

СИНТЕЗ ТА 3D-QSAR АНАЛІЗ З-ОКСАМОЇЛ(СУКЦИНОЇЛ)АМІДІВ ЗАМІЩЕНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Сулейман М. М., Гриценко І. С., Сергієнко О. М., Таран С. Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Пошук нових біологічно активних сполук та створення на їх основі високоефективних лікарських засобів набуває все більшої актуальності. Метою дослідження є синтез та проведення QSAR аналізу З-оксамоїл(сукциноїл)амідів заміщених N-фенілантранілових кислот та їх метилових естерів.

Заміщені З-оксамоїл(сукциноїл)аміди N-фенілантранілових кислот синтезовані трьома способами. Способ А заснований на реакції Ульмана, який полягає у взаємодії алкіламідів З-карбокси-2-хлороксанілових (сукцинанілових) кислот з ариламінами в середовищі ДМФА (способ А1) або без розчинника (способ А2). Способ Б полягає в ацилюванні З-аміно-N-фенілантранілових кислот етоксалихлоридом з наступним амідуванням етилових естерів алкіламінами. Заміщені З-сукциноїламіди N-фенілантранілових кислот за способом Б були отримані шляхом амідування сукциніміду N-фенілантранілової кислоти або відповідного метилового естера аліфатичними амінами (способ Б). Метилові естери заміщених З-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот отримували шляхом взаємодії заміщених З-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот з метанолом у присутності концентрованої сульфатної кислоти.

Будову синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, в деяких випадках зустрічним синтезом. Індивідуальність речовин підтверджена методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

Фармакологічний скринінг протизапальної активності проводився *in vivo* на моделі карагенінового набряку. При цьому було встановлено, що протизапальний ефект досліджуваних сполук змінюється від низького (в межах 9,4-29,7%) до суттєво вираженого (39,5-65,3%).

Величини молекулярних 3D дескрипторів сполук були згенеровані програмою E-DRAGON. QSAR – моделі були одержані методом множинної лінійної регресії з використанням програми BuiltQSAR. Отримані трьохпараметричні 3D QSAR моделі містять величини RDF та Мог дескрипторів та характеризуються високою статистичною якістю і прогнозуючою здатністю:

$$\text{Anti-inflam. \%} = -55,187 \text{ Mor26u} + 3,496 \text{ Mor02u} + 22,247 \text{ Mor11e} - 38,482$$

(n = 25, R = 0,851, s = 8,022, F = 18,417, p < 0,0001, $Q^2_{\text{LOO}} = 0,602$)

$$\text{Anti-inflam. \%} = 2,526 \text{ Mor02v} - 106,906 \text{ Mor13p} - 29,764 \text{ RDF145m} - 95,005$$

(n = 25, R = 0,842, s = 8,246, F = 17,059, p < 0,0001, $Q^2_{\text{LOO}} = 0,599$)

Аналіз одержаних рівнянь регресії дозволив встановити, що протизапальна активність сполук зростає, якщо розсіювання потоку електронів буде найбільш інтенсивним за участі групи атомів з великою електронегативністю або Ван-дер-Ваальсівським об'ємом, евклідова відстань між якими становитиме 11 або 2 Å. Для молекул досліджуваних речовин з радіусом 14,5 Å є певні обмеження щодо наявності в їх структурі об'ємних або розгалужених замісників, що містять атоми з великими атомними масами одночасно у З-ому положенні та у фенільному кільці N-фенілантранілових кислот.