	58,83	1,01	204,15	88,87	54,60	
29в	2,82	0,88	0,62	235,38	15,86	1,00	0,52	234,12	15,49	0,26	262,88	22,23	36,41	
30в	2,71	0,87	0,63	235,03	15,87	0,99	0,54	233,60	15,49	0,26	262,89	22,23	36,41	
31в	2,36	1,80	0,53	239,56	32,04	2,00	0,43	238,09	31,64	0,52	262,60	44,42	36,37	
32в	2,84	1,80	0,53	239,67	32,04	2,00	0,44	238,18	31,65	0,52	262,54	44,42	36,37	
33в	2,25	0,90	0,70	202,12	15,19	0,98	0,81	200,99	15,20	0,26	233,54	22,23	36,41	
34в	2,80	1,95	0,68	279,48	32,52	2,08	0,68	279,48	32,52	0,52	291,86	44,42	36,37	
35в	2,62	1,94	0,68	280,42	32,88	1,94	0,68	280,42	32,88	0,52	291,86	44,42	36,37	

Таблица 10 – Квантово-химические параметры N-алкилзамещенных производных антраниловой кислоты (**23в** – **35в**)

Соединение	$\Sigma C(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\phi)$	$\Sigma N(\phi)$	$\Sigma C(q)$
1	2	3	4	5	6
25г	5,10	0,30	124,31	13,22	1,48
26г	17,14	1,12	390,16	33,83	2,65
27Γ	10,76	1,20	226,45	29,64	2,02
28г	8,62	1,14	174,15	26,45	1,61
29г	6,50	0,90	142,09	26,74	1,54
30г	8,71	1,30	183,71	28,78	1,70
31г	7,17	1,61	145,17	38,70	1,56
32г	13,57	0,79	296,94	32,40	2,03
33г	18,10	1,20	397,13	34,98	2,48
34г	13,80	0,89	300,05	32,75	2,05

Таблица 17 – Квантово-химические параметры рассчитанные методом РМЗ (25г –

34г)

Таблица 18 – Результаты экспериментального определения констант ионизации

Соеди-	рКа _{эксп.}	S	±∆ рКа-	$\bar{\mathcal{E}}$	рКв _{эксп.}	S	$\pm\Delta$	$\bar{\mathcal{E}}$
нение	средний		эксп.		средний		рКв _{эксп.}	
			средний				средний	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
25г	8,05	0,1041	0,45	3,21	13,19	0,1179	0,51	2,22
26г	8,45	0,0934	0,40	2,75	11,54	0,1513	0,65	3,26
27Γ	7,30	0,1017	0,44	3,46	12,94	0,1178	0,51	2,26
28г	5,61	0,0921	0,40	4,07	12,99	0,1069	0,46	2,04
29г	6,85	0,0593	0,25	2,15	11,79	0,0851	0,37	1,79
30г	6,70	0,1250	0,54	4,64	12,84	0,1242	0,53	2,40
31г	7,10	0,0994	0,43	3,48	13,04	0,0603	0,26	1,15
32г	6,47	0,0285	0,12	1,09	15,09	0,0681	0,29	1,12
33г	7,18	0,1357	0,58	4,69	12,59	0,1069	0,46	2,11
34г	5,38	0,0524	0,23	2,42	14,04	0,0551	0,24	0,97

$(25\Gamma - 34\Gamma)$

0,89 3

Таблица 20 – Результаты молекулярного докинга соединений 1 ряда: Nзамещенные антраниловые кислоты, по ЦОГ 1 и 2 (скоринговые функции: Вецог1, Вецог2, Ітецог1, Ітецог2, Кіцог1, Кіцог2) и аминокислоты фермента, образующие межмолекулярную водородную связь с анализируемым производ-

N⁰	N⁰	N⁰	Be	Ime	Ki	водо-	Be	Ime	Кі цог2	водо-
в мол.	п.п.	п.п.	цог1	цог1	цог1	родная	цог2	цог2		родная
до-	по	по				связь				связь
кинге	ПВА	AA								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1д	13	1223	-4,15	-6,44	235,15	ARG120	-4,62	-6,11	583,23	нет
2д	23	1243	-5,99	-7,78	43,15	ARG120	-5,06	-6,85	196,06	нет
3д	33	1263	-6,18	-7,38	29,40	SER530	-5,27	-6,46	137,56	нет
4д	43	1283	-7,39	-8,89	3,80	ARG120	-6,20	-7,69	28,52	нет
5д	53	1293	-6,35	-7,85	22,0	ARG120,	-6,42	-7,74	26,51	SER530
						SER530				
6д	63	1303	-6,35	-7,84	22,27	нет	-6,68	-8,17	12,74	нет
7д	73		-6,12	-7,33	31,87	нет	-9,45	-10,64	118,68	SER530,
										ARG120
8д	83		-4,95	-6,14	236,49	нет	-8,66	-9,85	451,58	нет
9д	93		-5,03	-5,93	204,85	ARG120	-5,02	-5,91	210,03	SER530
10д	103		-5,08	-6,87	190,22	ARG120	-6,67	-8,17	12,82	нет
11д	113		-4,95	-6,35	165,32	нет	-6,02	-7,81	38,60	нет
12д	123		-5,59	-7,38	79,69	нет	-5,90	-7,69	47,59	нет
13д	133		-6,86	-8,06	9,30	ARG120	-7,16	-8,35	5,67	нет
14д	143		-7,83	-9,32	1,84	SER530	-6,70	-8,19	12,25	HIS90
15д	153		-8,31	-9,80	808,54	SER530	-7,56	-9,05	2,87	нет
16д	163		-6,09	-7,29	34,17	нет	-6,37	-7,57	21,34	нет
17д	173		-5,46	-7,25	99,08	ARG120	-4,96	-6,75	231,29	нет
18д	183		-6,39	-8,18	20,83	нет	-5,59	-7,38	79,39	нет
19д	193		-7,17	-8,37	5,52	ARG120	-7,01	-8,21	7,23	нет
20д	203		-6,98	-8,17	7,70	нет	-6,59	-7,78	14,85	нет
21д	213		-6,62	-8,41	13,95	нет	-6,84	-8,63	9,64	нет
22д	223		-6,84	-8,03	9,66	ARG120	-6,09	-7,29	34,18	нет
23д	233	1323	-5,10	-8,12	13,87	HIS90	-6,15	-6,89	17,23	нет
24д	243	1333	-5,63	-6,82	75,29	нет	-4,99	-7,18	221,79	нет
25д	253		-5,18	-7,27	158,79	нет	-5,39	-7,48	111,86	нет
26д	263		-6,03	-7,82	37,87	ARG120	-6,08	-7,87	34,67	нет
27д	273		-6,72	-7,92	11,78	нет	-6,61	-7,80	14,30	нет
28д	283		-6,77	-7,96	10,87	ARG120	-7,48	-8,67	3,30	SER530
29д		1233	-6,91	-8,10	8,63	нет	-6,24	-7,43	26,69	нет
30д		1253	-5,42	-7,21	106,7	SER530	-4,69	-6,48	363,25	нет
31д		1273	-6,71	-7,91	12,02	ALA527	-7,14	-8,33	5,84	нет
32д		1313	-6,95	-8,12	8,38	ARG120	-6,54	-7,74	15,95	нет
33д		1213	-6,12	-7,61	32,76	ARG120	-4,87	-6,36	271,55	SER530

ным, для исследования «структура -ПВА» и «структура -АА»

Таблица 21 – Результаты молекулярного докинга соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот, по ЦОГ 1 и 2 (скоринговые функции: Вецог1, Вецог2, Ітецог1, Ітецог2, Кіцог1, Кіцог2) и аминокислоты фермента, образующие межмолекулярную водородную связь с анализируемым

N⁰	N⁰	N⁰	Be	Ime	Кі цог1	водород-	Be	Ime	Ki	водо-
в мол.	п.п.	п.п.	цог1	цог1		ная связь	цог2	цог2	цог2	родная
до-	по	по								СВЯЗЬ
кинге	ПВА	AA								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
34д	343	1343	-6,27	-7,77	25,18	ALA527	-5,63	-7,12	74,91	нет
35д	353	1353	-7,71	-9,20	2,23	SER 530	-7,79	-9,29	1,94	нет
36д	363		-7,65	-9,15	2,45	ARG 120,	-7,83	-9,32	1,83	SER530
						SER 530				
37д	373		-9,08	-10,27	221,22	ARG 120,	-9,00	-10,19	253,95	SER530
						TYR355,				
						SER 530				
38д	383		-8,54	-10,03	547,63	ARG 120	-7,78	-9,27	1,97	SER530
39д	393	1363	-2,15	-3,94	26,46	SER 530,	1,81	0,03	0	нет
						ARG 120				
40д	403		-7,04	-8,53	6,95	ARG 120,	-7,35	-8,84	4,08	SER530
						SER 530	6.0.0			~~~~
41д	413		-6,94	-8,73	8,21	нет	-6,09	-7,98	28,77	SER530
42д	423		-5,56	-6,45	84,41	нет	-5,28	-6,18	133,83	THR212,
										ASN382,
			0.10	10.(1	205.22	4 D G 100	0.46	0.05	(05.50	GLN 289
43д	433		-9,12	-10,61	207,33	ARG 120	-8,46	-9,95	625,53	SER530
44д	443		-6,69	-7,59	12,43	ARG 120,	-6,10	-7,01	32,78	SER530
47	47	105	2.((5.05	11.04	SER 530	5.50	7.04	04.50	050520
<u>45д</u>	453	1373	-2,66	-5,05	11,24	SER 530	-5,56	-/,94	84,59	SER530
46д	463		-6,41	-8,20	20,10	ALA 52/,	-6,31	-8,00	27,92	SER530
						AKG 120,				
47-	47.5		7.40	0 00	2 77	1 Y K 333	6.42	7.02	10.50	SED 520
<u>4/Д</u>	4/3		-7,40	-0,09	3,77	ARG 120	-0,45	-7,92	19,30	SERSSU
<u>40д</u>	403		-5,07	-5,40	2,03	APC 120	-5,75	-7,52	<u>03,03</u> <u>82,06</u>	TVD295
49Д	473		-4,03	-0,92	200,07		-5,50	-7,05	05,90	SER 520
50 1	502		_7 / 8	-8.38	3.78	SER 530	_7 //	-8.33	3 5 2	Uet
<u>50д</u> 51л	503		-7.67	-0,50	2.62		-6.71	_7.01	11.08	SER 530
<u>51д</u>	513 522		-7,65	-8.84	2,02	ARG 120	-0,71	-8.78	2 75	SER530
524	543		-1,05	-0,0-	<u>ر</u> ت, <i>2</i>	SER 530	-7,57	-0,70	2,15	
53л	532		-6.92	-8 11	8 47	нет	-67	_7.89	12 27	SER 530
<u>50д</u>	533 542	1582	-5 34	_7.12	122.83	ARG 120	-6.56	-8 34	15.67	VAL 523
<u>5тд</u> 55л	543	1.005	-5 42	-7.21	107.04	SER 530	-5 22	-7 01	149.22	SER 530
<u>56д</u>	563		-3.88	-5.67	241.08	нет	-5.53	-7.32	298 38	нет
<u>50д</u> 57л	5 72		-7.02	-8.22	291 73	SER 530	-7.29	-8.48	4,55	SER 530
58д	583		-7.55	-8.44	1,46	нет	-8.27	-9.17	860.0	нет

производным, для исследования «структура -ПВА» и «структура -АА»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
59д	593		-6,41	-7,31	4,30	нет	-7,14	-8,04	39,92	нет
60д	603		-5,15	-6,95	163,81	нет	-6,31	-8,10	149,86	нет
61д	613		-7,75	-8,65	549,66	нет	-7,64	-8,53	628,84	TYR385,
										SER530
62л	623		-6.73	-7.62	11.76	SER 530	-5.98	-6.87	18.15	нет

Таблица 22 – Результаты молекулярного докинга соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот, по ЦОГ 1 и 2 (скоринговые функции: Вецог1, Вецог2, Ітецог1, Ітецог2, Кіцог1, Кіцог2) и аминокислоты фермента, образующие межмолекулярную водородную связь с анализируемым производным, для исследования «структура -ПВА» и «структура -АА»

N⁰	N⁰	N⁰	Be	Ime	Ki	водород-	Be	Ime	Кі цог2	водо-
в мол.	п.п.	п.п.	цог1	цог1	цог1	ная связь	цог2	цог2		родная
до-	по	по								СВЯЗЬ
кинге	ПВА	AA								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
63д	633	1383	-6,82	-9,51	10,01	ARG120	-4,88	-7,57	264,21	ARG120
64д	643	1393	-6,58	-8,47	12,70	ARG120,	-6,73	-8,52	11,73	SER530
						SER530				
65д	653	1403	-8,47	-10,56	2,18	ARG120,	-5,88	-8,27	48,99	нет
						SER530				
66д	663	1593	-5,78	-7,57	58,02	ARG120	-4,11	-5,90	973,11	SER530
67д	673	1413	-3,70	-6,68	1,94	SER530	-3,36	-6,34	3,45	SER530
68д	683	1603	-7,11	-9,50	6,10	ARG120,	-6,64	-8,93	9,65	SER530,
						SER530				TYR385
69д	693	1423	-6,78	-8,86	10,80	ARG120	-5,82	-8,40	23,47	SER530
70д	703	1613	-6,68	-7,57	12,71	SER530	-6,30	-7,20	23,91	SER530
71д	713	1433	-7,03	-7,62	7,08	SER530	-6,71	-7,30	12,11	SER530
72д	723	1443	-5,50	-6,99	93,02	SER530	-6,11	-7,60	33,27	SER530
73д	733	1623	-5,46	-6,95	99,73	SER530	-7,54	-9,03	2,99	SER530
74д	743	1453	-6,85	-8,05	9,45	SER530	-7,59	-8,78	2,73	SER530
75д	753	1463	-7,88	-9,37	1,67	ARG120	-8,54	-10,03	547,23	TYR355
76д	763		-5,78	-7,57	58,33	ARG120,	-4,50	-6,29	498,75	SER530
						SER530				
77д	773		-5,98	-7,47	41,42	ARG120,	-5,14	-6,63	171,19	SER530
						SER530				
78д	783		-6,31	-7,51	23,52	нет	-6,53	-7,73	16,29	нет
79д	793		-6,02	-6,92	38,62	SER530	-6,34	-7,23	22,56	SER530
80д	803		-8,35	-9,55	751,59	SER530	-7,53	-8,72	3,04	TYR355
81д	813		-6,92	-7,52	28,93	ARG120	-5,78	-6,38	57,83	SER530
82д	823		-6,40	-7,30	20,31	ARG120,	-6,57	-7,47	15,21	нет
						SER530				
83д	833		-6,50	-7,99	17,33	SER530	-6,07	-7,56	35,82	SER530
84д	843		-5,78	-7,27	57,79	нет	-5,29	-6,78	132,7	SER530
85д	853		-7,29	-9,08	4,52	ARG120	-5,97	-7,76	41,94	SER530
86д	863		-5,51	-7,30	91,79	нет	-4,08	-5,87	1,02	нет
87д	873	1473	-6,68	-8,47	12,66	SER530	-5,91	-8,20	20,04	нет

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
88д	883	1483	-6,33	-7,83	22,73	SER530	-5,17	-6,66	162,57	SER530
89д	893	1493	-6,45	-8,83	18,86	SER530	-5,19	-7,57	157,46	нет
90д	903		-6,11	-7,30	33,24	нет	-6,88	-8,08	9,00	SER530
91д	913		-7,99	-9,49	1,38	ARG120	-7,56	-9,05	2,89	нет
92д	923		-6,04	-7,53	37,64	SER530	-6,11	-7,60	33,36	SER530
93д	933		-6,11	-7,90	33,10	ARG120	-5,72	-7,51	64,21	SER530
94д	943	1503	-7,22	-9,60	5,12	ARG120,	-7,67	-9,46	2,40	TYR385
						SER530				
95д	953		-5,38	-7,46	114,77	нет	-4,54	-6,63	467,13	нет

Таблица 23 – Результаты молекулярного докинга соединений 4 ряда: ариламиды N-ацил-N-алкенилантраниловых кислот, по ЦОГ 1 и 2 (скоринговые функции: Beцог1, Beцог2, Imeцог1, Imeцог2, Kiцог1, Kiцог2) и аминокислоты фермента, образующие межмолекулярную водородную связь с анализируемым производным, для исследования «структура -ПВА» и «структура -АА»

N⁰	N⁰	N⁰	Be	Ime	Ki	водород-	Be	Ime	Ki	водо-
в мол.	п.п.	п.п.	цог1	цог1	цог1	ная связь	цог2	цог2	цог2	родная
докин-	по	по								СВЯЗЬ
ге	ПВА	AA								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
96д	963		23,95	22,16	0	TYR355	-7,96	-9,75	1,46	нет
97д	973	1513	46,24	44,45	0	нет	-6,37	-8,16	21,31	нет
98д	983	1523	-6,87	-8,36	231,13	нет	-8,23	-9,72	934,2	SER530
99д	993	1533	-1,10	-2,59	155,67	нет	-7,13	-8,62	5,91	нет
100д	1003		0,73	-1,05	0	ARG120	-3,86	-5,65	1,49	нет
101д	1013	1543	7,53	6,04	0	ARG120	-4,76	-6,25	325,39	нет
102д	1023		-4,29	-5,78	720,3	нет	-7,76	-9,25	2,06	нет
103д	1033		0,20	-1,29	0	нет	-8,09	-9,58	1,17	нет
104д	1043		-1,67	-3,46	59,31	нет	-7,18	-8,97	5,45	нет
105д	1053		-1,31	-3,10	110,46	нет	-6,49	-8,28	17,45	нет
106д	1063		-0,92	-4,41	586,17	ARG120,	-7,88	-9,67	1,68	SER530
						TYR355				
107д	1073	1553	-5,87	-8,66	1,46	нет	-9,09	-10,88	216,04	TYR355
108д	1083	1633	-4,62	-5,41	2,20	нет	-9,67	-11,46	81,57	нет
109д	1093		-0,96	-2,45	199,01	нет	-7,93	-9,43	1,53	нет
110д	1103		-7,58	-9,07	2,76	SER530	-7,23	-8,72	5,03	нет
111д	1113		-5,59	-7,09	81,31	нет	-6,77	-8,26	10,97	нет
112д	1123		-1,53	-3,02	75,41	нет	-7,60	-9,09	2,68	нет
113д	1133		-3,89	-5,68	1,41	нет	-7,17	-8,96	5,57	нет
114д	1143		2,85	1,06	0	нет	-6,14	-7,93	31,70	нет
115д	1153	1563	-5,59	-7,08	67,94	нет	-8,31	-9,80	808,61	нет
116д	1163	1573	-5,67	-7,16	70,27	нет	-8,63	-10,12	471,91	нет
117д	1173		-1,05	-2,54	170,58	нет	-7,36	-8,85	4,03	нет
118д	1183		-5,61	-6,10	76,87	нет	-7,74	-9,29	2,12	нет
119д	1193		-6,30	-7,79	24,13	нет	-8,49	-9,98	598,87	нет
120д	1203		-4,79	-6,58	308,8	SER530	-8,50	-9,99	590,89	нет

Таблица 25 – Результаты молекулярного докинга соединений 1 ряда: Nзамещенные антраниловые кислоты, по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus* (скоринговые функции: Be _{гидрЕ.coli}, Be _{гидрS.aureus}, Ime_{гидрE.coli}, Ime_{гидрS.aureus}, Ki_{гидрE.coli}, Ki_{гидрS.aureus}) и аминокислоты фермента, образующие межмолекулярную водородную связь с анализируемым производным, для исследования «структура – ПМА *E.coli*» и «структура – ПМА *S.aureus*»

N⁰	N⁰	Ве _{гидр}	Ime _{гидр}	Кі _{гидр}	водо-	Ве _{гидр}	Іте _{гидр}	Кі _{гидр}	водо-
в мол.	п.п.	E.coli	E.coli	E.coli	родная	S.aureus	S.aureus	S.aureus	родная
до-	по				связь				связь
кинге	ПМА								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1ж	1643	-5,56	-6,75	84,63	нет	-5,07	-6,27	9,42	LEU112
2ж	1653	-3,17	-4,26	376,51	GLY89	-3,68	-4,17	32,02	ARG56,
									ASN117
3ж	1663	-5,22	-6,71	149,19	GLN96,	-4,37	-5,86	626,57	ARG56,
					ARG97				GLY60
4ж	1673	-5,70	-6,89	66,24	нет	-6,00	-7,20	39,87	VAL59
5ж	1683	-5,42	-6,91	105,91	нет	-4,90	-6,39	258,06	GLU185,
	1.60			(0.00					TYR147
6ж	1693	-5,68	-7,47	68,98	ILE44,	-5,23	-7,02	54,28	ARG56,
					GLN50,				GLYIIO
					GLY 89,				
					LEU91,				
_	150	5 40	(07	06.70	HIS132	4.2.4	5.72	776 41	NAL CO
7ж	1703	-5,48	-6,97	96,79	ILE44,	-4,24	-5,73	776,41	VAL59,
0	1.71	5.25	7.04	142.40	GLY89	4.70	(50	20(21	GLY60
8ж	1713	-5,25	-/,04	142,49	LEU91	-4,/9	-6,58	306,31	SERS/
УЖ	1/23	-5,54	-/,03	87,23	GL Y 89,	-4,00	-0,15	385,09	ARG56,
					LEU91				VAL39,
10	1720	5 1 9	6.67	06.2	HOT	5.60	6 70	70.01	ASNIT/
<u>10ж</u>	1733	-5,40	-0,07	90,2 67.01	CI V90	-5,00	-0,79	79,01	VAL39
11 ж	1743	-4,09	-3,00	75.10	UL 1 09	-3,40	-0,07	90,55	VAL 50
12ж 12m	1753	-5,05	-7,12	75,10 80.25	CI V80	-4,03	-0,34	270,02	VAL39
ТЭЖ	1/03	-5,59	-0,78	80,55	UL 1 09	-4,10	-5,58	030,70	CLV110
1 /100	1775	6.07	7.56	35.60		1.55	6.05	158 10	VAL 50
147	1//3	-0,07	-7,50	55,07	GI V89	,55	-0,05	т.,0,т.)	TVR147
15 w	1782	-6.51	-83	491.66	нет	-5.98	-7 17	619.69	нет
16ж	1793	-6.38	-7.58	113 41	нет	-6.36	-7.55	118 13	нет
<u>17ж</u>	1803	-5.08	-6.87	188.63	GLY89	-5.61	-7 40	415.0	SER 57
18ж	1813	-7.15	-8.34	5 77	нет	-6.67	-7.86	12.89	VAL59
19ж	1822	-8.27	-9.47	859.9	нет	-6.81	-8.00	10.22	VAL59
			-,.,	,,					TYR147
20ж	1833	-6.63	-8.42	231.31	ARG97	-6,99	-8,19	7,48	VAL59
• A		,						,,	LEU112
									ARG56
21ж	1843	-5.61	-6.80	77.49	GLY89	-4,88	-6.07	266.33	VAL59
1		,		,			/		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
-----	------	-------	-------	--------	-------	-------	-------	--------	--------
22ж	1853	-4,93	-6,42	243,92	GLY89	-4,27	-5,78	317,39	VAL59,
									TYR147
23ж	1863	-4,88	-6,09	48,62	LEU91	-5,03	-6,23	34,51	ARG56
24ж	1873	-4,84	-5,63	103,04	GLY89	-4,09	-5,38	110,94	нет
25ж	1883	-7,04	-8,14	300,97	нет	-6,28	-7,36	310,29	нет
26ж	1893	-6,45	-7,27	253,15	GLY89	-4,49	-5,69	507,22	TYR147

Таблица 26 – Результаты молекулярного докинга соединений 2 ряда: замещенные амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот, по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus* (скоринговые функции: Ве _{гидрЕ.coli}, Ве _{гидрS.aureus}, Ime_{гидрE.coli}, Ime_{гидрS.aureus}, Ki_{гидрE.coli}, Ki_{гидрS.aureus}) и аминокислоты фермента, образующие межмолекулярную водородную связь с анализируемым производным, для исследования «структура –

N⁰	N⁰	Be	Ime	Кі _{гидр}	водород-	Ве гидр	Ime _{гидр}	Кі _{гидр}	водород-
В МОЛ.	п.п.	гидр	гидр	E.coli	ная связь	S.aureus	S.aureus	S.aureus	ная связь
до-	по	E.coli	E.coli						
кинге	ПМА								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
27ж	1903	-6,62	-7,21	14,12	LEU91	-6,94	-7,53	8,22	LEU112,
									HIS154
28ж	1913	-4,13	-5,24	173,51	ARG97	-4,18	-6,37	266,69	нет
29ж	1923	-7,27	-8,46	4,68	ARG97,	-7,28	-8,48	14,30	GLY110,
					LEU91				TYR147
30ж	1933	-6,77	-7,66	10,92	нет	-6,23	-7,12	27,27	VAL59
31ж	1943	-8,41	-9,90	687,98	нет	-5,56	-7,05	83,80	GLU185
32ж	1953	-6,75	-7,95	11,24	нет	-6,52	-7,72	16,57	TYR147
33ж	1963	-7,84	-9,34	1,78	ILE44,	-6,31	-7,80	23,77	GLY110
					ARG97				
34ж	1973	-7,63	-9,42	13,72	нет	-6,22	-8,01	27,55	VAL59,
									GLN65
35ж	1983	-8,54	-9,44	546,15	CYS90,	-6,20	-7,09	28,67	VAL59,
					GLU133,				TYR147
					CYS129				
36ж	1993	-7,67	-8,87	2,38	GLU42	-6,55	-7,74	15,82	нет
37ж	2003	-7,24	-8,73	4,95	GLN50,	-6,15	-7,94	101,18	ARG56,
					LEU91,				GLY110,
					GLY89				GLU185
38ж	2013	-6,95	-8,44	8,09	ARG97	-6,31	-7,80	23,62	ARG56
39ж	2023	-6,73	-7,63	11,63	нет	-6,73	-7,63	11,63	TYR147
40ж	2033	-7,32	-8,51	4,30	GLY89	-7,01	-8,21	7,21	TYR147
41ж	2043	-6,51	-7,70	17,04	GLN50,	-6,37	-7,56	21,37	ARG56,
					GLY89,				VAL59
					LEU91,				
					HIS132				

ПМА E.coli» и «структура – ПМА S.aureus»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
42ж	2053	-7,02	-8,21	7,15	GLN50,	-6,17	-7,36	30,10	GLN65,
					LEU91,				HIS154
					HIS132,				
					GLY89				
43ж	2063	-7,90	-8,80	1,62	GLY89	-6,71	-7,60	12,15	VAL59
44ж	2073	-8,70	-10,19	421,3	ARG97	-5,69	-7,18	67,94	GLY110,
									ASN117
45ж	2083	-7,81	-9,80	1,35	нет	-5,39	-7,18	111,72	нет
46ж	2093	-7,08	-8,27	6,51	ILE44	-6,47	-7,67	17,97	SER57,
									VAL59
47ж	2103	-7,06	-8,55	2,04	GLY89	-5,71	-7,26	48,22	нет
48ж	2113	-6,98	-8,17	7,66	нет	-6,87	-8,06	9,26	нет
49ж	2123	-7,04	-8,25	15,94	GLY89	-6,16	-7,66	30,33	ARG65,
									VAL59,
									GLY60
50ж	2133	-4,62	-5,34	138,43	нет	-4,56	-5,46	243,38	GLY110,
									TYR147
51ж	2143	-7,45	-9,13	84,08	ARG97	-5,15	-6,44	96,62	VAL59

Таблица 27 – Результаты молекулярного докинга соединений 3 ряда: гидразиды и амиды N-ацилантраниловых кислот, по ферментам гидролаза *E.coli* и *S.aureus* (скоринговые функции: Ве _{гидрЕ.coli}, Ве _{гидрS.aureus}, Ime_{гидрE.coli}, Ime_{гидрS.aureus}, Ki_{гидрE.coli}, Ki_{гидрE.coli}, и аминокислоты фермента, образующие межмолекулярную водородную связь с анализируемым производным, для исследования «структура – ПМА *E.coli*» и «структура – ПМА *S.aureus*»

N⁰	N⁰	Ве _{гидр}	Ime	Ki	водо-	Ве _{гидр}	Ime _{гидр}	Кі _{гидр}	водород-
в мол.	п.п.	E.coli	гидр <i>E.coli</i>	гидр <i>E.coli</i>	родная	S.aureus	S.aureus	S.aureus	ная связь
до-	по				связь				
кинге	ПМА								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
52ж	2153	-5,08	-6,87	187,89	ARG97	-4,65	-6,44	389,03	GLU185
53ж	2163	-5,29	-6,79	131,61	GLN50,	-4,47	-5,96	533,26	ARG56,
					HIS132				ASN117,
									GLY110
54ж	2173	-5,22	-6,12	148,25	GLY89,	-5,45	-6,35	100,96	GLY110
					LEU91				
55ж	2183	-5,80	-6,70	55,92	нет	-5,84	-6,73	52,38	VAL59
56ж	2193	-8,80	-9,89	696,67	LEU91	-7,55	-8,64	15,90	GLU185,
									TYR147
57ж	2203	-5,82	-7,41	54,51	GLY89,	-5,67	-6,27	69,25	GLU110,
					HIS132				GLN65
58ж	2213	-7,96	-8,86	42,74	ILE44	-7,07	-8,97	35,49	нет
59ж	2223	-7,64	-8,83	13,62	HIS132	-5,25	-6,44	142,98	нет
60ж	2233	-7,05	-8,54	6,84	GLY89	-4,88	-6,37	264,46	GLU185,
									TYR147

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
61ж	2243	-6,51	-8,60	16,99	нет	-6,08	-8,17	34,66	GLY110,
									GLN65
62ж	2253	-6,07	-6,67	35,47	GLY89,	-5,67	-6,27	69,58	GLY110
					LEU91				
63ж	2263	-6,97	-8,46	7,80	нет	-5,75	-7,25	60,54	VAL59
64ж	2273	-7,61	-9,40	2,63	PRO94	-6,62	-8,41	14,10	VAL59,
									TYR147,
									GLU185
65ж	2283	-9,43	-10,32	122,79	GLY45,	-8,96	-9,86	7,88	VAL59
					CYS129				
66ж	2293	-5,54	-6,33	548,83	GLU133,	-7,08	-8,87	6,44	GLU185,
					HIS132,				VAL59
					GLY45,				
					ILE44				
67ж	2303	-6,42	-7,62	670,95	нет	-6,52	-7,71	16,73	нет
68ж	2313	-6,28	-7,37	57,72	нет	-6,16	-7,65	30,68	нет
69ж	2323	-9,29	-10,48	839,81	GLY89,	-9,10	-9,89	1,92	GLY110,
					ILE44				VAL59
70ж	2333	-7,45	-8,94	3,46	GLY89	-5,63	-6,12	1,85	SER57,
									VAL59
71ж	2343	-8,02	-9,21	1,32	ILE44	-7,74	-8,93	2,13	GLU185
72ж	2353	-4,92	-5,71	245,75	GLU41	-6,04	-7,83	37,43	LEU112,
									GLY110,
									GLN65,
									VAL59
73ж	2363	-5,45	-6,24	101,94	нет	-4,98	-6,77	224,6	GLY110
74ж	2373	-6,24	-8,23	26,89	GLY89,	-5,09	-7,28	34,31	GLY110
					ILE44				
75ж	2383	-6,14	-8,23	31,6	ILE44	-4,72	-5,81	1,87	нет
76ж	2393	-7,14	-8,93	295,48	ILE44	-6,66	-7,85	2,43	GLY110
77ж	2403	-8,35	-9,84	754,97	нет	-7,18	-8,36	9,20	TYR147
78ж	2413	-8,70	-9,69	252,28	ILE44,	-9,32	-10,31	3,08	нет
					GLY89				

Таблица 28 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 22 соединений (1д – 22д) 1 ряда: N-замещенных антраниловых кислот для исследования «струк-

N⁰	Be _{ЦОГ1}	Ime _{ЦОГ1}	C(Y) D	Sum(Tot) D	N(Z) D	N(Z)D	$\Sigma N(\varphi)$	$\Sigma H(E)$
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1д	-4,15	-6,44	6,09	113,66	1,33	-0,80	12,79	10,72
2д	-5,99	-7,78	19,65	176,56	2,85	1,60	26,62	11,88
3д	-6,18	-7,38	14,34	128,18	0,04	-0,23	13,27	8,79
4д	-7,39	-8,89	28,62	199,08	0,52	0,40	14,15	13,39
5д	-6,35	-7,85	25,68	194,52	0,95	0,08	14,42	13,07
6д	-6,35	-7,84	31,97	220,30	0,57	0,57	14,53	13,52
7д	-6,12	-7,33	36,55	332,45	2,36	0,51	15,76	25,34
8д	-4,95	-6,14	40,81	318,58	1,70	1,08	15,86	23,90
9д	-5,03	-5,93	5,28	98,03	0,96	-0,07	12,40	8,77
10д	-5,08	-6,87	11,41	179,19	1,20	1,05	14,59	14,11
11д	-4,95	-6,35	20,47	209,34	0,19	0,89	15,40	14,40
12д	-5,59	-7,38	26,10	241,47	0,82	1,67	16,13	17,02
13д	-6,86	-8,06	22,67	155,82	0,60	1,10	13,90	10,46
14д	-7,83	-9,32	34,21	175,71	1,45	3,48	25,97	9,66
15д	-8,31	-9,80	34,66	215,82	0,58	1,12	14,17	12,26
16д	-6,09	-7,29	17,03	123,69	0,03	0,32	13,22	7,98
17д	-5,46	-7,25	16,19	133,57	0,71	-0,99	12,98	7,58
18д	-6,39	-8,18	18,28	187,11	1,63	1,06	13,26	10,78
19д	-7,17	-8,37	20,01	116,56	0,09	1,25	13,84	9,42
20д	-6,98	-8,17	33,48	241,18	1,35	1,63	14,16	12,69
21д	-6,62	-8,41	44,84	314,11	2,03	-0,17	16,42	17,50
22д	-6,84	-8,03	17,15	123,85	0,04	0,33	13,22	7,99

тура-свойство» в прогнозировании Вецог1, Ітецог1

Таблица 29 –	Квантово-химиче	еские и структурны	е дескрипторы 22 с	соединений (1д	- 22 д) 1 ряда:	N-замещенных антра-
--------------	-----------------	--------------------	--------------------	----------------	------------------------	---------------------

ниловых кислот для исследования	«структура-свойство»	в прогнозировании	Ве _{ЦОГ2} , 1	Ime _{ЦОГ2}
			•	,

N⁰	Вецог2	Ime _{ЦОГ2}	H(Y)D	O(Y)D	O(X) D	C(X)D	Sum(N) D	C(X) D	Sum(O)D	$\Sigma C(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\phi)$	$\Sigma N(\phi)$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1д	-4,62	-6,11	8,97	2,62	0,73	9,21	3,84	21,22	-2,69	4,97	0,40	110,98	12,79
2д	-5,06	-6,85	-0,79	0,34	7,59	-8,61	9,43	30,99	-2,61	6,18	0,95	143,04	26,62
3д	-5,27	-6,46	1,89	-1,05	6,44	6,69	1,16	23,25	-2,80	5,87	0,22	135,61	13,27
4д	-6,20	-7,69	-0,66	2,01	1,12	-26,66	3,15	31,76	-7,41	7,51	0,24	169,77	14,15
5д	-6,42	-7,74	-1,22	1,60	9,38	-4,42	2,75	40,20	-4,88	7,76	0,23	185,36	14,42
6д	-6,68	-8,17	-0,26	1,21	4,09	-20,15	2,86	34,84	-5,90	8,41	0,10	186,32	14,53
7д	-9,45	-10,64	-11,18	1,98	3,91	-5,59	5,92	43,39	-0,99	13,50	0,66	263,20	15,76
8д	-8,66	-9,85	-10,09	2,00	3,73	-10,89	4,42	40,91	-0,36	12,41	0,30	254,71	15,86
9д	-5,02	-5,91	7,06	1,32	3,69	-5,95	2,93	21,58	-5,35	4,54	0,45	98,66	12,40
10д	-6,67	-8,17	6,93	0,90	5,12	-0,56	1,81	36,44	-6,31	6,75	0,15	157,84	14,59
11д	-6,02	-7,81	1,76	-1,46	7,87	12,08	0,03	38,12	-3,75	8,50	0,09	203,22	15,40
12д	-5,90	-7,69	4,85	0,84	5,20	5,85	1,61	42,60	-6,06	10,52	0,12	240,55	16,13
13д	-7,16	-8,35	5,89	1,25	3,56	9,88	2,29	25,12	-1,17	8,38	0,49	171,48	13,90
14д	-6,70	-8,19	-3,09	-3,37	12,19	-19,76	9,56	27,89	-3,17	8,67	1,06	176,53	25,97
15д	-7,56	-9,05	0,64	1,21	3,88	-10,72	2,41	32,23	-1,96	8,46	0,49	186,89	14,17
16д	-6,37	-7,57	2,80	-1,04	6,23	16,11	0,71	20,65	1,14	6,92	0,50	139,15	13,22
17д	-4,96	-6,75	-12,66	-8,25	8,54	-3,00	0,25	16,47	-2,50	5,31	0,46	124,15	12,98
18д	-5,59	-7,38	3,69	1,26	3,74	7,49	4,37	28,07	-2,38	5,87	0,48	127,49	13,26
19д	-7,01	-8,21	5,98	1,26	3,07	-4,92	0,93	20,45	-2,83	8,62	0,53	171,47	13,84
20д	-6,59	-7,78	3,95	1,23	3,87	15,41	3,97	32,44	0,88	8,92	0,55	189,77	14,16
21д	-6,84	-8,63	-0,84	0,98	7,26	30,64	5,54	57,70	0,13	13,11	0,25	294,68	16,42
22д	-6,09	-7,29	2,77	-1,04	6,23	16,22	0,70	20,65	1,12	6,89	0,50	139,20	13,22

	1.2	J I	, ,	1	1	1 1			I ' '	1	
гидразидов N-ароил антраниловых ки	слот	для	исслед	цован	ия «ст	груктура-сво	ойство» в 1	прогн	озирова	ании Ве _{ЦОГ1} ,	, Ime _{ЦОГ1} ,

N⁰	Вецог1	Ime _{ЦОГ1}	Вецог2	Ime _{ЦОГ2}	O(q)	C(X)D	O(X)D	H(Z)D	Sum(O)D	C(Y) D	Sum(C)D	H(X)D	Sum(C) D
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
34д	-6,27	-7,77	-5,63	-7,12	0,713	-27,14	-2,86	2,58	-9,72	38,68	-49,99	-23,42	111,03
35д	-7,71	-9,20	-7,79	-9,29	0,788	-6,28	-1,82	-9,13	-5,82	35,70	-23,65	-5,02	103,59
36д	-7,65	-9,15	-7,83	-9,32	1,335	-20,75	-5,05	23,51	3,81	39,39	26,55	-10,04	106,79
37д	-9,08	-10,27	-9,00	-10,19	0,720	7,06	-1,86	-6,15	-1,70	42,96	0,44	10,35	121,88
38д	-8,54	-10,03	-7,78	-9,27	0,721	-1,04	-1,85	32,66	8,65	42,12	18,54	-6,59	156,36
39д	-2,15	-3,94	1,81	0,03	1,901	-34,22	1,48	15,97	-12,68	38,16	-86,60	-43,96	96,69
40д	-7,04	-8,53	-7,35	-8,84	1,011	12,32	1,20	-16,24	-8,21	42,97	-33,98	14,62	114,67
41д	-6,94	-8,73	-6,09	-7,98	0,719	12,40	-2,09	8,46	0,61	53,22	42,11	19,14	140,97
42д	-5,56	-6,45	-5,28	-6,18	0,716	-0,30	-1,76	-9,15	-2,68	35,78	0,79	4,53	94,26
43д	-9,12	-10,61	-8,46	-9,95	0,720	-1,15	-1,84	32,64	8,67	42,00	18,75	-6,50	156,20
44д	-6,69	-7,59	-6,10	-7,01	0,784	-0,20	-1,76	-9,12	-2,70	35,90	0,57	4,44	94,42
45д	-2,66	-5,05	-5,56	-7,94	1,245	-70,99	-11,71	-49,04	-42,11	36,89	-169,49	-77,57	113,17
46д	-6,41	-8,20	-6,31	-8,00	1,018	28,82	1,14	20,06	0,21	64,92	5,54	25,40	168,27
47д	-7,40	-8,89	-6,43	-7,92	1,064	16,85	0,92	-17,54	-8,20	38,56	-23,55	21,00	107,79
48д	-3,67	-5,46	-5,73	-7,52	1,028	12,11	1,07	24,55	3,16	49,49	-3,95	4,93	175,97
49д	-4,83	-6,92	-5,56	-7,65	1,744	25,76	0,26	-9,83	-6,10	37,77	-14,05	23,63	129,54
50д	-7,48	-8,38	-7,44	-8,33	0,703	1,04	-1,60	-14,36	-4,87	37,61	-13,07	2,86	103,36
51д	-7,62	-8,81	-6,71	-7,91	0,897	0,44	0,42	-8,19	-3,59	43,40	-26,46	23,85	115,64
52д	-7,65	-8,84	-7,59	-8,78	1,905	-24,32	-9,64	-1,41	-5,82	49,24	-50,55	-32,06	106,79
53д	-6,92	-8,11	-6,70	-7,89	0,690	15,32	0,93	-24,25	-6,96	42,01	-34,51	17,16	109,86
54д	-5,34	-7,12	-6,56	-8,34	0,905	-8,19	-0,24	-12,43	-8,71	50,71	-41,45	-5,45	159,46
55д	-5,42	-7,21	-5,22	-7,01	0,975	-1,98	-2,80	20,67	-3,45	44,79	-7,94	-3,34	122,26

Таблица 30 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 22 соединений (34д – 55д) 2 ряда: замещенных амидов и

 Be_{UOF2} , Ime_{UOF2}

N⁰	Вецог1	Ime _{ЦOГ1}	H(Y)D	O(Z) D	N(Y)	Sum	N(Z)	N(Y)	$\Sigma C(E)$	Tot(E)	$\Sigma N(E)$	ΣTot	$\Sigma N(\phi)$	рКврассч.
					D	(H)D	D	D				(q)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
63д	-6,82	-9,51	16,730	9,091	8,472	-95,986	4,866	1,092	6,71	28,745	1,07	6,201	43,24	11,61
64д	-6,58	-8,47	-32,233	8,770	9,377	-66,637	7,205	-5,688	6,19	24,559	2,06	4,103	52,67	10,94
65д	-8,47	-10,56	-19,729	7,109	7,231	-31,865	5,521	-2,783	7,56	28,556	1,29	4,668	42,84	11,86
66д	-5,78	-7,57	-21,703	7,325	3,805	-34,735	1,226	-2,601	6,13	22,112	0,94	4,456	26,93	12,05
67д	-3,70	-6,68	53,656	8,419	8,808	18,837	5,860	6,880	10,09	41,838	1,83	5,396	63,62	12,09
68д	-7,11	-9,50	-4,047	7,726	5,325	-26,789	5,474	-1,114	6,85	26,637	0,98	4,674	28,16	11,28
69д	-6,78	-8,86	-20,352	8,322	8,282	-13,924	6,710	-2,715	10,68	40,264	1,85	4,935	46,89	11,56
70д	-6,68	-7,57	-22,396	5,120	6,798	-48,730	4,665	-4,693	4,93	17,835	1,47	2,850	36,10	12,08
71д	-7,03	-7,62	-4,516	3,330	4,515	-9,270	2,697	-1,132	5,49	19,225	1,00	2,883	25,38	12,45
72д	-5,50	-6,99	-9,153	4,104	4,375	-6,921	2,706	-1,004	5,95	22,357	0,98	3,570	26,59	12,37
73д	-5,46	-6,95	16,715	4,832	5,287	37,697	3,684	1,807	7,81	30,635	1,14	3,752	28,71	11,64
74д	-6,85	-8,05	-13,475	5,842	2,788	10,140	4,156	-2,038	9,29	27,746	0,93	3,906	29,25	12,92
75д	-7,88	-9,37	-31,028	6,182	5,416	-83,342	5,017	-2,983	14,00	48,269	1,06	5,206	31,95	12,63
76д	-5,78	-7,57	-39,314	5,875	3,109	-56,885	0,593	-5,333	6,02	22,000	1,16	4,214	25,54	11,67
77д	-5,98	-7,47	-45,353	7,228	3,396	-46,593	0,743	-7,438	5,31	18,456	1,03	4,210	24,87	11,37
78д	-6,31	-7,51	-26,903	3,173	3,939	-32,415	2,533	-4,018	5,25	18,830	1,03	2,960	24,60	11,97
79д	-6,02	-6,92	-25,944	3,466	4,191	-15,073	2,723	-3,923	5,94	20,247	1,07	3,087	25,18	11,93
80д	-8,35	-9,55	-2,006	4,339	4,489	4,640	3,205	-0,630	8,43	24,593	0,81	8,000	28,33	13,20
81д	-6,92	-7,52	-24,758	2,808	3,986	-21,944	2,423	-3,889	4,42	15,948	0,88	2,698	23,94	12,18
82д	-6,40	-7,30	-24,888	2,580	3,896	-13,222	2,366	-3,904	4,52	15,648	0,90	2,684	23,82	12,29
83д	-6,50	-7,99	-29,006	3,893	4,320	-30,333	3,082	-4,165	5,82	21,628	1,07	3,201	25,26	11,78
84д	-5,78	-7,27	-11,109	4,389	4,667	1,064	3,586	-1,874	7,04	22,203	0,81	3,366	27,10	13,14
85д	-7,29	-9,08	-13,124	4,982	4,710	-18,128	3,754	-1,988	6,34	23,260	0,53	3,847	27,49	13,15
86д	-5,51	-7,30	-21,907	7,387	2,883	-3,066	4,416	-2,563	13,18	36,799	1,00	4,997	31,96	11,94

Таблица 31 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 24 соединений (63д – 86д) 3 ряда: гидразидов и амидов

M arrestore ar					D -	L
п-апилантран	ниловых кислот	лля исследования	«структура-своиство»	в прогнозирова	нии вещога.	Imenori
- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		H			цог і,	цог

N⁰	Вецог2	Ime _{ЦОГ2}	N(Z) D	Sum(N)	H(Z)	Tot(Y)	O(Z)	Sum(O)	Sum(N)	N(X)D	$\Sigma O(E)$	Tot(q)	рКа _{рассч.}
				D	D	D	D	D	D				_
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
63д	-4,88	-7,57	4,866	21,863	-69,575	127,939	9,091	44,340	-16,316	-12,606	4,810	6,20	10,66
64д	-6,73	-8,52	7,205	24,678	-13,194	118,893	8,770	29,606	-10,693	-0,287	2,537	4,10	10,56
65д	-5,88	-8,27	5,521	19,087	5,602	109,463	7,109	23,303	-4,506	-2,260	2,682	4,67	9,70
66д	-4,11	-5,90	1,226	8,092	-24,109	79,959	7,325	24,313	-3,135	0,501	3,197	4,46	7,94
67д	-3,36	-6,34	5,860	25,409	13,565	138,243	8,419	29,321	-1,332	-5,413	2,830	5,40	11,14
68д	-6,64	-8,93	5,474	16,485	-3,174	85,035	7,726	21,368	-5,658	-3,268	3,019	4,67	9,04
69д	-5,82	-8,40	6,710	20,389	39,378	152,123	8,322	23,490	-1,766	-1,809	2,981	4,93	9,26
70д	-6,30	-7,20	4,665	16,230	-13,326	92,432	5,120	17,693	-9,492	0,562	1,697	2,85	8,04
71д	-6,71	-7,30	2,697	10,072	1,780	76,876	3,330	10,875	-2,995	-0,802	1,739	2,88	7,04
72д	-6,11	-7,60	2,706	9,008	19,173	84,910	4,104	13,196	-2,731	-0,206	2,427	3,57	7,37
73д	-7,54	-9,03	3,684	11,856	19,392	116,203	4,832	12,451	2,122	-0,053	1,920	3,75	8,21
74д	-7,59	-8,78	4,156	12,742	43,564	82,782	5,842	16,361	0,656	0,161	1,851	3,91	7,08
75д	-8,54	-10,03	5,017	16,020	-19,579	140,873	6,182	16,316	-8,134	-3,495	2,057	5,21	7,41
76д	-4,50	-6,29	-0,593	4,545	-39,968	94,314	5,875	22,211	-4,117	1,093	3,203	4,21	7,70
77д	-5,14	-6,63	0,743	6,711	-39,328	79,242	7,228	23,939	-3,576	1,546	2,982	4,21	8,34
78д	-6,53	-7,73	2,533	9,967	-9,013	66,744	3,173	10,839	-4,553	-0,626	1,705	2,96	7,50
79д	-6,34	-7,23	2,723	10,270	-7,217	77,795	3,466	11,098	-2,554	-1,039	1,750	3,09	7,53
80д	-7,53	-8,72	3,205	11,210	-6,135	71,346	4,339	13,144	-1,335	-0,622	1,743	8,00	6,87
81д	-5,78	-6,38	2,423	9,423	-8,812	61,431	2,808	9,924	-3,449	-0,448	1,580	2,70	7,50
82д	-6,57	-7,47	2,366	9,060	-8,185	55,867	2,580	9,484	-2,633	0,039	1,571	2,68	7,30
83д	-6,07	-7,56	3,082	11,322	-6,032	85,536	3,893	12,282	-3,917	-1,305	1,749	3,20	7,75
84д	-5,29	-6,78	3,586	11,773	3,754	71,311	4,389	13,713	-1,647	-1,015	1,738	3,37	6,80
85д	-5,97	-7,76	3,754	12,680	2,926	82,188	4,982	15,068	-3,567	-1,680	1,700	3,85	7,57
86д	-4,08	-5,87	4,416	14,145	41,607	122,715	7,387	18,630	-0,362	-1,543	1,862	5,00	8,51

Таблица 32 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 24 соединений (63д – 86д) 3 ряда: гидразидов и амидов

N-ацилантраниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Вецог2, Imeцог2

N⁰	Вецог1	Ime _{ЦОГ1}	Et PM3	C PM3	PPM3	S PM3	HFPM3	Tot(E)	$\Sigma C(E)$	$\Sigma H(q)$	$\Sigma H(\phi)$	Tot(φ)	$\Sigma C(\phi)$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
96д	23,95	22,16	332,716	110,751	1,338	193,367	-0,028	60,09	19,97	2,43	358,44	888,30	442,73
97д	46,24	44,45	346,382	119,255	0,871	205,498	-0,047	61,83	20,04	2,40	372,63	937,25	463,41
98д	-6,87	-8,96	208,127	82,137	1,812	168,097	-0,025	32,13	10,72	1,64	161,20	476,02	241,44
99д	-1,10	-2,59	208,04	82,515	1,893	171,073	-0,002	32,04	10,77	1,66	161,08	474,80	241,31
100д	0,73	-1,05	224,118	91,924	1,720	185,336	0,013	34,56	12,59	1,89	166,66	550,21	290,95
101д	7,53	6,04	213,889	90,683	1,655	185,852	-0,021	32,66	10,28	1,64	160,55	500,44	241,12
102д	-4,29	-5,78	245,331	93,041	2,137	178,924	-0,052	38,28	12,22	1,78	214,62	577,80	284,91
103д	0,20	-1,29	245,388	92,855	1,568	186,522	-0,054	37,19	11,53	1,81	208,39	566,33	280,38
104д	-1,67	-3,46	248,747	95,938	1,734	185,221	-0,103	37,49	11,56	1,79	209,66	584,06	281,44
105д	-1,31	-3,10	221,702	89,564	1,824	179,076	-0,043	33,78	10,80	1,73	170,86	516,19	257,43
106д	-0,92	-4,41	245,586	91,317	1,719	176,967	-0,050	37,04	11,62	1,83	211,25	570,84	281,48
107д	-5,87	-8,66	266,998	97,446	1,054	184,635	0,024	41,09	14,67	2,09	233,11	657,91	355,21
108д	-4,62	-5,41	242,876	96,162	2,045	181,983	-0,024	38,81	13,99	1,95	197,96	612,99	317,71
109д	-0,96	-2,45	220,274	80,354	1,351	163,413	0,011	32,04	10,09	1,59	181,11	480,39	241,67
110д	-7,58	-9,07	220,433	80,215	1,046	167,721	0,007	31,99	9,79	1,62	175,14	470,64	238,20
111д	-5,59	-7,09	196,742	78,339	1,480	162,704	0,035	30,33	10,34	1,53	150,16	440,61	223,55
112д	-1,53	-3,02	196,547	78,375	1,701	164,688	0,015	28,86	9,44	1,54	145,49	430,95	219,13
113л	-3.89	-5.68	223,498	83.758	1.313	172,118	-0.036	31.67	9.61	1.59	175.88	485.78	237.86

Таблица 33 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 18 соединений (96д – 113д) 4 ряда: ариламидов N-ацил-

N⁰	Вецог2	Ime _{ЦОГ2}	Et PM3	C PM3	S PM3	HF	$\Sigma N(\phi)$	$\Sigma H(\phi)$	$\Sigma O(E)$	$\Sigma O(\phi)$	$\Sigma H(E)$
						PM3					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
96д	-7,96	-9,75	332,716	110,751	193,367	-0,028	37,18	358,44	2,05	38,43	36,51
97д	-6,37	-8,16	346,382	119,255	205,498	-0,047	37,28	372,63	2,09	38,00	37,28
98д	-8,23	-9,72	208,127	82,137	168,097	-0,025	31,44	161,20	1,93	31,37	18,02
99д	-7,13	-8,62	208,04	82,515	171,073	-0,002	31,43	161,08	1,93	31,36	18,00
100д	-3,86	-5,65	224,118	91,924	185,336	0,013	32,66	166,66	2,50	49,89	18,29
101д	-4,76	-6,25	213,889	90,683	185,852	-0,021	45,76	160,55	1,90	31,49	17,87
102д	-7,76	-9,25	245,331	93,041	178,924	-0,052	33,45	214,62	2,02	32,41	22,65
103д	-8,09	-9,58	245,388	92,855	186,522	-0,054	32,91	208,39	1,94	32,82	22,16
104д	-7,18	-8,97	248,747	95,938	185,221	-0,103	32,97	209,66	2,61	47,83	21,71
105д	-6,49	-8,28	221,702	89,564	179,076	-0,043	31,85	170,86	1,90	31,85	18,92
106д	-7,88	-9,67	245,586	91,317	176,967	-0,050	33,03	211,25	1,93	33,01	21,94
107д	-9,09	-10,88	266,998	97,446	184,635	0,024	34,71	233,11	2,02	34,88	23,87
108д	-9,67	-11,46	242,876	96,162	181,983	-0,024	34,13	197,96	2,92	49,61	20,31
109д	-7,93	-9,43	220,274	80,354	163,413	0,011	30,69	181,11	0,94	15,95	19,27
110д	-7,23	-8,72	220,433	80,215	167,721	0,007	30,49	175,14	0,90	15,99	19,70
111д	-6,77	-8,26	196,742	78,339	162,704	0,035	30,26	150,16	0,92	15,90	16,68
112д	-7,60	-9,09	196,547	78,375	164,688	0,015	29,95	145,49	0,91	15,39	16,24
113д	-7,17	-8,96	223,498	83,758	172,118	-0,036	30,70	175,88	1,55	30,48	18,95

Таблица 34 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 18 соединений (96д – 113д) 4 ряда: ариламидов N-ацил-

Таблица 39 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 20 соединений (1ж – 20ж) 1 ряда: N-замещенных антра-

443

N⁰	Be _{гидр<i>E.coli</i>}	Ime _{гидр<i>E.coli</i>}	H(X) D	H(Y) D	C(X) D	Sum(Tot)	C(Y)	Tot(Y)	Sum(Tot)	$\Sigma C(E)$	$\Sigma C(\mathbf{q})$
						D	D	$ \mathbf{D} $	$ \mathbf{D} $		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1ж	-5,56	-6,75	23,353	17,352	25,124	155,821	22,666	50,207	155,821	7,467	1,861
2ж	-3,17	-4,26	35,353	25,164	37,594	190,029	28,370	67,647	190,029	8,017	2,000
3ж	-5,22	-6,71	18,564	23,059	27,894	175,707	34,210	80,590	175,707	7,472	1,990
4ж	-5,70	-6,89	17,739	10,080	20,438	116,749	20,013	40,898	116,749	7,622	1,815
5ж	-5,42	-6,91	33,521	30,790	32,227	215,817	34,658	76,238	215,817	8,533	1,916
6ж	-5,68	-7,47	5,254	14,364	16,474	133,572	16,187	48,343	133,572	5,060	1,826
7ж	-5,48	-6,97	18,717	14,523	22,168	120,918	10,620	35,844	120,918	5,060	1,826
8ж	-5,25	-7,04	27,386	26,647	28,067	187,110	18,283	54,637	187,110	5,445	1,544
9ж	-5,54	-7,03	18,596	23,105	27,902	175,867	34,329	80,767	175,867	7,363	2,009
10ж	-5,48	-6,67	17,771	10,126	20,446	116,908	20,132	41,075	116,908	7,714	1,769
11ж	-4,69	-5,88	33,884	33,377	32,436	241,179	33,484	76,069	241,179	7,761	1,930
12ж	-5,63	-7,12	33,553	30,836	32,235	215,976	34,777	76,415	215,976	8,495	1,931
13ж	-5,59	-6,78	14,488	11,650	20,654	123,853	17,147	43,552	123,853	6,202	1,769
14ж	-6,07	-7,56	30,230	31,309	29,739	201,947	38,925	82,365	201,947	8,782	1,753
15ж	-6,51	-8,30	24,063	27,120	25,571	173,080	22,431	60,587	173,080	5,540	1,428
16ж	-6,38	-7,58	11,165	12,123	18,158	109,824	21,295	49,502	109,824	6,431	1,645
17ж	-5,08	-6,87	27,354	26,601	28,058	186,950	18,164	54,460	186,950	5,480	1,530
18ж	-7,15	-8,34	51,344	50,424	43,393	332,451	36,548	97,882	332,451	13,502	1,975
19ж	-8,27	-9,47	48,052	50,943	40,906	318,581	40,815	104,009	318,581	13,618	1,991
20ж	-6,63	-8,42	51,376	50,470	43,401	332,610	36,666	98,059	332,610	13,464	2,001

ниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Ве_{гидрЕ.coli}, Ime_{гидрЕ.coli}

	ниловых кислот для исследования «структура-своиство» в прогнозировании $Be_{rudpS.aureus}$, $Ime_{rudpS.aureus}$												
N⁰	Be	Ime	H(Z)D	H(Y)	C(X)	Sum(Tot)	C(Y)	Tot(Y)	O(Z)D	P PM3	$\Sigma O(E)$	$\Sigma C(E)$	$\Sigma N(E)$
	гидрS.aureus	гидрS.aureus											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1ж	-5,07	-6,27	8,551	17,352	25,124	155,821	22,666	50,207	1,564	0,591	2,305	7,467	0,184
2ж	-3,68	-4,17	5,355	25,164	37,594	190,029	28,370	67,647	0,880	0,668	2,813	8,017	0,256
3ж	-4,37	-5,86	12,132	23,059	27,894	175,707	34,210	80,590	6,504	2,257	3,766	7,472	0,694
4ж	-6,00	-7,20	7,863	10,080	20,438	116,749	20,013	40,898	2,219	0,590	2,302	7,622	0,185
5ж	-4,90	-6,39	5,094	30,790	32,227	215,817	34,658	76,238	1,008	0,631	2,394	8,533	0,055
6ж	-5,23	-7,02	-25,762	14,364	16,474	133,572	16,187	48,343	2,938	2,147	3,545	5,060	0,302
7ж	-4,24	-5,73	4,553	14,523	22,168	120,918	10,620	35,844	1,362	1,020	2,273	5,060	0,227
8ж	-4,79	-6,58	7,534	26,647	28,067	187,110	18,283	54,637	1,320	0,701	2,310	5,445	0,203
9ж	-4,66	-6,15	12,155	23,105	27,902	175,867	34,329	80,767	6,516	2,230	3,783	7,363	0,678
10ж	-5,60	-6,79	7,886	10,126	20,446	116,908	20,132	41,075	2,231	1,379	2,310	7,714	0,259
11ж	-5,48	-6,67	13,081	33,377	32,436	241,179	33,484	76,069	1,515	0,528	2,321	7,761	0,177
12ж	-4,85	-6,34	5,117	30,836	32,235	215,976	34,777	76,415	1,021	0,611	2,394	8,495	0,055
13ж	-4,18	-5,38	-3,830	11,650	20,654	123,853	17,147	43,552	2,546	0,433	2,973	6,202	0,173
14ж	-4,55	-6,05	7,437	31,309	29,739	201,947	38,925	82,365	2,166	0,685	2,304	8,782	0,319
15ж	-5,98	-7,17	9,854	27,120	25,571	173,080	22,431	60,587	2,466	0,967	2,245	5,540	0,278
16ж	-6,36	-7,55	-1,510	12,123	18,158	109,824	21,295	49,502	3,692	0,867	2,107	6,431	0,295
17ж	-5,61	-7,40	7,511	26,601	28,058	186,950	18,164	54,460	1,308	0,577	2,309	5,480	0,202
18ж	-6,67	-7,86	-14,300	50,424	43,393	332,451	36,548	97,882	1,400	1,184	2,788	13,502	0,659
19ж	-6,81	-8,00	-11,957	50,943	40,906	318,581	40,815	104,009	2,558	1,894	2,827	13,618	0,667
20ж	-6,99	-8,19	-14,277	50,470	43,401	332,610	36,666	98,059	1,412	1,338	2,788	13,464	0,659

Таблица 40 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 20 соединений (**1ж** – **20ж**) 1 ряда: N-замещенных антраниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Ве_{гидр S.aureus}, Ime_{гидр S.aureus}

N⁰	Кі _{гидр}	Кі _{гидр}	H(X) D	H(X)D	Sum	Tot(Y) D	N(Y)	Et PM3	S PM3	Mvol	Tot(q)	Tot(E)	$\Sigma O(E)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(\phi)$
	E.coli	S.aureus			(Tot)D		D			PM3					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1ж	84,63	9,42	23,353	9,287	2,472	50,207	0,791	143,72	137,74	135,50	4,20	20,41	2,30	0,18	166,92
2ж	376,51	32,02	35,353	30,582	9,574	67,647	0,835	165,30	154,66	162,79	4,47	23,73	2,81	0,26	185,39
3ж	149,19	626,57	18,564	-25,332	-50,754	80,590	4,154	147,76	154,74	211,47	6,71	21,53	3,77	0,69	170,66
4ж	66,24	39,87	17,739	1,551	-30,741	40,898	0,331	138,63	147,78	206,25	4,12	20,08	2,30	0,19	166,10
5ж	105,91	258,06	33,521	-4,979	-35,349	76,238	1,176	161,70	147,04	154,05	4,42	24,03	2,39	0,06	185,60
6ж	68,98	54,28	5,254	9,329	-44,829	48,343	0,591	124,32	148,78	197,60	4,59	16,77	3,55	0,30	122,00
7ж	96,79	776,41	18,717	3,312	-17,125	35,844	1,134	121,70	141,87	148,07	3,56	17,25	2,27	0,23	122,00
8ж	142,49	306,31	27,386	6,922	-13,428	54,637	1,515	140,09	148,20	146,20	3,77	19,76	2,31	0,20	124,88
9ж	87,23	385,09	18,596	-25,420	-51,256	80,767	4,152	147,85	157,50	241,45	6,77	21,34	3,78	0,68	170,54
10ж	96,20	79,01	17,771	1,464	-31,242	41,075	0,329	138,88	149,89	218,17	3,99	20,40	2,31	0,26	166,34
11ж	67,91	96,33	33,884	16,888	26,559	76,069	1,381	162,60	149,36	205,00	4,35	22,82	2,32	0,18	183,77
12ж	75,10	278,82	33,553	-5,067	-35,850	76,415	1,174	161,96	147,90	212,07	4,46	23,97	2,39	0,05	185,62
13ж	80,35	858,76	14,488	19,861	31,073	43,552	0,755	124,62	140,80	164,92	3,96	17,48	2,97	0,17	135,38
14ж	35,69	458,49	30,230	-8,400	-50,886	82,365	1,072	156,59	160,41	207,96	4,17	24,27	2,30	0,32	184,81
15ж	491,66	619,69	24,063	3,589	-28,464	60,587	1,413	134,87	157,43	151,58	3,67	19,59	2,24	0,28	123,80
16ж	113,41	118,13	11,165	16,528	16,037	49,502	0,654	119,46	147,43	187,73	3,84	17,53	2,11	0,29	134,62
17ж	188,63	415	27,354	7,009	-12,926	54,460	1,516	139,82	147,51	168,82	3,73	19,80	2,31	0,20	124,84
18ж	5,77	12,89	51,344	-9,831	-84,672	97,882	2,037	233,06	147,41	226,11	4,67	43,01	2,79	0,66	263,20
19ж	859,9	10,22	48,052	-13,252	-100,209	104,009	1,934	227,67	160,57	191,84	4,52	42,86	2,83	0,67	262,38
20ж	231,31	7,48	51,376	-9,919	-85,173	98,059	2,036	233,32	148,21	223,47	4,72	42,95	2,79	0,66	263,23

Таблица 41 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 20 соединений (1ж – 20ж) 1 ряда: N-замещенных антра-

ниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Ki_{гидрE.coli}, Ki_{гидрS.aureus}

Таблица 42 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 20 соединений (27ж – 46ж) 2 ряда: замещенных амидов
и гидразидов N-ароил антраниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Ве _{гидрЕ.coli} ,

N⁰	Be _{гидр<i>E.coli</i>}	Ime _{гидр<i>E.coli</i>}	Tot(X) D	Tot(Y) D	N(Y) D	Sum(C) D	O(Z) D	O(X) D	$\Sigma O(E)$	$\Sigma O(\mathbf{q})$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
27ж	-6,62	-7,21	38,209	35,458	2,708	27,124	1,712	1,132	0,778	0,404
28ж	-4,13	-5,24	29,134	103,536	5,115	84,576	9,115	4,483	3,401	1,346
29ж	-7,27	-8,46	84,879	111,666	6,957	106,785	8,987	10,289	3,157	1,905
30ж	-6,77	-7,66	93,755	106,968	4,186	139,682	3,890	1,975	1,885	0,698
31ж	-8,41	-9,90	140,405	122,181	3,092	210,410	8,087	6,416	1,937	0,698
32ж	-6,75	-7,95	89,604	87,226	3,722	111,087	3,844	3,816	1,848	0,688
33ж	-7,84	-9,34	92,420	93,470	5,764	107,791	9,929	10,866	4,105	1,064
34ж	-7,63	-9,42	101,221	98,635	4,087	122,095	5,428	6,139	2,599	0,995
35ж	-8,54	-9,44	65,514	71,748	3,129	92,720	2,085	1,173	1,806	0,695
36ж	-7,67	-8,87	101,831	103,014	4,229	135,106	4,953	4,543	2,009	0,672
37ж	-7,24	-8,73	94,886	105,137	5,548	114,976	10,384	11,058	3,360	1,862
38ж	-6,95	-8,44	89,116	102,540	6,477	114,671	9,543	9,745	3,379	1,011
39ж	-6,73	-7,63	75,961	81,284	3,594	105,323	2,974	1,661	1,711	0,713
40ж	-7,32	-8,51	107,520	98,723	3,638	115,642	4,057	7,263	2,440	0,897
41ж	-6,51	-7,70	79,111	86,834	5,117	87,353	9,530	10,674	3,392	1,890
42ж	-7,02	-8,21	110,594	134,802	6,549	133,752	12,355	16,458	4,344	2,130
43ж	-7,90	-8,80	142,369	164,432	6,248	195,016	8,391	10,272	2,955	0,956
44ж	-8,70	-10,19	102,166	100,479	5,797	127,792	7,906	8,196	3,587	1,044
45ж	-7,81	-9,80	118,695	159,694	7,735	191,850	8,912	7,908	2,855	1,004
46ж	-7,08	-8,27	103,018	115,032	4,554	139,831	4,350	4,382	1,850	0,687

Ime_{гидрE.coli}

Таблица 43 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 20 соединений (27ж – 46ж) 2 ряда: замещенных амидов и гидразидов N-ароил антраниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Ве_{гидр S.aureus},

N⁰	Be	Ime	O(Z) D	Tot(X) D	Sum(C) D	N(Y) D	Sum(Tot) D	O(X) D	$\Sigma O(E)$	$\Sigma O(\phi)$
	гидр <i>S.aureus</i>	гидрS.aureus								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
27ж	-6,94	-7,53	1,712	38,209	27,124	2,708	71,915	1,132	0,778	12,359
28ж	-4,18	-6,37	9,115	29,134	84,576	5,115	161,101	4,483	3,401	56,789
29ж	-7,28	-8,48	8,987	84,879	106,785	6,957	245,715	10,289	3,157	54,468
30ж	-6,23	-7,12	3,890	93,755	139,682	4,186	311,028	1,975	1,885	28,411
31ж	-5,56	-7,05	8,087	140,405	210,410	3,092	455,636	6,416	1,937	31,445
32ж	-6,52	-7,72	3,844	89,604	111,087	3,722	229,761	3,816	1,848	31,740
33ж	-6,31	-7,80	9,929	92,420	107,791	5,764	253,959	10,866	4,105	74,283
34ж	-6,22	-8,01	5,428	101,221	122,095	4,087	269,774	6,139	2,599	42,934
35ж	-6,20	-7,09	2,085	65,514	92,720	3,129	186,410	1,173	1,806	28,099
36ж	-6,55	-7,74	4,953	101,831	135,106	4,229	285,128	4,543	2,009	31,927
37ж	-6,15	-7,94	10,384	94,886	114,976	5,548	277,845	11,058	3,360	59,499
38ж	-6,31	-7,80	9,543	89,116	114,671	6,477	268,765	9,745	3,379	56,479
39ж	-6,73	-7,63	2,974	75,961	105,323	3,594	225,829	1,661	1,711	28,586
40ж	-7,01	-8,21	4,057	107,520	115,642	3,638	260,036	7,263	2,440	44,588
41ж	-6,37	-7,56	9,530	79,111	87,353	5,117	207,898	10,674	3,392	56,273
42ж	-6,17	-7,36	12,355	110,594	133,752	6,549	324,205	16,458	4,344	74,741
43ж	-6,71	-7,60	8,391	142,369	195,016	6,248	452,462	10,272	2,955	47,125
44ж	-5,69	-7,18	7,906	102,166	127,792	5,797	286,245	8,196	3,587	62,310
45ж	-5,39	-7,18	8,912	118,695	191,850	7,735	433,470	7,908	2,855	48,247
46ж	-6,47	-7,67	4,350	103,018	139,831	4,554	306,874	4,382	1,850	32,613

Ime_{гидрS.aureus}

N⁰	Кі _{гидр}	Ki _{гидр}	Sum(C)	Tot(X)	O(X)	O(Z)	Tot(Y)	Sum(Tot)	N(Y) D	C PM3	S PM3	$\Sigma O(\phi)$
	E.coli	S.aureus	D	D	D	D	D	D				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
27ж	14,12	8,22	27,124	38,209	1,132	1,712	35,458	71,915	2,708	37,766	100,747	12,359
28ж	173,51	266,69	84,576	29,134	4,483	9,115	103,536	161,101	5,115	89,823	185,427	56,789
29ж	4,68	14,30	106,785	84,879	10,289	8,987	111,666	245,715	6,957	69,11	150,516	54,468
30ж	10,92	27,27	139,682	93,755	1,975	3,890	106,968	311,028	4,186	69,751	153,476	28,411
31ж	687,98	83,80	210,410	140,405	6,416	8,087	122,181	455,636	3,092	90,594	181,795	31,445
32ж	11,24	16,57	111,087	89,604	3,816	3,844	87,226	229,761	3,722	82,469	169,887	31,740
33ж	1,78	23,77	107,791	92,420	10,866	9,929	93,470	253,959	5,764	85,15	181,94	74,283
34ж	13,72	27,55	122,095	101,221	6,139	5,428	98,635	269,774	4,087	77,626	165,087	42,934
35ж	546,15	28,67	92,720	65,514	1,173	2,085	71,748	186,410	3,129	67,557	148,698	28,099
36ж	2,38	15,82	135,106	101,831	4,543	4,953	103,014	285,128	4,229	91,085	176,247	31,927
37ж	4,95	101,18	114,976	94,886	11,058	10,384	105,137	277,845	5,548	90,749	185,52	59,499
38ж	8,09	23,62	114,671	89,116	9,745	9,543	102,540	268,765	6,477	78,567	169,548	56,479
39ж	11,63	11,63	105,323	75,961	1,661	2,974	81,284	225,829	3,594	63,793	142,492	28,586
40ж	4,30	7,21	115,642	107,520	7,263	4,057	98,723	260,036	3,638	73,351	153,85	44,588
41ж	17,04	21,37	87,353	79,111	10,674	9,530	86,834	207,898	5,117	77,567	166,62	56,273
42ж	7,15	30,10	133,752	110,594	16,458	12,355	134,802	324,205	6,549	89,904	181,584	74,741
43ж	1,62	12,15	195,016	142,369	10,272	8,391	164,432	452,462	6,248	87,214	172,656	47,125
44ж	421,3	67,94	127,792	102,166	8,196	7,906	100,479	286,245	5,797	88,901	179,095	62,310
45ж	1,35	111,72	191,850	118,695	7,908	8,912	159,694	433,470	7,735	94,038	182,952	48,247
46ж	6,51	17,97	139,831	103,018	4,382	4,350	115,032	306,874	4,554	91,766	182,356	32,613

Таблица 44 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 20 соединений (27ж – 46ж) 2 ряда: замещенных амидов

448

и гидразидов N-ароил антраниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Кі_{гидрЕ.coli},

Ki_{гидрS.aureus}

	nuue neci	vountoou ?	Осоелици	чий (57 ч	_ 71.
систрукту	рпые десі	крипторы 2	о сосдина	лий (32 м	- / 1/
для исслед	ования «с	структура-с	войство»	в прогноз	ирова
Ime _{гидрE.coli}	N(Z) D	Sum(N)D	C(X) D	C(Y) D	P PI
3	4	5	6	7	8
-6,87	0,593	-4,117	29,913	36,486	0,5
-6,79	0,743	-3,576	23,016	31,099	0,6
-6,12	2,873	-4,328	32,421	27,375	2,2
-6,70	2,723	-2,554	31,256	31,305	0,5
-9,89	3,482	1,506	64,241	59,752	0,6
-7,41	3,359	-2,155	31,366	26,719	2,1
-8.86	3 302	_1 338	28 380	25.059	1.0

ж) 3 ряда: гидразидов и амидов Таблица 45 – Квантово-химически зании Ве_{гидрЕ.coli}, Ime_{гидрЕ.coli} N-ацилантраниловых кислот

N⁰	Be _{гидр<i>E.coli</i>}	Ime _{гидр<i>E.coli</i>}	N(Z) D	Sum(N)D	C(X) D	C(Y) D	P PM3	$\Sigma C(\mathbf{q})$
1	2	3	4	5	6	7	8	9
52ж	-5,08	-6,87	0,593	-4,117	29,913	36,486	0,591	1,861
53ж	-5,29	-6,79	0,743	-3,576	23,016	31,099	0,668	2,000
54ж	-5,22	-6,12	2,873	-4,328	32,421	27,375	2,257	1,990
55ж	-5,80	-6,70	2,723	-2,554	31,256	31,305	0,590	1,815
56ж	-8,80	-9,89	3,482	1,506	64,241	59,752	0,631	1,916
57ж	-5,82	-7,41	3,359	-2,155	31,366	26,719	2,147	1,826
58ж	-7,96	-8,86	3,302	-1,338	28,380	25,059	1,020	1,826
59ж	-7,64	-8,83	5,270	-7,835	28,158	31,295	0,701	1,544
60ж	-7,05	-8,54	4,760	2,313	42,351	31,280	2,230	2,009
61ж	-6,51	-8,60	2,976	-3,724	48,065	56,661	1,379	1,769
62ж	-6,07	-6,67	2,697	-2,995	28,879	30,986	0,528	1,930
63ж	-6,97	-8,46	4,274	-11,325	41,917	63,911	0,611	1,931
64ж	-7,61	-9,40	4,754	-4,999	59,231	58,550	0,433	1,769
65ж	-9,43	-10,32	4,745	-5,264	55,793	55,298	0,685	1,753
66ж	-5,54	-6,33	4,092	-5,840	56,744	62,817	0,967	1,428
67ж	-6,42	-7,62	6,703	-11,785	55,579	61,652	0,867	1,645
68ж	-6,28	-7,37	6,556	-11,259	60,445	66,982	0,577	1,530
69ж	-9,29	-10,48	5,394	-3,876	57,510	63,873	1,184	1,975
70ж	-7,45	-8,94	6,203	-1,613	69,763	61,518	1,894	1,991
71ж	-8,02	-9,21	5,495	-4,797	62,405	62,477	1,338	2,001

N⁰	Be	Ime	H(Y)	Sum(O)	Sum(N)	N(Z)D	N(Z) D	Tot(Y) D	C(Y) D	H(X) D	C(X) D	$\Sigma H(q)$
	гидрS.aureus	гидр <i>S.aureus</i>			D							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
52ж	-4,65	-6,44	40,868	22,211	-4,117	-2,997	0,593	94,314	36,486	24,261	29,913	1,183
53ж	-4,47	-5,96	28,973	23,939	-3,576	-2,888	0,743	79,242	31,099	16,294	23,016	1,056
54ж	-5,45	-6,35	34,840	11,880	-4,328	-1,390	2,873	73,646	27,375	34,398	32,421	0,934
55ж	-5,84	-6,73	34,428	11,098	-2,554	-1,225	2,723	77,795	31,305	32,898	31,256	0,985
56ж	-7,55	-8,64	48,721	17,693	1,506	-2,064	3,482	117,718	59,752	72,320	64,241	1,771
57ж	-5,67	-6,27	29,565	13,637	-2,155	-0,798	3,359	70,749	26,719	32,193	31,366	0,955
58ж	-7,07	-8,97	25,173	13,197	-1,338	-0,661	3,302	65,185	25,059	28,440	28,380	0,941
59ж	-5,25	-6,44	30,597	20,015	-7,835	-3,298	5,270	80,741	31,295	24,450	28,158	0,851
60ж	-4,88	-6,37	27,705	18,683	2,313	4,760	4,760	71,091	31,280	43,404	42,351	1,474
61ж	-6,08	-8,17	53,458	15,492	-3,724	1,795	2,976	124,667	56,661	54,582	48,065	1,649
62ж	-5,67	-6,27	30,084	10,875	-2,995	-0,227	2,697	76,876	30,986	28,902	28,879	0,804
63ж	-5,75	-7,25	55,472	17,227	-11,325	-2,226	4,274	138,316	63,911	44,634	41,917	1,257
64ж	-6,62	-8,41	73,092	17,088	-4,999	1,190	4,754	146,311	58,550	72,405	59,231	1,889
65ж	-8,96	-9,86	69,162	14,766	-5,264	-0,764	4,745	138,277	55,298	69,738	55,793	1,618
66ж	-7,08	-8,87	73,611	14,326	-5,840	1,761	4,092	152,438	62,817	69,114	56,744	1,787
67ж	-6,52	-7,71	74,633	21,558	-11,785	-3,388	6,703	154,010	61,652	65,780	55,579	1,578
68ж	-6,16	-7,65	81,015	21,707	-11,259	-3,973	6,556	165,193	66,982	72,697	60,445	2,111
69ж	-9,10	-9,89	78,141	14,670	-3,876	0,936	5,394	156,786	63,873	71,651	57,510	1,734
70ж	-5,63	-6,12	71,695	20,253	-1,613	4,657	6,203	144,182	61,518	84,703	69,763	2,169
71ж	-7,74	-8,93	81,204	16,483	-4,797	-0,271	5,495	156,580	62,477	78,862	62,405	2,112

Таблица 46 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 20 соединений (**52ж** – **71ж**) 3 ряда: гидразидов и амидов N-ацилантраниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Ве_{гидрS.aureus}, Ime_{гидрS.aureus}

No	Кі _{гидр}	Кі _{гидр}	Sum(N)	H(Z)D	Tot(Y)	H(X)	Sum(C)	Mvol	Р	$\Sigma H(q)$	$\Sigma N(E)$	$\Sigma C(E)$	$\Sigma O(\phi)$
	E.coli	S.aureus	D		D	$ \mathbf{D} $	D	PM3	PM3				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
52ж	187,89	389,03	-4,117	-39,968	94,314	24,261	88,937	167,688	0,591	1,183	0,184	7,467	38,738
53ж	131,61	533,26	-3,576	-39,328	79,242	16,294	80,652	181,253	0,668	1,056	0,256	8,017	52,054
54ж	148,25	100,96	-4,328	-8,559	73,646	34,398	82,056	130,413	2,257	0,934	0,694	7,472	27,069
55ж	55,92	52,38	-2,554	-7,217	77,795	32,898	88,076	162,335	0,590	0,985	0,185	7,622	27,660
56ж	696,67	15,90	1,506	-16,737	117,718	72,320	183,389	209,819	0,631	1,771	0,055	8,533	32,199
57ж	54,51	69,25	-2,155	-0,563	70,749	32,193	70,622	148,471	2,147	0,955	0,302	5,060	27,047
58ж	42,74	35,49	-1,338	0,064	65,185	28,440	66,250	195,394	1,020	0,941	0,227	5,060	26,887
59ж	13,62	142,98	-7,835	-15,042	80,741	24,450	81,856	165,846	0,701	0,851	0,203	5,445	26,339
60ж	6,84	264,46	2,313	41,848	71,091	43,404	128,189	173,925	2,230	1,474	0,678	7,363	29,286
61ж	16,99	34,66	-3,724	17,193	124,667	54,582	147,529	199,391	1,379	1,649	0,259	7,714	44,653
62ж	35,47	69,58	-2,995	1,780	76,876	28,902	68,733	134,613	0,528	0,804	0,177	7,761	27,217
63ж	7,80	60,54	-11,325	-12,963	138,316	44,634	153,248	156,723	0,611	1,257	0,055	8,495	29,341
64ж	2,63	14,10	-4,999	-2,202	146,311	72,405	179,663	282,894	0,433	1,889	0,173	6,202	47,687
65ж	122,79	7,88	-5,264	-19,594	138,277	69,738	171,665	208,372	0,685	1,618	0,319	8,782	32,757
66ж	548,83	6,44	-5,840	0,141	152,438	69,114	177,774	331,31	0,967	1,787	0,278	5,540	49,611
67ж	670,95	16,73	-11,785	-34,677	154,010	65,780	187,432	261,806	0,867	1,578	0,295	6,431	32,434
68ж	57,72	30,68	-11,259	-40,136	165,193	72,697	200,660	279,978	0,577	2,111	0,202	5,480	34,909
69ж	839,81	1,92	-3,876	-7,154	156,786	71,651	192,505	253,289	1,184	1,734	0,659	13,502	33,486
70ж	3,46	1,85	-1,613	22,190	144,182	84,703	233,604	317,575	1,894	2,169	0,667	13,618	35,612
71ж	1,32	2,13	-4,797	-16,595	156,580	78,862	199,289	288,561	1,338	2,112	0,659	13,464	36,303

Таблица 47 – Квантово-химические и структурные дескрипторы 20 соединений (52ж – 71ж) 3 ряда: гидразидов и амидов

N-ацилантраниловых кислот для исследования «структура-свойство» в прогнозировании Кі_{гидрЕ.coli}, Кі_{гидрБ.aureus}

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Таблицы к главе 3.

Таблица 61 – Экспериментальные результаты исследования ПВА соединений рядов 1 – 4 и выделенные физико-химические дескрипторы «активных» структур по

N⁰	ПВА _{эксп.} ,	logP	N⁰	ПВА _{эксп.} ,	рКа	N⁰	ПВА _{эксп.} ,	рКв
П.П.	%	рассч.	п.п.	%	рассч.	п.п.	%	рассч.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
173	29,85	0,33	73	64,20	3,51	453	22,70	10,54
633	32,00	0,39	83	58,70	4,05	643	52,00	10,94
93	24,90	1,05	193	26,90	4,89	683	60,50	11,28
23	14,50	1,06	133	39,05	5,22	773	20,25	11,37
663	9,10	1,08	163	26,30	5,34	693	35,60	11,56
103	42,70	1,13	223	19,45	5,40	633	32,00	11,61
763	14,90	1,15	63	24,90	5,47	733	37,10	11,64
773	20,25	1,18	213	31,45	5,74	543	36,50	11,66
183	20,20	1,20	203	30,80	5,77	763	14,90	11,67
63	24,90	1,33	123	27,70	5,92	833	38,75	11,78
683	60,50	1,44	963	52,50	6,08	653	71,20	11,86
523	46,15	1,48	43	13,50	6,11	793	31,30	11,93
723	39,40	1,55	153	31,30	6,25	863	12,90	11,94
153	31,30	1,57	143	29,55	6,28	783	42,35	11,97
39 3	-8,10	1,65	183	20,20	6,28	1093	53,60	12,00
13	37,00	1,66	103	42,70	6,32	393	-8,10	12,01
813	53,40	1,84	33	22,60	6,34	23	14,50	12,03
823	44,95	1,85	93	24,90	6,35	663	9,10	12,05
83	58,70	1,86	13	37,00	6,43	703	56,50	12,08
853	47,50	1,89	113	29,25	6,57	673	17,30	12,09
713	53,50	1,92	1113	18,00	6,59	463	35,65	12,10
4 3	13,50	1,95	993	26,10	6,69	403	46,40	12,11
78 3	42,35	1,96	983	56,80	6,79	173	29,85	12,12
653	71,20	2,01	843	19,30	6,80	1103	40,50	12,12
73	64,20	2,02	53	39,80	6,82	1133	38,80	12,13
84 3	19,30	2,06	503	51,50	6,85	413	31,65	12,18
79 3	31,30	2,07	803	69,60	6,87	813	53,40	12,18
833	38,75	2,07	433	60,25	6,89	533	41,05	12,22
213	31,45	2,08	1003	-1,80	6,90	823	44,95	12,29
703	56,50	2,18	423	19,55	6,94	723	39,40	12,37
803	69,60	2,29	1083	60,00	6,94	513	46,30	12,38
1043	42,40	2,33	173	29,85	6,95	343	33,60	12,45
643	52,00	2,36	713	53,50	7,04	713	53,50	12,45
733	37.10	2,36	513	46.30	7,04	363	59,95	12,45

возрастанию logP_{рассч.}, рКа_{рассч.}, рКв_{рассч.}

1	2	3	4	5	6	7	8	9
743	34,10	2,43	743	34,10	7,08	353	66,30	12,52
983	56,80	2,46	1023	50,10	7,12	93	24,90	12,53
133	39,05	2,46	553	21,30	7,15	1043	42,40	12,56
99 3	26,10	2,46	343	33,60	7,24	183	20,20	12,59
193	26,90	2,48	373	63,65	7,29	13	37,00	12,60
343	33,60	2,52	823	44,95	7,30	523	46,15	12,61
203	30,80	2,51	383	60,05	7,31	753	68,10	12,63
143	29,55	2,53	723	39,40	7,37	153	31,30	12,65
693	35,60	2,56	753	68,10	7,41	1033	45,40	12,66
1053	32,90	2,58	1123	27,60	7,47	53	39,80	12,74
1023	50,10	2,60	973	15,90	7,47	423	19,55	12,80
363	59,95	2,71	813	53,40	7,50	1063	46,30	12,82
673	17,30	2,73	783	42,35	7,50	383	60,05	12,83
553	21,30	2,75	793	31,30	7,53	443	36,15	12,83
1063	46,30	2,75	363	59,95	7,54	203	30,80	12,89
123	27,70	2,77	853	47,50	7,57	143	29,55	12,92
1033	45,40	2,77	443	36,15	7,64	743	34,10	12,92
1073	58,40	2,77	763	14,90	7,70	433	60,25	12,97
1133	38,80	2,77	833	38,75	7,75	33	22,60	13,03
1013	8,10	2,83	393	-8,10	7,76	1123	27,60	13,05
513	46,30	2,86	1053	32,90	7,83	1053	32,90	13,10
53	39,80	2,89	413	31,65	7,87	843	19,30	13,14
543	36,50	2,91	23	14,50	7,89	1013	8,10	13,14
33	22,60	2,92	533	41,05	7,91	373	63,65	13,14
443	36,15	2,98	663	9,10	7,94	853	47,50	13,15
223	19,45	3,02	473	42,05	7,97	223	19,45	13,19
163	26,30	3,03	493	33,65	7,98	803	69,60	13,20
1123	27,60	3,04	703	56,50	8,04	43	13,50	13,22
353	66,30	3,04	1073	58,40	8,19	553	21,30	13,23
423	19,55	3,09	733	37,10	8,21	163	26,30	13,24
533	41,05	3,10	483	28,20	8,24	113	29,25	13,27
503	51,50	3,15	1063	46,30	8,28	503	51,50	13,27
753	68,10	3,17	773	20,25	8,34	473	42,05	13,29
1113	18,00	3,19	353	66,30	8,34	103	42,70	13,30
403	46,40	3,21	523	46,15	8,39	1073	58,40	13,30
413	31,65	3,22	1033	45,40	8,41	483	28,20	13,34
383	60,05	3,24	543	36,50	8,46	133	39,05	13,38
863	12,90	3,24	1093	53,60	8,47	1113	18,00	13,42
373	63,65	3,26	1043	42,40	8,50	493	33,65	13,48
1103	40,50	3,26	863	12,90	8,51	973	15,90	13,54
433	60,25	3,27	1103	40,50	8,53	193	26,90	13,55
1093	53,60	3,32	1013	8,10	8,61	213	31,45	13,63

1	2	3	4	5	6	7	8	9
113	29,25	3,34	403	46,40	8,65	123	27,70	13,74
463	35,65	3,39	1133	38,80	8,69	983	56,80	13,80
1003	-1,80	3,41	463	35,65	9,03	1083	60,00	13,84
483	28,20	3,46	683	60,50	9,04	993	26,10	13,88
1083	60,00	3,53	693	35,60	9,26	63	24,90	13,99
493	33,65	3,60	653	71,20	9,70	1023	50,10	14,04
963	52,50	3,91	453	22,70	10,06	1003	-1,80	14,13
453	22,70	3,92	643	52,00	10,56	73	64,20	14,47
473	42,05	3,95	633	32,00	10,66	963	52,50	14,54
973	15,90	4,01	673	17,30	11,14	83	58,70	14,74

Таблица 65 – Экспериментальные результаты исследования АА соединений рядов 1 – 2, и выделенные физико-химические дескрипторы «активных» структур рас-положенные в порядке возрастания по logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.}

N⁰	АА _{эксп.} ,	logP	N⁰	АА _{эксп.} ,	рКа	N⁰	АА _{эксп.} ,	рКв
п.п.	сек	рассч.	п.п.	сек	рассч.	п.п.	сек	рассч.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1383	26,0	0,39	1273	17,1	3,93	1373	24,4	10,54
1253	13,5	0,44	1233	17,3	5,10	1393	36,6	10,94
1483	25,0	0,81	1303	22,8	5,47	1473	31,0	11,40
1243	16,2	1,06	1283	14,6	6,11	1503	41,3	11,41
1303	22,8	1,33	1263	17,0	6,34	1423	27,0	11,56
1443	19,0	1,55	1223	23	6,43	1383	26,0	11,61
1473	31,0	1,63	1533	17,0	6,69	1403	31,6	11,86
1363	23,0	1,65	1213	27	6,74	1493	28,0	11,94
1223	23	1,66	1523	29,0	6,79	1253	13,5	11,91
1503	41,3	1,73	1293	17,6	6,82	1363	23,0	12,01
1213	27	1,74	1563	21,2	6,97	1243	16,2	12,03
1433	21,4	1,92	1433	21,4	7,04	1413	31,3	12,09
1283	14,6	1,95	1453	27,4	7,08	1443	19,0	12,37
1403	31,6	2,01	1253	13,5	7,17	1213	27	12,40
1273	17,1	2,04	1343	17,4	7,24	1433	21,4	12,45
1393	36,6	2,36	1573	15,2	7,34	1343	17,4	12,45
1453	27,4	2,43	1443	19,0	7,37	1483	25,0	12,52
1523	29,0	2,46	1463	27,0	7,41	1353	31,8	12,52
1533	17,0	2,46	1513	11,0	7,47	1223	23	12,60
1233	17,3	2,48	1363	23,0	7,76	1463	27,0	12,63
1493	28,0	2,51	1243	16,2	7,89	1293	17,6	12,74
1343	17,4	2,52	1553	13,6	8,19	1453	27,4	12,92
1423	27,0	2,56	1353	31,8	8,34	1263	17,0	13,03
1563	21,2	2,59	1543	27,0	8,61	1543	27,0	13,14

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1573	15,2	2,63	1483	25,0	8,66	1283	14,6	13,22
1413	31,3	2,73	1423	27,0	9,26	1553	13,6	13,30
1553	13,6	2,77	1503	41,3	9,57	1573	15,2	13,41
1543	27,0	2,83	1493	28,0	9,64	1233	17,3	13,42
1293	17,6	2,89	1403	31,6	9,70	1513	11,0	13,54
1263	17,0	2,92	1473	31,0	9,83	1563	21,2	13,76
1353	31,8	3,04	1373	24,4	10,06	1523	29,0	13,80
1463	27,0	3,17	1393	36,6	10,56	1533	17,0	13,88
1373	24,4	3,92	1383	26,0	10,66	1303	22,8	13,99
1513	11,0	4,01	1413	31,3	11,14	1273	17,1	14,14

Таблица 69 – Экспериментальные результаты исследования МПК *E.coli* соединений рядов 1 - 3 и выделенные физико-химические дескрипторы «активных» структур расположенные в порядке возрастания по logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.}

N⁰	МПК _{эксп.}	logP	N⁰	МПК _{эксп.}	рКа	N⁰	МПК _{эксп.}	рКв
п.п.	(E.coli),	рассч.	п.п.	(E.coli) ,	рассч.	п.п.	(E.coli),	рассч.
	мкг/мл			мкг/мл			мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1693	500	0,25	1823	1500	3,26	2193	31	11,24
1803	1000	1,04	1813	1000	3,51	2153	1000	11,47
1713	250	1,04	1833	1500	3,58	1903	1000	11,77
1703	500	1,07	2343	62	4,13	2263	1500	11,79
2163	1000	1,11	1683	250	5,11	2163	1000	11,98
1783	1000	1,13	1773	1500	5,16	1933	1000	12,06
1683	250	1,31	1753	250	5,18	2083	500	12,09
1753	250	1,31	1793	1500	5,44	2183	250	12,09
1773	1500	1,55	2283	3,9	5,47	2223	31,5	12,11
1923	1500	1,56	1673	500	5,51	2043	500	12,15
2043	500	1,59	1733	250	5,52	2033	1500	12,19
2153	1000	1,66	1763	500	5,65	1923	1500	12,20
1723	250	1,66	1643	62	5,84	2173	500	12,23
1663	250	1,70	2323	2	5,84	1693	500	12,43
2243	250	1,79	2273	1500	5,91	2203	1000	12,53
2003	1000	1,80	2293	250	6,13	2023	500	12,57
2213	15,6	1,83	1783	1000	6,16	2053	500	12,62
2203	1000	1,84	1803	1000	6,18	2213	15,6	12,64
2253	250	1,85	1913	15,6	6,18	1703	500	12,68
2173	500	1,89	1713	250	6,25	1983	1500	12,74
1823	1500	1,99	1653	2	6,42	2003	1000	12,75
2183	250	2,00	1983	1500	6,53	2093	1000	12,76
2053	500	2,01	1953	1000	6,59	2073	1000	12,76

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1813	1000	2,02	1743	62	6,59	1723	250	12,81
1833	1500	2,02	2303	1000	6,65	2253	250	12,81
2223	31,5	2,15	2333	1000	6,68	2063	1500	12,82
2233	1500	2,27	1703	500	6,76	1663	250	12,89
1903	1000	2,32	2023	500	6,77	2013	500	12,92
1983	1500	2,44	1693	500	6,91	1913	15,6	12,95
2023	500	2,44	2243	250	6,94	1653	2	12,98
1933	1000	2,46	1943	500	6,98	1743	62	12,99
2293	250	2,55	1993	1000	7,03	1783	1000	13,06
1643	62	2,57	2253	250	7,12	1973	1000	13,06
1673	500	2,58	1973	1000	7,13	1713	250	13,14
2273	1500	2,58	1663	250	7,18	2303	1000	13,15
1743	62	2,60	2033	1500	7,19	1803	1000	13,19
1943	500	2,61	1903	1000	7,28	1993	1000	13,25
1973	1000	2,61	1723	250	7,33	1963	1000	13,28
1733	250	2,63	2233	1500	7,43	2313	500	13,29
1913	15,6	2,63	1933	1000	7,45	2233	1500	13,31
1953	1000	2,65	2063	1500	7,45	1943	500	13,34
1993	1000	2,68	2213	15,6	7,48	2333	1000	13,37
2093	1000	2,69	2203	1000	7,65	1643	62	13,51
2263	1500	2,78	2173	500	7,74	1953	1000	13,54
2083	500	2,84	2313	500	7,75	1733	250	13,60
2063	1500	2,87	2093	1000	7,76	1763	500	13,63
2033	1500	2,88	1923	1500	7,82	1673	500	13,75
1793	1500	2,97	2163	1000	7,90	1773	1500	13,78
2283	3,9	3,05	2183	250	7,91	2283	3,9	13,80
1653	2	3,06	2073	1000	7,95	2273	1500	13,84
2323	2	3,08	2223	31,5	8,52	2293	250	13,87
1763	500	3,15	2043	500	8,10	2323	2	13,87
2013	500	3,22	2013	500	8,20	2243	250	13,96
2193	31	3,29	1963	1000	8,28	1753	250	14,28
2343	62	3,30	2193	31	8,45	1683	250	14,33
2303	1000	3,40	2053	500	8,47	1833	1500	14,42
2073	1000	3,43	2003	1000	8,51	1813	1000	14,47
2333	1000	3,74	2153	1000	8,63	1793	1500	13,54
1963	1000	3,92	2263	1500	8,67	1823	1500	14,63
2313	500	3,94	2083	500	9,22	2343	62	16,14

Таблица 73 – Экспериментальные результаты исследования ПМА *S.aureus* соединений рядов 1 - 3 и выделенные физико-химические дескрипторы «активных» структур расположенные в порядке возрастания по logP_{рассч.}, pKa_{рассч.}, pKB_{рассч.}

N⁰	МПК _{эксп.}	logP	N⁰	МПК _{эксп.}	рКа	N⁰	МПК _{эксп.}	рКв
п.п.	(S.aureus),	рассч.	п.п.	(S.aureus),	рассч.	п.п.	(S.aureus),	рассч.
1	МКГ/МЛ	2	1	МКГ/МЛ	6	7	МКГ/МЛ	0
1 160a	500	0.25	4 1825	1500	3 26	/ 2105	0	9
1075	1000	1.04	1023	1000	3 51	2175	1000	11,21
1003	250	1,04	1013 1935	1500	3 58	2133 100 5	1000	11,47
1713	500	1,04	1033	62	4 13	1703 2265	1500	11,79
2162	500	1,07	2343 1685	250	5 11	2203	500	11,79
2103 1785	1000	1,11	1003 1775	1500	5.16	<u>2103</u> 1035	1000	12.06
1/03	250	1,13	1775 175	250	5,10	1933 2085	250	12,00
1003	250	1,31	1705	1500	5 44	2003	125	12,09
1755	1500	1,51	1773	39	5.47	2103	125	12,05
1075	1500	1,55	<u>2203</u>	500	5 51	2223	500	12,11
1923 2045	500	1,50	1073	250	5,51	2043	1500	12,19
2043	1000	1,65	1765	250	5.65	1025	1500	12,19
172 2133	125	1,00	1642	62	5,05	1723 2175	1000	12,20
1/23	250	1,00	10 4 3 2322	3.9	5.84	1602	500	12,23
$\frac{1003}{2242}$	250	1.79	2323	1000	5.91	2202	1000	12,53
2243	1000	1.80	2273	125	6.13	2203	500	12,57
2005	15.6	1.83	1783	1000	6.16	2023	500	12.62
2203	1000	1,84	1803	1000	6,18	2213	15,6	12,64
2253	250	1,85	1913	15,6	6,18	1703	500	12,68
2173	1000	1,89	1713	250	6,25	1983	1000	12,74
1823	1500	1,99	1653	2	6,42	2003	1000	12,75
2183	125	2,00	1983	1000	6,53	2093	1000	12,76
2053	500	2,01	1953	1000	6,59	2073	125	12,76
1813	1000	2,02	1743	62	6,59	1723	125	12,81
1833	1500	2,02	2303	1000	6,65	2253	250	12,81
2223	125	2,15	2333	500	6,68	2063	1000	12,82
2233	1500	2,27	1703	500	6,76	1663	250	12,89
1903	1000	2,32	2023	500	6,77	2013	1000	12,92
1983	1000	2,44	1693	500	6,91	1913	15,6	12,95
2023	500	2,44	2243	250	6,94	1653	2	12,98
1933	1000	2,46	1943	500	6,98	1743	62	12,99
2293	125	2,55	1993	1000	7,03	1783	1000	13,06
1643	62	2,57	2253	250	7,12	1973	1000	13,06
1673	500	2,58	1973	1000	7,13	1713	250	13,14
2273	1000	2,58	1663	250	7,18	2303	1000	13,15
1743	62	2,60	2033	1500	7,19	1803	1000	13,19

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1943	500	2,61	1903	1000	7,28	1993	1000	13,25
1973	1000	2,61	1723	125	7,33	1963	1000	13,28
1733	250	2,63	2233	1500	7,43	2313	500	13,29
1913	15,6	2,63	1933	1000	7,45	2233	1500	13,31
1953	1000	2,65	2063	1000	7,45	1943	500	13,34
1993	1000	2,68	2213	15,6	7,48	2333	500	13,37
2093	1000	2,69	2203	1000	7,65	1643	62	13,51
2263	1500	2,78	2173	1000	7,74	1953	1000	13,54
2083	250	2,84	2313	500	7,75	1733	250	13,60
2063	1000	2,87	2093	1000	7,76	1763	250	13,63
2033	1500	2,88	1923	1500	7,82	1673	500	13,75
1793	1500	2,97	2163	500	7,90	1773	1500	13,78
2283	3,9	3,05	2183	125	7,91	2283	3,9	13,80
1653	2	3,06	2073	125	7,95	2273	1000	13,84
2323	3,9	3,08	2223	125	8,52	2293	125	13,87
1763	250	3,15	2043	500	8,10	2323	3,9	13,87
2013	1000	3,22	2013	1000	8,20	2243	250	13,96
2193	15,6	3,29	1963	1000	8,28	1753	250	14,28
2343	62	3,30	2193	15,6	8,45	1683	250	14,33
2303	1000	3,40	2053	500	8,47	1833	1500	14,42
2073	125	3,43	2003	1000	8,51	1813	1000	14,47
2333	500	3,74	2153	1000	8,63	1793	1500	13,54
1963	1000	3,92	2263	1500	8,67	1823	1500	14,63
2313	500	3,94	2083	250	9,22	2343	62	16,14

Таблица 78 – Экспериментальные результаты исследования ПВА соединений рядов 1 – 4 и выделенные энергии связывания по ЦОГ 1 (Вецог1) и ЦОГ 2 (Вецог2) расположенные в порядке возрастания

№ п.п.	ПВА _{эксп.} ,	Вецог1	№ п.п.	ПВА _{эксп.} ,	Вецог2
	%			%	
1	2	3	4	5	6
973	15,90	46,24	393	-8,10	1,81
963	52,50	23,95	673	17,30	-3,36
1013	8,10	7,53	1003	-1,80	-3,86
1003	-1,80	0,73	863	12,90	-4,08
1033	45,40	0,20	663	9,10	-4,11
1063	46,30	-0,92	763	14,90	-4,5
1093	53,60	-0,96	13	37,00	-4,62
993	26,10	-1,10	1013	8,10	-4,76
1053	32,90	-1,31	633	32,00	-4,88
1123	27,60	-1,53	173	29,85	-4,96
1043	42,40	-1,67	93	24,90	-5,02
393	-8,10	-2,15	23	14,50	-5,06

		-		-	
1	2	3	4	5	6
453	22,70	-2,66	773	20,25	-5,14
483	28,20	-3,67	553	21,30	-5,22
673	17,30	-3,70	33	22,60	-5,27
1133	38,80	-3,89	423	19,55	-5,28
13	37,00	-4,15	843	19,30	-5,29
1023	50,10	-4,29	493	33,65	-5,56
1083	60,00	-4,62	453	22,70	-5,56
493	33,65	-4,83	183	20,20	-5,59
83	58,70	-4,95	343	33,60	-5,63
113	29,25	-4,95	483	28,20	-5,73
93	24,90	-5,03	813	53,40	-5,78
103	42,70	-5,08	693	35,60	-5,82
543	36,50	-5,34	653	71,20	-5,88
553	21,30	-5,42	123	27,70	-5,9
173	29,85	-5,46	853	47,50	-5,97
733	37,10	-5,46	113	29,25	-6,02
723	39,40	-5,50	833	38,75	-6,07
863	12,90	-5,51	223	19,45	-6,09
423	19,55	-5,56	413	31,65	-6,09
123	27,70	-5,59	443	36,15	-6,10
1113	18,00	-5,59	723	39,40	-6,11
663	9,10	-5,78	43	13,50	-6,20
763	14,90	-5,78	703	56,50	-6,30
843	19,30	-5,78	463	35,65	-6,31
1073	58,40	-5,87	793	31,30	-6,34
773	20,25	-5,98	973	15,90	-6,37
23	14,50	-5,99	163	26,30	-6,37
793	31,30	-6,02	53	39,80	-6,42
163	26,30	-6,09	473	42,05	-6,43
73	64,20	-6,12	1053	32,90	-6,49
33	22,60	-6,18	783	42,35	-6,53
343	33,60	-6,27	543	36,50	-6,56
783	42,35	-6,31	823	44,95	-6,57
53	39,80	-6,35	203	30,80	-6,59
63	24,90	-6,35	683	60,50	-6,64
183	20,20	-6,39	103	42,70	-6,67
823	44,95	-6,40	63	24,90	-6,68
463	35,65	-6,41	143	29,55	-6,70
833	38,75	-6,50	533	41,05	-6,70
643	52,00	-6,58	713	53,50	-6,71
213	31,45	-6,62	513	46,30	-6,71
703	56,50	-6,68	643	52,00	-6,73
443	36,15	-6,69	1113	18,00	-6,77
693	35,60	-6,78	213	31,45	-6,84
633	32,00	-6,82	193	26,90	-7,01
223	19,45	-6,84	993	26,10	-7,13
743	34,10	-6,85	133	39,05	-7,16
133	39,05	-6,86	1133	38,80	-7,17
98 3	56,80	-6,87	1043	42,40	-7,18

1	2	3	4	5	6
533	41,05	-6,92	1103	40,50	-7,23
813	53,40	-6,92	403	46,40	-7,35
413	31,65	-6,94	503	51,50	-7,44
203	30,80	-6,98	803	69,60	-7,53
713	53,50	-7,03	733	37,10	-7,54
403	46,40	-7,04	153	31,30	-7,56
683	60,50	-7,11	743	34,10	-7,59
193	26,90	-7,17	523	46,15	-7,59
853	47,50	-7,29	1123	27,60	-7,6
43	13,50	-7,39	1023	50,10	-7,76
473	42,05	-7,40	383	60,05	-7,78
503	51,50	-7,48	353	66,30	-7,79
1103	40,50	-7,58	363	59,95	-7,83
513	46,30	-7,62	1063	46,30	-7,88
363	59,95	-7,65	1093	53,60	-7,93
523	46,15	-7,65	963	52,50	-7,96
353	66,30	-7,71	1033	45,40	-8,09
143	29,55	-7,83	983	56,80	-8,23
753	68,10	-7,88	433	60,25	-8,46
153	31,30	-8,31	753	68,10	-8,54
803	69,60	-8,35	83	58,70	-8,66
653	71,20	-8,47	373	63,65	-9,00
383	60,05	-8,54	1073	58,40	-9,09
373	63,65	-9,08	73	64,20	-9,45
433	60,25	-9,12	1083	60,00	-9,67

Таблица 82 – Экспериментальные результаты исследования АА соединений рядов 1 - 2 и выделенные значения «активных» структур расположенные в порядке воз-

растания по ЦОГ 1 (Вецог1) и ЦОГ 2 (Вецог2)

3.0		D 1	3.0		
N⁰	$AA_{3\kappa c \Pi}$,	Вецогі	N⁰	$AA_{3\kappa c \Pi}$,	Вецог2
п.п.	сек		п.п.	сек	
1	2	3	4	5	6
1513	11,0	46,24	1363	23,0	1,81
1543	27,0	7,53	1413	31,3	-3,36
1533	17,0	-1,10	1223	23	-4,62
1363	23,0	-2,15	1253	13,5	-4,69
1373	24,4	-2,66	1543	27,0	-4,76
1413	31,3	-3,70	1213	27	-4,87
1223	23	-4,15	1383	26,0	-4,88
1253	13,5	-5,42	1243	16,2	-5,06
1443	19,0	-5,50	1483	25,0	-5,17
1563	21,2	-5,59	1493	28,0	-5,19
1573	15,2	-5,67	1263	17,0	-5,27
1553	13,6	-5,87	1373	24,4	-5,56
1243	16,2	-5,99	1343	17,4	-5,63
1213	27	-6,12	1423	27,0	-5,82
1263	17,0	-6,18	1403	31,6	-5,88
1343	17.4	-6.27	1473	31.0	-5.91

1	2	3	4	5	6
1483	25,0	-6,33	1443	19,0	-6,11
1293	17,6	-6,35	1283	14,6	-6,20
1303	22,8	-6,35	1233	17,3	-6,24
1493	28,0	-6,45	1513	11,0	-6,37
1393	36,6	-6,58	1293	17,6	-6,42
1473	31,0	-6,60	1303	22,8	-6,68
1273	17,1	-6,71	1433	21,4	-6,71
1423	27,0	-6,78	1393	36,6	-6,73
1383	26,0	-6,82	1533	17,0	-7,13
1453	27,4	-6,85	1273	17,1	-7,14
1523	29,0	-6,87	1453	27,4	-7,59
1233	17,3	-6,91	1503	41,3	-7,67
1433	21,4	-7,03	1353	31,8	-7,79
1503	41,3	-7,22	1523	29,0	-8,23
1283	14,6	-7,39	1563	21,2	-8,31
1353	31,8	-7,71	1463	27,0	-8,54
1463	27,0	-7,88	1573	15,2	-8,63
1403	31,6	-8,47	1553	13,6	-9,09

Таблица 86 – Экспериментальные результаты исследования ПМА *S.aureus* и *E.coli* соединений рядов 1 - 3 и выделенные значения «активных» структур расположенные в порядке возрастания по Ве гидр.(*E.coli*), Вегидр.(*S.aureus*)

N⁰	МПК _{эксп. (E.coli}),	Ве гидр.	N⁰	МПК _{эксп.}	Ве гидр.
	мкг/мл	(E.coli)		(S.aureus),	(S.aureus)
				мкг/мл	
1	2	3	4	5	6
1653	2	-3,17	1653	2	-3,68
1913	15,6	-4,13	1763	250	-4,18
1743	62	-4,69	1913	15,6	-4,18
1803	1000	-5,08	1703	500	-4,24
2153	1000	-5,08	1663	250	-4,37
2173	500	-5,22	2163	500	-4,47
1663	250	-5,22	1773	1500	-4,55
1713	250	-5,25	2153	1000	-4,65
2163	1000	-5,29	1723	125	-4,66
1683	250	-5,42	1713	250	-4,79
1703	500	-5,48	1753	250	-4,85
1733	250	-5,48	2233	1500	-4,88
1723	250	-5,54	1683	250	-4,90
2293	250	-5,54	1643	62	-5,07
1643	62	-5,56	1693	500	-5,23
1763	500	-5,59	2223	125	-5,25
1753	250	-5,63	2083	250	-5,39
1693	500	-5,68	2173	1000	-5,45
1673	500	-5,70	1743	62	-5,48
2183	250	-5,80	1943	500	-5,56
2203	1000	-5,82	1733	250	-5,60
1773	1500	-6,07	1803	1000	-5,61

1	2	3	4	5	6
2253	250	-6,07	2333	500	-5,63
2313	500	-6,28	2203	1000	-5,67
1793	1500	-6,38	2253	250	-5,67
2303	1000	-6,42	2073	125	-5,69
1783	1000	-6,51	2263	1500	-5,75
2043	500	-6,51	2183	125	-5,84
2243	250	-6,51	1783	1000	-5,98
1903	1000	-6,62	1673	500	-6,00
1833	1500	-6,63	2243	250	-6,08
2023	500	-6,73	2003	1000	-6,15
1953	1000	-6,75	2313	500	-6,16
1933	1000	-6,77	2053	500	-6,17
2013	500	-6,95	1983	1000	-6,20
2263	1500	-6,97	1973	1000	-6,22
2053	500	-7,02	1933	1000	-6,23
2233	1500	-7,05	2013	1000	-6,31
2093	1000	-7,08	1963	1000	-6,31
1813	1000	-7,15	1793	1500	-6,36
2003	1000	-7,24	2043	500	-6,37
1923	1500	-7,27	2093	1000	-6,47
2033	1500	-7,32	2303	1000	-6,52
2333	1000	-7,45	1953	1000	-6,52
2273	1500	-7,61	1993	1000	-6,55
1973	1000	-7,63	2273	1000	-6,62
2223	31,5	-7,64	1813	1000	-6,67
1993	1000	-7,67	2063	1000	-6,71
2083	500	-7,81	2023	500	-6,73
1963	1000	-7,84	1823	1500	-6,81
2063	1500	-7,90	1903	1000	-6,94
2213	15,6	-7,96	1833	1500	-6,99
2343	62	-8,02	2033	1500	-7,01
1823	1500	-8,27	2213	15,6	-7,07
1943	500	-8,41	2293	125	-7,08
1983	1500	-8,54	1923	1500	-7,28
2073	1000	-8,70	2193	15,6	-7,55
2193	31	-8,80	2343	62	-7,74
2323	2	-9,29	2283	3,9	-8,96
2283	3,9	-9,43	2323	3,9	-9,10

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Таблицы и рисунки к главе 5.

Таблица 183 – Результаты прогнозирования ПВА, АА и ПМА E.coli и S.aureus 115

соединений (1к – 115к) замещенных амидов и гидразидов N-бензоил мо-

N⁰	Пр	огноз ПВ	A	Π	Прогноз АА			Прогноз ПМА		з ПМА
соед. в						<i>E.</i>	coli	S.au	reus	
вирт.	коли-	качеств	.: «+» -	коли- качеств.: «+» -		коли-	ка-	коли-	ка-	
скри-	честв.	акти	вно	честв.	акти	ІВНО	честв.	честв.:	честв.	честв.:
нинге								«+» -		«+» -
								актив-		актив-
			1					НО		НО
	ПBA,	по	по	AA,	по	по	МПК	ПО	МПК	по инт-
	%	ИНТ-	ИНТ-	сек	ИНТ-	инт-	E.coli	ИНТ-	S.	лам Ве
		лам Ве	лам		лам	лам	МКГ/	лам Ве	aureus	гидр. <i>S</i> .
		цогт	Be		Be	Be	МЛ	гидр.	МКГ/МЛ	aureus
1	2	2		5	цогт	цог 2	0	E.coli	10	11
1	2	3	4	3	6	/	8	9	10	11
Ік	49,49		+	20,43		+	>1500		>1500	
2к	29,98		+	22,65	+	+	1057		>1500	
3к	26,22	+	+	18,78			>1500		725	
<u>4к</u>	51,29		+	21,16		+	>1500	+	>1500	
<u>5к</u>	33,86		+	27,46		+	>1500		1375	
6к	27,34	+	+	22,24	+		1496		>1500	
<u>7к</u>	53,00	+		18,40		+	>1500		1083	
<u>8к</u>	50,11	+	+	20,09		+	>1500	+	1057	
9к	3,43	+		24,53		+	>1500		>1500	
10к	45,32		+	28,32		+	>1500		869	
11к	44,76			24,97		+	>1500		>1500	
12к	-7,18	+		16,06	+	+	>1500		1354	
13к	18,47	+	+	12,21	+		>1500		701	
14к	-23,52			13,13	+	+	>1500		783	
15к	-106,54	+		0,91	+		>1500		373	
16к	-38,26	+		12,74	+		>1500		738	
17к	-31,24	+		11,63			>1500		574	
18к	-83,19			2,72	+		>1500		501	
19к	-57,54	+		-1,13	+		>1500		259	
20к	-54,82	+		-1,11	+		>1500		271	
21к	-91,67			3,33	+		>1500		631	
22к	-80,56	+		3,12	+		>1500		450	
23к	32,82		+	24,34		+	801		>1500	
24к	49,58	+	+	18,21		+	371		>1500	
25к	40,07	+	+	20,43		+	120		1363	
26к	36,31		+	16,55		+	216		526	
27к	48,90	+	+	20,00			862		1474	
28к	43,95	+	+	25,24		+	436		998	
29к	37,44	+	+	20,02		+	170		>1500	
30к	42.33	+	+	26.00	+	+	559	+	833	

но(ди)галоген(Н) антраниловых кислот

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
31к	58,90	+	+	21,87		+	248		767	
32к	30,57	+		22,98		+	>1500	+	>1500	
33к	52,47		+	26,78		+	>1500		1237	
34к	51,91	+		23,43		+	>1500		>1500	
35к	19,97			14,51	+	+	>1500		>1500	
36к	45,62	+	+	10,67	+		>1500		997	
37к	3,62	+		11,59	+	+	>1500		1114	
38к	-79,40	+		-0,64	+		>1500		531	
39к	-11,11	+		11,20			>1500		1051	
40к	-4,10			10,09			>1500		816	
41к	-56,04	+		1,17	+		>1500		713	
42к	-30,39			-2,67	+		>1500		369	
43к	-27,68			-2,66	+		>1500		385	
44к	-64,52	+		1,78	+		>1500		898	
45к	-53,41	+		1,58	+		>1500		640	
46к	-56,73			2,57	+		>1500		640	
47к	53,34	+	+	21,17		+	883		>1500	
48к	33,82	+	+	23,39			285		>1500	
49к	30,07	+	+	19,52	+		515		713	
50к	52,13		+	21,90		+	569		>1500	
51к	37,71		+	18,21	+	+	1038	+	1353	
52к	31,19	+	+	22,99		+	404	+	>1500	
53к	38,85	+	+	20,00	+	+	1783		1481	
54к	52,45	+	+	20,84		+	589		1039	
55к	24,32	+		25,95		+	>1500		>1500	
56к	54,22		+	29,74		+	>1500		>1500	
57ĸ	53,66	+		26,39		+	>1500		>1500	
58ĸ	13,72			17,48	+	+	>1500		>1500	
59ĸ	39,37	+	+	13,63			>1500		1351	
<u>60</u> к	-2,63	+		14,55		+	>1500		>1500	
61ĸ	-85,64	+		2,33	+		>1500		720	
<u>62к</u>	-17,36	+		14,17	+		>1500		1424	
<u>63</u> K	-10,35			13,05			>1500		1107	
<u>64к</u>	-62,29	+		4,14	+		>1500		967	
<u>65к</u>	-36,64			0,29	+		>1500		500	
<u>ббк</u>	-33,92	+		0,31	+		>1500		522	
0/K	-/0,//	+		4,75	+		>1500		1218	
08K	-39,00			4,33	+		>1500		808	
09K	-02,97	1		3,34	+		>1300		<u>808</u>	
/UK	49,03	+	+	18,20		+	300		/1300	
/1K 72m	40,15	Ŧ	+	20,48		+	212		524	
/2K	45.00			10,01			662		1525	
/ JK	43,00	+ 		25.20			/20		004	
74K	37.50	+		20.07			167		>1500	
/ 3K 76m	4/ 08	1		13.00	+		635	+	22/1	
70K	58 07	+	+	27.02		+	244	1	76/	
79x	30.64	+		27,92		+	>1500	+	>1500	
70K 70m	57 52	I	+	25,05		+	>1500	1	1737	
176	54,55			20,05			- 1500		1434	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
80к	51,97	+		23,48		+	>1500		>1500	
81к	20,03			14,56		+	>1500		>1500	
82к	45,68	+	+	10,72	+		>1500		993	
83к	3,69	+		11,64	+	+	>1500		1110	
84к	-79,33	+		-0,59	+		>1500		529	
85к	-11,05	+		11,25			829		1047	
86к	-4,03	+		10,14			>1500		813	
87к	-55,98			1,22	+		791		710	
88к	-30,32	+		-2,62	+		900		768	
89к	-27,61			-2,61	+		>1500		494	
90к	-64,46	+		1,83	+		>1500		895	
91к	-53,35	+		1,63	+		>1500		638	
92к	-56,66			2,62	+		>1500		638	
93к	53,57	+	+	21,09		+	868		>1500	
94к	34,05	+	+	23,31			280		>1500	
95к	30,30	+	+	19,43	+		506		705	
96к	43,37		+	21,81		+	559		>1500	
97к	37,94		+	28,12	+	+	1019	+	1337	
98к	31,42	+	+	22,90		+	396	+	>1500	
99к	41,04	+	+	19,00	+	+	1186		1630	
100к	52,43	+	+	20,75		+	579		1027	
101к	24,56	+		25,86		+	>1500		>1500	
102к	46,45			29,65		+	>1500		>1500	
103к	45,89	+		26,31		+	>1500		>1500	
104к	13,95			17,39	+	+	>1500		>1500	
105к	39,60	+	+	13,55			>1500		1336	
106к	-2,39	+		14,47		+	>1500		1493	
107к	-85,41	+		2,24	+		>1500		711	
108к	-17,12	+		14,08	+		>1500		1408	
109к	-10,11			12,97			>1500		1094	
110к	-62,05	+		4,05	+		>1500		955	
111к	-36,40			0,21	+		>1500		494	
112к	-33,69	+		0,22	+		>1500		516	
113к	-44,88	+		0,82	+		>1500		623	
114к	-59,42			4,46	+		>1500		858	
115к	-62,74			5,45	+		>1500		858	

Таблица 184 – Результаты прогнозирования ПВА, АА и ПМА *E.coli* и *S.aureus* 115 соединений (**116**к – **230**к) замещенных амидов и гидразидов N-(4-метилбензоил)

N⁰	N⁰	Пр	Прогноз ПВА		Пр	Прогноз АА			эз ПМА	Прогнс	з ПМА
	соед.						<i>E</i> .	coli	S.au	reus	
	В	коли-	качеств	s.: «+» -	коли-	коли- качеств.: «+»		коли-	ка-	коли-	ка-
	вирт.	честв.	акти	ІВНО	честв.	- акт	ивно	честв.	честв.:	честв.	честв.:
	скри-								«+» -		«+» -
	нинге								актив-		актив-
				1					НО		НО
		ПВА,	по	по	AA,	по	по	МПК	по инт-	МПК	по инт-
		%	инт-	инт-	сек	ИНТ-	ИНТ-	E.coli	лам Ве	<i>S</i> .	лам Ве
			лам	лам		лам	лам	мкг/	гидр.	aureus	гидр. <i>S</i> .
			Be	Be		Be	Be	МЛ	E.coli	мкг/мл	aureus
			ЦОГ1	ЦОГ2		ЦОГ	ЦОГ				
						1	2				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	116к	52,06		+	26,60		+	>1500	+	>1500	
2	117к	32,54		+	25,82		+	>1500		1406	
3	118к	28,79	+	+	24,95		+	>1500		543	
4	119к	41,85		+	27,33		+	>1500	+	>1500	
5	120к	36,43		+	23,63		+	>1500		1029	
6	121к	29,91	+	+	25,41	+	+	>1500		>1500	
7	122к	55,56	+		24,57		+	>1500		810	
8	123к	44,55	+		26,27		+	>1500		791	
9	124к	23,05	+		21,37		+	>1500		>1500	
10	125к	44,94		+	25,17		+	>1500		1276	
11	126к	44,38	+		21,82		+	>1500		>1500	
12	127к	12,44	+		22,90		+	>1500		>1500	
13	128к	38,09	+	+	19,06			>1500		1028	
14	129к	-3,90	+		19,98		+	>1500		1149	
15	130к	-86,92	+		7,75	+		>1500		548	
16	131к	-18,64	+		19,59			>1500		1084	
17	132к	-11,62	+		18,48			>1500		842	
18	133к	-63,57	+		9,57	+		>1500		736	
19	134к	-37,91	+		5,72	+		>1500		381	
20	135к	-35,20	+		5,74			>1500		397	
21	136к	-72,05			10,17	+		>1500		926	
22	137к	-60,94			9,97	+		>1500		660	
23	138к	-64,25	+		10,96	+		>1500		661	
24	139к	52,15	+	+	24,38		+	>1500		>1500	
25	140к	42,64	+	+	26,60		+	834		1020	
26	141к	38,88		+	22,73		+	>1500		394	
27	142к	43,00	+	+	17,00			1168		1058	
28	143к	46,52	+	+	31,41		+	>1500	+	747	
29	144к	40,01	+	+	26,19		+	1180	+	1136	
30	145к	45,16	+	+	19,00			380		616	
31	146к	56,30	+	+	20,00		+	920		283	
32	147к	33,14	+		29,15		+	>1500	+	>1500	

моно(ди) галоген(Н) антраниловых кислот

	1							1			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
33	148к	45,03		+	22,95		+	>1500		926	
34	149к	44,48	+		29,60		+	>1500		>1500	
35	150к	22,53			20,68		+	>1500		1441	
36	151к	48,19	+	+	16,84			>1500		746	
37	152к	6,19	+		17,76		+	>1500		834	
38	153к	-76,83	+		5,53	+		>1500		397	
39	154к	-8,54	+		17,37			>1500		786	
40	155к	-1,53			16,26			>1500		611	
41	156к	-53,47	+		7,34	+		>1500		534	
42	157к	-27,82			3,50			>1500		276	
43	158к	-25,11	+		3,51			>1500		288	
44	159к	-61,95	+		7,95	+		>1500		672	
45	160к	-50,84			7,75	+		>1500		479	
46	161к	-54,16			8,74			>1500		479	
47	162к	55,90	+	+	27,34		+	>1500		>1500	
48	163к	36,39	+	+	29,56		+	>1500	+	1383	
49	164к	32,63	+	+	25,69		+	>1500	+	534	
50	165к	51,70		+	28,07		+	>1500	+	>1500	
51	166к	40,27		+	24,38		+	>1500		1012	
52	167к	33,76	+	+	29,16		+	>1500		>1500	
53	168к	59,41	+	+	25,31		+	>1500		797	
54	169к	46,89	+		27,01		+	>1500	+	778	
55	170к	26,89	+		22,12		+	>1500		>1500	
56	171к	48,79		+	25,91		+	>1500		1255	
57	172к	48,23	+		22,56		+	>1500		>1500	
58	173к	16,29			23,65	+	+	>1500		>1500	
59	174к	41,94	+	+	19,80			>1500		1011	
60	175к	-0,06	+		20,73		+	>1500		1130	
61	176к	-83,08	+		8,50	+		>1500		538	
62	177к	-14,79	+		20,34			>1500		1066	
63	178к	-7,78			19,23			>1500		828	
64	179к	-59,72	+		10,31	+		>1500		723	
65	180к	-34,07			6,47			>1500		374	
66	181к	-31,36	+		6,48			>1500		391	
67	182к	-68,20	+		10,92	+		>1500		911	
68	183к	-57,09			10,72	+		>1500		649	
69	184к	-60,41			11,71	+		>1500		650	
70	185к	52,22	+	+	24,43		+	>1500		>1500	
71	186к	42,70	+	+	26,65		+	822		1016	
72	187к	38,95		+	22,78		+	1484	+	392	+
73	188к	42,01	+	+	25,16		+	>1500		1295	
74	189к	46,59	+	+	21,46		+	>1500	+	744	
75	190к	40,07	+	+	26,24		+	1163	+	1131	
76	191к	45,72	+		22,40		+	>1500		586	
77	192к	43,41	+	+	24,10		+	>1500		571	
78	193к	33,20	+		29,20		+	>1500	+	>1500	
79	194к	45.10		+	23.00		+	>1500		922	
80	195к	44.54	+		29.65		+	>1500		>1500	
81	196к	22.60			20.73		+	>1500	1	1436	
		,		1		1			1		1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
82	197к	48,25	+	+	16,89			>1500		743	
83	198к	6,25	+		17,81		+	>1500		830	
84	199к	-76,76	+		5,58	+		>1500		396	
85	200к	-8,48	+		17,42			>1500		783	
86	201к	-1,47			16,31			>1500		608	
87	202к	-53,41	+		7,40	+		>1500		531	
88	203к	-27,76			3,55			>1500		275	
89	204к	-25,04			3,57			>1500		287	
90	205к	-61,89	+		8,01	+		>1500		669	
91	206к	-50,78	+		7,80	+		>1500		477	
92	207к	-54,09			8,80			>1500		477	
93	208к	56,14	+	+	27,26		+	>1500		>1500	
94	209к	36,62	+	+	29,48		+	>1500	+	1366	
95	210к	32,87	+	+	25,60		+	>1500	+	528	
96	211к	45,93		+	27,99		+	>1500	+	>1500	
97	212к	40,51		+	24,29		+	>1500		1000	
98	213к	33,99	+	+	29,07		+	>1500		>1500	
99	214к	49,64			25,23		+	>1500	+	788	
100	215к	46,87	+		26,92		+	>1500		769	
101	216к	27,13	+		22,03		+	>1500		>1500	
102	217к	49,02		+	25,83		+	>1500		1240	
103	218к	48,46	+		22,48		+	>1500		>1500	
104	219к	16,52			23,56	+	+	>1500		>1500	
105	220к	42,17	+	+	19,72			>1500		999	
106	221к	0,18	+		20,64		+	>1500		1117	
107	222к	-82,84	+		8,41	+		>1500		532	
108	223к	-14,56	+		20,25			>1500		1053	
109	224к	-7,55			19,14			>1500		818	
110	225к	-59,49	+		10,22	+		>1500		715	
111	226к	-33,84			6,38			>1500		370	
112	227к	-31,12	+		6,39			>1500		386	
113	228к	-67,97	+		10,83	+		>1500		900	
114	229к	-56,86			10,63	+		>1500		642	
115	230к	-60,17			11,62	+		>1500		642	
Таблица 185 – Результаты прогнозирования ПВА, АА и ПМА *E.coli* и *S.aureus* 115 соединений (**231**к – **345**к) замещенных амидов и гидразидов N-(2-фураноил) мо-

N⁰	N⁰	Прогноз ПВА		Прогноз АА			Прогноз ПМА		Прогноз ПМА		
	соед.				-		<i>E.</i>	coli	S.aureus		
	В	коли-	качеств	s.: «+» -	коли-	коли- качеств.: «+» -		коли-	ка-	коли-	ка-
	вирт.	честв.	акти	ІВНО	честв.	акти	ІВНО	честв.	честв.:	честв.	честв.:
	скри								«+» -		«+» -
	нинге								актив-		актив-
									но		но
		ПВА,	по	по	AA,	по	по	МПК	по	МПК	по инт-
		%	ИНТ -	ИНТ -	сек	инт -	ИНТ -	E.coli	ИНТ-	<i>S</i> .	лам Ве
			лам	лам		лам	лам	мкг/	лам Ве	aureus	гидр. <i>S</i> .
			Be	Be		Be	Be	МЛ	гидр.	мкг/мл	aureus
			ЦОГ1	ЦОГ2		ЦОГ1	ЦОГ2		E.coli		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	231к	44,22	+	+	19,93		+	800		>1500	
2	232к	24,70	+	+	22,15	+	+	258		>1500	
3	233к	20,95		+	18,28	+	+	466		634	
4	234к	54,01	+	+	20,66	+	+	515		>1500	
5	235к	28,59	+	+	26,96		+	939		1201	
6	236к	22,07	+	+	21,74	+	+	365		>1500	
7	237к	47,72			17,90	+		1016		946	
8	238к	46,04	+		29,59	+	+	533		923	
9	239к	15,21			24,70		+	>1500		>1500	
10	240к	47,10	+		28,50		+	>1500		1489	
11	241к	46,54			25,15		+	>1500		>1500	
12	242к	4,60	+		16,23		+	>1500	+	>1500	
13	243к	30,25	+	+	12,39	+	+	>1500		1200	
14	244к	-11,74			13,31	+	+	>1500		1341	
15	245к	-94,76			1,08	+	+	>1500		639	
16	246к	-26,48			12,92	+		>1500		1265	
17	247к	-19,47	+		11,81	+		>1500		983	
18	248к	-71,41	+		2,89			>1500		858	
19	249к	-45,76			-0,95	+		>1500		444	
20	250к	-43,04			-0,94	+		>1500		464	
21	251к	-79,89	+		3,50	+		>1500		1081	
22	252к	-68,78	+		3,30	+		>1500		771	
23	253к	-72,09	+		4,29	+		>1500		771	
24	254к	54,31	+	+	19,93		+	91		>1500	
25	255к	34,80	+	+	22,15	+	+	29		1190	
26	256к	31,04	+	+	18,28	+	+	53		460	
27	257к	44,11	+	+	20,66		+	58		>1500	
28	258к	38,68	+	+	26,96	+	+	107		871	
29	259к	32,16	+	+	21,74	+		41		1326	
30	260к	63.82	+		17.90	+	+	115		686	
31	261ĸ	44.82	+		19.59		+	60		669	
32	262к	25.30	+		24,70		+	920		>1500	
33	263ĸ	47.19	+	+	28.50		+	1086		1080	
		• , = •	I		-,	I	l				

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
34	264к	46,64	+		25,15		+	>1500		>1500	
35	265к	14,69	+		16,23	+	+	>1500		>1500	
36	266к	40,35		+	12,39	+	+	>1500		871	
37	267к	-1,65	+		13,31	+	+	>1500		973	
38	268к	-84,67	+		1,08	+		>1500		464	
39	269к	-16,38	+		12,92	+		>1500		918	
40	270к	-9,37	+		11,81			>1500		713	
41	271к	-61,31	+		2,89	+		>1500		623	
42	272к	-35,66			-0,95	+		>1500		322	
43	273к	-32,95			-0,94	+		>1500		336	
44	274к	-69,79	+		3,50	+		>1500		784	
45	275к	-58,68	+		3,30	+		>1500		559	
46	276к	-62,00	+		4,29	+		>1500		559	
47	277к	48,06	+	+	20,67	+	+	216		>1500	
48	278к	28,55	+	+	22,89	+		70		>1500	
49	279к	24,79	+	+	19,02			126		623	
50	280к	47,86	+	+	21,40		+	139		>1500	
51	281к	32,43	+	+	27,71		+	253		1181	
52	282к	25,92	+	+	22,49	+		99		>1500	
53	283к	50,45	+	+	16,00			1189		1779	
54	284к	48,37	+		20,34		+	144		908	
55	285к	19,05	+		25,45	+	+	>1500		>1500	
56	286к	50,95	+		29,24		+	>1500		1464	
57	287к	50,39			25,89		+	>1500		>1500	
58	288к	8,45	+		16,98	+	+	>1500		>1500	
59	289к	34,10		+	13,13	+		>1500	+	1180	
60	290к	-7,90			14,05		+	>1500	+	1319	
61	291к	-90,92	+		1,83	+		>1500		628	
62	292к	-22,63	+		13,67			>1500		1244	
63	293к	-15,62	+		12,55	+		>1500		966	
64	294к	-67,56	+		3,64	+		>1500		844	
65	295к	-41,91			-0,21	+		>1500		437	
66	296к	-39,20			-0,19	+		>1500		456	
67	297к	-76,04	+		4,25	+		>1500		1063	
68	298к	-64,93	+		4,05	+		>1500		758	
69	299к	-68,25	+		5,04	+		>1500		758	
70	300к	54,38	+	+	17,76		+	89		>1500	
71	<u>301</u> к	34,86	+	+	19,98	+	+	29		1186	
72	302к	31,11	+	+	16,11	+		52		458	
73	<u>303</u> к	44,17	+	+	28,49			58		>1500	
74	304к	38,75	+	+	24,79	+	+	105		868	
75	<u>305к</u>	32,23	+	+	19,57	+	+	41		1320	
76	306к	47,88			15,73		+	114		683	
77	<u>307k</u>	44,90	+		27,42		+	60		667	
78	<u>308</u>	25,36	+		22,53	+	+	907		>1500	
79	309к	47,26	+	+	26,33		+	1070		1076	
80	310к	46,70	+		22,98		+	>1500		>1500	
81	311к	14,76	+		14,06	+	+	1261		>1500	
82	312к	40,41		+	10,22			>1500		867	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
83	313к	-1,59	+		11,14		+	>1500		969	
84	314к	-84,61	+		-1,09	+		>1500		462	
85	315к	-16,32	+		10,75			>1500		914	
86	316к	-9,31	+		9,64			>1500		710	
87	317к	-61,25	+		0,73	+		>1500		620	
88	318к	-35,60			-3,12	+		>1500		321	
89	319к	-32,89			-3,11	+		>1500		335	
90	320к	-69,73	+		1,33	+		>1500		781	
91	321к	-58,62	+		1,13	+		>1500		557	
92	322к	-61,93	+		2,12	+		>1500		557	
93	323к	48,30	+	+	20,59	+	+	212		>1500	
94	324к	28,78	+	+	22,81	+		68		>1500	
95	325к	25,03	+	+	18,93			123		616	
96	326к	48,09	+	+	21,31		+	136		>1500	
97	327к	32,67	+	+	27,62		+	249		1167	
98	328к	26,15	+	+	22,40	+	+	97		>1500	
99	329к	51,80			18,55		+	269		919	
100	330к	48,35	+		20,25		+	141		897	
101	331к	19,29	+		25,36	+	+	>1500		>1500	
102	332к	41,18	+		29,15		+	>1500		1447	
103	333к	40,62			25,81		+	>1500		>1500	
104	334к	8,68	+		16,89	+	+	>1500		>1500	
105	335к	34,33		+	13,05	+		>1500	+	1166	
106	336к	-7,67			13,97		+	>1500	+	1303	
107	337к	-90,68	+		1,74	+		>1500		621	
108	338к	-22,40	+		13,58			>1500		1229	
109	339к	-15,39	+		12,47	+		>1500		955	
110	340к	-67,33	+		3,55	+		>1500		834	
111	341к	-41,68			-0,29	+		>1500		432	
112	342к	-38,96			-0,28	+		>1500		450	
113	343к	-75,81	+		4,16	+		>1500		1051	
114	344к	-64,70	+		3,96	+		>1500		749	
115	345к	-68,01	+		4,95	+		>1500		749	



Рисунок 120 – Результат виртуального скрининга на ПВА в виде диаграммы 115 соединений (1к – 115к) замещенных амидов и гидразидов N-бензоил моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот



Рисунок 121 – Результат виртуального скрининга на АА в виде диаграммы 115 соединений (1к – 115к) замещенных амидов и гидразидов N-бензоил моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот



Рисунок 122 – Результат виртуального скрининга на ПМА *E.coli* и *S.aureus* в виде диаграммы 115 соединений (**1**к – **115**к) замещенных амидов и гидразидов Nбензоил моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот



Рисунок 123 – Результат виртуального скрининга на ПВА в виде диаграммы 115 соединений (**116к** – **230к**) замещенных амидов и гидразидов N-(4-метилбензоил) моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот



Рисунок 124 – Результат виртуального скрининга на АА в виде диаграммы 115 соединений (**116к** – **230к**) замещенных амидов и гидразидов N-(4-метилбензоил) моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот



Рисунок 125 – Результат виртуального скрининга на ПМА *E.coli* и *S.aureus* в виде диаграммы 115 соединений (**116**к – **230**к) замещенных амидов и гидразидов N-(4-метилбензоил) моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот



Рисунок 126 – Результат виртуального скрининга на ПВА в виде диаграммы 115 соединений (**231к** – **345к**) замещенных амидов и гидразидов N-(2-фураноил) моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот

478



Рисунок 127 – Результат виртуального скрининга на АА в виде диаграммы 115 соединений (**231к** – **345к**) замещенных амидов и гидразидов N-(2-фураноил) моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот



Рисунок 128 – Результат виртуального скрининга на ПМА *E.coli* и *S.aureus* в виде диаграммы 115 соединений (**231**к – **345**к) замещенных амидов и гидразидов N-(2фураноил) моно(ди)галоген(*H*) антраниловых кислот

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Монография

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, 2015. – 120 с.



В 2010 году академия прошла процедуру ресертификации на соответствие требований стандарта ГОСТ Р ИСО 9001-2008 (ИСО 9001:2008) системы менеджмента качества применительно к образовательной и научно-исследовательской деятельности в фармации.



Знак, подтверждающий регистрацию ПГФА в Европейской Организации Качества за достижения в области образовательной деятельности и развития человеческого потенциала РФ. ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Коркодинова Л.М., Андрюков К.В., Курбатов Е.Р.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОЙ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ» И МЕТОДЫ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДАХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Пермь 2015 г.

УДК 547.583.5 : 615.011.4 : 615.212.3 : 615.276 : 615.281.9 ББК 24.23

Рецензенты:

Профессор кафедры зоологии позвоночных и экологии Пермского госуда ственного научно – исследовательского университета, доктор фармацевта ческих наук Л.Г. Марданова

Доцент кафедры фармацевтической химии ФОО Пермской государствен фармацевтической академии, кандидат фармацевтических наук С.В. Ухог

Коркодинова Л.М.

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

Монография представляет собой пособие для исследования способов в гнозирования биологической активности новых соединений, предложены мето синтеза N-замещенных антраниловых кислот и виды биологической активно: проявляемые производными антраниловой кислоты.

Данное пособие может быть интересно для студентов старших курсов, с циалистов занимающихся поиском новых потенциально биологически активя соединений химических и фармацевтических вузов при проведении собственя исследований на тему взаимосвязи структуры со свойством или биологичес активностью и подбору оптимальных методик синтеза биологически активя веществ.

Библиогр.: 259 назв. ISBN 978-5-91247-085-1

СОДЕРЖАНИЕ:

3

ВВЕДЕНИЕ	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ГЛАВА 1. ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ» В	
ОСНОВЕ НАПРАВЛЕННОГО ПОИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ	
СРЕДСТВ	8
1.1. Значение и перспективы проблемы «структура – активность»	8
1.2. Исследование качественной зависимости «структура – активность»	9
1.3. Методы изучения количественных соотношений «структура -	
активность».	14
1.4. Современные представления механизма действия флоголитиков	20
1.5. Факторы, оказывающие влияние на ПВА:	28
1.5.1. Электростатические взаимодействия: электронные свойства, термо-	
динамические характеристики и химический сдвиг	28
1.5.2. Константа липофильности (logP) и ионизация (pKa и pKB)	35
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ	42
2.1. Получение антраниловой кислоты, её галогенпроизводных и N-алкил	
(алкенил) антраниловых кислот	42
2.2. Сиптез N-ацил галоген(Н) антраниловых кислот	45
2.3. Синтез сложных эфиров N-замещенных производных галоген(H)	
антраниловой кислоты	49
2.4. Получение 3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов.	52
2.5. Синтез N-замещенных галоген(Н)антраниламидов и гидразидов.	54
Приложение. Методики синтеза производных антраниловой кислоты	62
ГЛАВА З. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГАЛОГЕН(Н) ЗАМЕ-	
ЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ	67
3.1. Антраниловая кислота, её распространение в природе	67
3.2. Применение производных антраниловой кислоты	71

3.3. Противомикробная и противовирусная активности.
3.4. Противовоспалительная и анальтетическая активности
3.5. Другие виды активности
ЗАКЛЮЧЕНИЕ
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

5 ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач фармацевтической химии является поиск новых биологически активных соединений. Поскольку для производных антраниловой кислоты характерно наличие разнообразных биологических эффектов, прежде всего, противовоспалительного и противомикробного, наш выбор остановился на этом классе соединений.

Целенаправленный поиск биологически активных веществ среди галоген(H) замещенных производных антраниловой кислоты, хиназолин-4(3H)-онов и 3,1бензоксазин 4(3H)-онов является одной из задач фармацевтической химии. Из рассматриваемых нами рядов некоторые соединения напли применение в медицинской практике, например, мефенамовая кислота и её натриевая соль применяются как противовоепалительные средства, фуросемид – диуретическое и т. д.,

Установление количественной зависимости биологического действия от структуры химического соединения приобретает особую значимость на современном этапе развития фармацевтической химии, так как позволяет значительно снизить финансовые затраты на создание новых лекарственных средств. Поэтому, установление количественных соотношений между структурой и противовоспалительной активностью N-замещенных галоген(H) антраниловых кислот, их амидов и гидразидов подчеркивает актуальность.

73

78

86

93

94

ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Экспериментальные результаты исследования по стандартизации субстанции метфенак.

		-	Подлинность						Оста-			
		Растворимость		УФ-спектрометрия			Темпе	Потеря в	точные органи-	Мик-		
Серия	Описание		ИК- спектромет- рия	максимум и плечо	удельный показа- тель по- глощения	Масс - спек- трометрия	ратура плавле- ния, °С	массе при вы- сушива- нии, %	ческие раство- рители (этил- ацетат), %	логи- ческая чисто- та	Количествен- ное определе- ние, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Экспериментальные данные											
1	Белое кристал- лическое вещество, без запаха	Практически не- растворимо в воде, этаноле 95%, метаноле и эфире; малорас- творимо в хло- роформе; очень малорастворимо в ацетоне и	Соответст- вие рисун- ку спектра по положе- нию полос поглоще- ния	максимум при 280 нм и пле- чо в об- ласти 305-325 нм	608,3	показатели мо- лекулярно- массового рас- пределения со- ответствуют числовым зна- чениям.	236	0,0392	0,025	Кате- гория 2.2	99,36	
2	Белое кристал- лическое вещество, без запаха	этилацетате; легко раствори- мо в диметил- формамиде (ДМФА) и диме- тилсульфоксиде (ДМСО)	Соответст- вие рисун- ку спектра по положе- нию полос поглоще- ния	максимум при 280 нм и пле- чо в об- ласти 305-325 нм	609,7	показатели мо- лекулярно- массового рас- пределения со- ответствуют числовым зна- чениям.	237	0,0426	0,078	- // -	99,04	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3	Белое кристал- лическое вещество, без запаха		Соответст- вие рисун- ку спектра по положе- нию полос поглоще- ния	максимум при 280 нм и пле- чо в об- ласти 305-325 нм	607,1	показатели мо- лекулярно- массового рас- пределения со- ответствуют числовым зна- чениям.	236	0,0439	0,061	- // -	99,45
4	Белое кристал- лическое вещество, без запаха		Соответст- вие рисун- ку спектра по положе- нию полос поглоще- ния	максимум при 280 нм и пле- чо в об- ласти 305-325 нм	608,4	показатели мо- лекулярно- массового рас- пределения со- ответствуют числовым зна- чениям.	238	0,0498	0,094	- // -	99,73