3D-QSAR АНАЛІЗ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ АНАЛЬГЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Сулейман М.М., Ісаєв С.Г., Кленіна О.В., Огурцов В. В., Чабан Т.І., Голос І. Я.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Важливим аспектом оптимізації пошуку нових лікарських субстанцій є розробка нових оригінальних економічно вигідних методів синтезу, встановлення закономірностей зв'язку між хімічною будовою та біологічною дією, що складає теоретичний фундамент для розвитку цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних речовин.

Метою даної роботи було проведення QSAR аналізу для ряду 3-оксамоїл- та 3-сукциноїлзаміщених похідних N-фенілантранілової кислоти та їх метилових естерів, для яких попередньо було проведено *in vivo* скринінг анальгетичної активності на моделі оцтовокислих корчів у мишей. При цьому було встановлено, що аналгетичний ефект досліджуваних сполук змінюється від низького (в межах 8,3-27,8 %) до суттєво вираженого (41,7-50,0 %).

Оптимізацію структур досліджуваний речовин здійснювали напівемпіричним методом AM1, використовуючи програмний пакет HyperChem 7.5. Величини молекулярних 3*D* дескрипторів сполук були згенеровані програмою E-DRAGON. QSAR-моделі було одержано методом множинної лінійної регресії з використанням програми BuiltQSAR. Одержані двопараметричні 3*D* QSAR моделі містять величини RDF та WHIM дескрипторів та характеризуються високою статистичною якістю і прогнозуючою здатністю:

$$\textbf{Analgetic. \% = – 4.644 RDF110p – 1743.531 G1e + 312.127} \quad (1)$$

(n = 16; R = 0.890; s = 6.981; F = 24.815; $p < 0.0001$; $Q^2 = 0.727$);

$$\textbf{Analgetic. \% = – 5.160 RDF110v – 1753.182 G1e + 313.695} \quad (2)$$

(n = 16; R = 0.882; s = 7.206; F = 22.885; p = 0.0001; $Q^2 = 0.712$).

Аналіз одержаних рівнянь регресії дозволив встановити, що анальгетична активність сполук зростає при зменшенні величини WHIM спрямованого індексу 1-ої компоненти симетрії, зваженого за електронегативністю, а також виявив обмеження щодо величин сферичних об’ємів молекул, що не повинні перевищувати 11,0 Å.