

ПРОГНОЗУВАННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ І ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ ϵ -КАРБОКСИПЕНТИЛАМІДІВ *R*-БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ RDF МОЛЕКУЛЯРНИХ ДЕСКРИПТОРІВ

© О. В. Кленіна¹, В. В. Огурцов¹, І. Я. Голос¹, Г. О. Цепелевські², І. П. Банний²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено кореляційний аналіз залежності анальгетичної активності і токсичності 21 сполуки, що є похідними ϵ -карбоксіпентиламідів *R*-бензолсульфонілоксамінових кислот, від 3D молекулярних RDF дескрипторів. Аналіз одержаних рівнянь регресії вказує на суттєвий вплив стеричної тривимірної будови молекул, зокрема величин радіусів сферичних розмірів молекул та розмірів замісників, на величини активності та токсичності сполук.

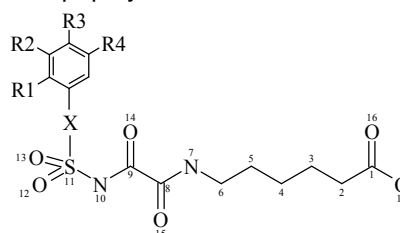
Ключові слова: оксамінові кислоти, QSAR-аналіз, молекулярні дескриптори, RDF дескриптори.

Вступ. Успіх у створенні нових лікарських засобів полягає у виявленні нових речовин з оптимальним балансом активності, безпечності та сприятливої фармакокінетики. Невідповідна фармакокінетика та висока токсичність є основними причинами відсіювання кандидатів у лікарські засоби вже на останніх стадіях їх розробки. Успіхи розвитку комбінаторної хімії та віртуального скринінгу дозволяють досягти суттєвого збільшення кількості сполук-кандидатів, збільшуючи швидкість визначення їх біологічної активності. Застосування віртуальних методів дослідження здійснюють з використанням QSAR/QSPR аналізу (quantitative structure-activity / quantitative structure-property relationship) [1], який дозволяє встановлювати кількісні закономірності зв'язку між активністю або властивостями досліджуваних сполук та параметрами їх молекулярної будови.

Мета роботи – проведення кількісного аналізу «структура-дія» для анальгетичної активності і токсичності ряду похідних ϵ -карбоксіпентиламідів *R*-бензолсульфонілоксамінових кислот із викори-

станням молекулярних 3D RDF дескрипторів та підтвердження валідності одержаних “*in silico*” моделей за різними статистичними критеріями.

Для досліджень нами було вибрано 21 сполуку, що є похідними ϵ -карбоксіпентиламідів *R*-бензолсульфонілоксамінових кислот [2, 3] із загальною формулою:



17 досліджуваних сполук виявляють помірну або високу анальгетичну активність [4], визначену на моделі оцтовокислих судом у щурів в дозі 0,02 DL₅₀. Мірою токсичності досліджуваних сполук слугували величини DL₅₀, визначені внутрішньошлунково на мишах. Структури замісників X, R₁, R₂, R₃, а також значення анальгетичної активності і токсичності досліджуваних сполук наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Структури досліджуваних сполук, їх анальгетична активність і токсичність

№ за/п	Шифр сполуки	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Анальгетична активність, %	DL ₅₀ , ммоль/кг
1	2.23	–	H	H	H	H	3,8	3,7971
2	2.24	–	H	H	CH ₃	H	9,1	3,7880
3	2.25	CH ₂	H	H	H	H	20,1	3,9283
4	2.26	–	H	H	COOCH ₃	H	32,6	5,9940
5	2.27	–	H	H	COOC ₂ H ₅	H	46,9	5,6704
6	2.28	–	H	H	NHCOOCH ₃	H	25,2	6,2587
7	2.29	–	H	H	CH ₂ NHCOCH ₃	H	21,9	7,6188
8	2.30	–	H	H	NH ₂	H	30,1	3,4977

Продовження табл. 1

№ за/п	Шифр сполуки	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Анальгетична активність,%	DL ₅₀ , ммоль/кг
9	2.31	–	H	Cl	NH ₂	Cl	62,6	3,9881
10	2.32	–	H	Br	NH ₂	Br	54	2,6205
11	2.33	–	H	H	Cl	H	44,2	3,1846
12	2.34	–	H	H	Br	H	27,2	2,9673
13	2.35	–	Br	H	H	H	21,5	2,9673
14	2.36	–	H	H	NO ₂	H	24,5	2,9688
15	2.37	–	H	NO ₂	H	H	15,9	2,7545
16	2.38	–	NO ₂	H	H	H	17,1	2,8397
17	2.39	–	H	COOH	H	H	13,2	2,9116
18	2.40	–	H	H	COOH	H	–	3,7088
19	2.41	–	H	H	OCH ₃	H	–	3,6252
20	2.42	–	H	H	CH ₂ NH ₂	H	–	8,6158
21	2.43	–	H	H	NHCONH-C ₆ H ₁₁ -цикло	H	–	9,6715

Методи дослідження. Молекулярне моделювання та оптимізація структури сполук.

Попередню оптимізацію структури досліджуваних сполук та встановлення термодинамічної можливості існування конформерів проводили з використанням програми HyperChem 7.5 [5] методом молекулярної механіки MM+ до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль·Å). Остаточну мінімізацію енергії здійснювали напівемпіричним квантово-хімічним методом PM3 з алгоритмом оптимізації за Полаком-Рібієром до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль·Å). Проведені обчислення дозволили одержати ряд параметрів просторової будови молекул досліджуваних сполук (величини топологічних і геометричних міжатомних відстаней, валентних та дегідральних кутів, площу поверхні та об'єм молекули), квантово-хімічних дескрипторів (заряди на окремих атомах, розподіл електронної густини на атомних орбіталах), енергетичних параметрів (загальну та електронну енергії, енергію між'ядерної взаємодії, енергію зв'язків, теплоту утворення, величини енергій граничних орбіталей), а також деякі молекулярні дескриптори (енергію гідратації, коефіцієнт розподілу октанол-вода logP).

Молекулярні дескриптори. Молекулярні дескриптори для конформацій досліджуваних сполук з мінімальною енергією було обчислено з використанням програмного пакета DRAGON [6]. Серед 1666 молекулярних дескрипторів, згенерованих програмою DRAGON, 3D дескриптори Радіальна функція розподілу (RDF – Radial Distribution Function) [7] є високоефективним інструментом для моделювання різних видів фармакологічної активності і проведення раціонального QSAR-аналізу [8-10].

Радіальна функція розподілу є 3D конформаційним молекулярним дескриптором, визначен-

ня якого базується на розподілі міжатомних відстаней у молекулі [10]. Формально RDF групи з *N* атомів може бути інтерпретована як ймовірність знаходження атома у сферичному об'ємі з радіусом *R*. В загальному вигляді Радіальна функція розподілу RDF(*R*, *A*) може бути обчислена як:

$$RDF(R, A) = f \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N A_i A_j e^{-B(R-R_{ij})^2} \quad (1),$$

де *R* приймає значення $10 \leq R \leq 155$ з кроком 5 і $A = \{u, m, v, e, p\}$, *u* – незважений дескриптор, *m* – зважений за масою, *v* – зважений за ван-дер-Ваальсовим об'ємом, *e* – зважений за електронегативністю, *p* – зважений за здатністю до поляризації (*m*, *v*, *e*, *p* зважуються за відповідним параметром атома Карбону). *f* у рівнянні (1) є фактором шкалювання, *R_{ij}* – евклідова відстань між атомами *i* та *j*, *A_i* та *A_j* – типові (специфічні) властивості атомів *i* та *j*, що дозволяють розрізняти атоми у молекулі практично за всіма притаманними атомам властивостями. *B* є згладжуючим параметром, який визначає ймовірний розподіл індивідуальних міжатомних відстаней і може бути інтерпретований як температурний фактор, що характеризує рух атомів.

Радіальна функція розподілу відповідає всім вимогам, яким повинні відповідати 3D дескриптори: вона не залежить від кількості атомів, тобто від розмірів молекули, в єдино можливий спосіб визначає тривимірне розташування атомів у молекулі, є інваріантною відносно переміщення або обертання молекули як цілого. Крім інформації щодо міжатомних відстаней у молекулі, RDF дескриптори передбачають також іншу цінну інформацію стосовно структури молекули, зокрема щодо довжин зв'язків, типів циклів та атомів.

Розрахунок QSAR моделей. Статистичні критерії оцінки якості моделей. Валідація моделей. QSAR-моделювання включало побудову математичних моделей кореляції величин анальгетичної активності і токсичності досліджуваних сполук з величинами розрахованих дескрипторів. У даній роботі розрахунок QSAR-моделей у вигляді математичних рівнянь:

$$\text{Анальгетична активність (\%)} = C_0 + C_1 \cdot X_1 + C_2 \cdot X_2 + \dots + C_n \cdot X_n \text{ або}$$

$$DL_{50} \text{ (ммоль/кг)} = C_0 + C_1 \cdot X_1 + C_2 \cdot X_2 + \dots + C_n \cdot X_n$$

було здійснено методом мультиваріантної лінійної регресії (multiple linear regression – MLR). Обчислення коефіцієнтів $C_0, C_1, C_2, \dots, C_n$ в рівняннях регресії, які визначають вплив певного молекулярного дескриптора на величину біологічної активності або токсичності досліджуваних сполук, проводився з використанням методу найменших квадратів МНК (partial least squares PLS) шляхом мінімізації суми квадратів різниць біологічної активності досліджуваних сполук, одержаних за рівняннями регресії та визначених експериментально. У даній роботі побудову QSAR-моделей проводили за методикою GAMLR (Genetic Algorithm of Multiple Linear Regression) [11, 12] з використанням програми BuiltQSAR [13].

Статистичний аналіз використовували для виявлення незалежних змінних, які найкраще корелюють з анальгетичною активністю або величинами DL_{50} , кількісною характеристикою такої кореляції є коефіцієнт кореляції r . При цьому виключалися дескриптори з високою парною кореляцією, для чого будували кореляційну матрицю незалежних змінних [14]. З статистичної точки зору кількість досліджуваних сполук (N) та незалежних змінних (M), що використовують у моделі, має відповідати співвідношенню $N/M \geq 5$ [15]. Тому QSAR-моделі, побудовані для DL_{50} ($N=21$), повинні містити не більше чотирьох незалежних змінних, тоді як моделі, побудовані для анальгетичної активності ($N=17$), не більше трьох незалежних змінних. Статистичну якість одержаних моделей оцінювали за величинами коефіцієнта кореляції (r), стандартного відхилення (s) та за величиною коефіцієнта Фішера (F).

Заключною стадією QSAR-моделювання була валідація одержаних моделей, тобто визначення їх прогнозувальної здатності – здатності передбачати з використанням певної моделі біологічну активність сполук, що не входили в досліджуваний ряд. Прогнозувальну здатність моделей визначали з використанням процедури крос-валідації (leave-one-out LOO) і характеризували величинами коефіцієнта крос-валідації (Q^2) та суми квадратів похибки прогнозування (S_{PRESS}) [16]. Критерієм вибору

оптимальної моделі було мінімальне значення S_{PRESS} . Вважалось, що модель має достатню прогнозувальну здатність, якщо для неї $Q^2 > 0,5$ і $r > 0,6$ [17].

Результати й обговорення. Початкове проведення оптимізації структур похідних ϵ -карбоксіпентиламідів R -бензолсульфонілоксамінових кислот з використанням програмного пакета HyperChem 7.5 дозволило одержати ряд квантово-хімічних та енергетичних дескрипторів, які були використані для попереднього вивчення залежності «структура-активність».

Розраховано одно-, дво- і трипараметричні моделі для анальгетичної активності досліджуваних сполук, які характеризуються добрими статистичними показниками (r від 0,623 до 0,952; F від 8,2 до 46,6) та високою прогнозувальною здатністю (Q^2 від 0,617 до 0,791), а також однієї двопараметричної моделі для DL_{50} , що характеризують токсичність сполук (r від 0,833 до 0,862, F від 23,62 до 43,01, Q^2 від 0,607 до 0,653). Аналіз одержаних QSAR-моделей дозволяє встановити, що найсуттєвішим на величину анальгетичної активності, а також токсичності досліджуваних сполук, є вплив параметрів геометричної будови їх молекул, зокрема величини топологічних відстаней між сусідніми атомами, тобто довжини зв'язків, а також геометричних відстаней між атомами, що входять до складу різних функціональних груп. Так, анальгетична активність зростає при збільшенні геометричної відстані між атомами O_{14} і N_7 , при збільшенні топологічних відстаней між атомами C_8 і N_7 та N_{10} і C_9 , а також при зменшенні геометричних відстаней між атомами N_7 і N_{10} та O_{14} і O_{15} . Токсичність сполук зменшується при збільшенні топологічної відстані між атомами S і O_{13} . Можна зауважити, що зміна зазначених топологічних і геометричних міжатомних відстаней сприяє взаємному віддаленню атомів Оксигену O_{14} і O_{15} карбонільних груп та атомів Нітрогену N_7 і N_{10} , а також збільшенню відстаней від кожного з цих атомів Оксигену до атомів Оксигену сульфогрупи, зокрема O_{13} .

На величини анальгетичної активності також впливає конфігурація молекул досліджуваних сполук, яка визначається величинами валентних та дегідральних кутів. Так, анальгетична активність зростає при збільшенні величин валентних кутів $\angle N_{10}-C_9-C_8$, $\angle C_8-N_7-C_6$ і $\angle C_{aryl}-S-N_{10}$ (C_{aryl} – атом Карбону бензолного кільця, з'єднаний з атомом S , крім сполуки 2-25), а також при зменшенні величини дегідрального кута $\angle S-N_{10}-C_9-C_8$, тобто кута між двома площинами, в одній з яких розташовані атоми S, N_{10} і C_9 , а в іншій – атоми N_{10}, C_9 і C_8 .

Таким чином, цілком виправданим є проведення QSAR-аналізу досліджуваних сполук з

використанням молекулярних 3D дескрипторів, зокрема RDF, які визначають просторове розташування атомів у молекулі в межах певного визначеного сферичного радіуса.

Розраховані одно- та двопараметричні моделі, які характеризують залежність анальгетичної активності і токсичності сполук від величин обчислених RDF дескрипторів, наведено в таблиці 2 і 3. Всі одержані моделі характеризуються високою адекватністю, проте прогноуюча здатність однопараметричних моделей для анальгетичної активності є недостатньою. Всі моделі містять незважені, зважені за масою, за ван-дер-Ваальсовим об'ємом, за електронегативністю та за здатністю до поляризації RDF дескриптори.

Аналіз одержаних моделей дозволяє встановити, що на зростання анальгетичної активності сполук позитивний вплив мають дескриптори, яким відповідають атомні радіусу 4, 12, 14 і 15,5 Å, і негативний вплив – дескриптори, яким відповідає атомний радіус 6 Å.

Зростанню величини DL_{50} досліджуваних сполук, що відповідає зменшенню їх токсичності, сприяє позитивний внесок дескрипторів, що відповідають атомному радіусу 1 Å, причому значення коефіцієнтів перед RDF010v дескрипто-

рами, зваженими за ван-дер-Ваальсовим об'ємом, є найбільшими. Негативний внесок у величину DL_{50} , що відповідає зростанню токсичності сполук, спричиняється дескрипторами, що відповідають атомним радіусам 3,5, 12,5 і 14,5 Å.

Інтерпретація одержаних QSAR моделей в сенсі специфічних вкладів замісників та інших особливостей стеричної будови молекул досліджуваних сполук вказує на наявність лінійної залежності між анальгетичною активністю і токсичністю сполук та 3D молекулярним розподілом електронегативностей, ван-дер-Ваальсових об'ємів, здатностей до поляризації, а також незважених дескрипторів у сферичних об'ємах з радіусами 4-6 Å і 6-12÷15,5 Å від певного геометричного центра молекули, в межах яких анальгетична активність сполук зростає, а також у сферичних об'ємах з радіусами 1-3,5 Å і 3,5-12,5 Å, в межах яких токсичність сполук зменшується. Зазначені величини радіусів сферичних об'ємів молекул сполук накладають певні вимоги до природи замісників в сенсі обмеження їх розмірів в межах заданих сферичних радіусів. На рисунку 1 наведено величини деяких міжатомних відстаней у молекулі сполуки 3.21, яка проявляє найвищу анальгетичну активність.

Таблиця 2. Одно- і двопараметричні QSAR-моделі: анальгетична активність, % = $a + b \cdot X_1 + c \cdot X_2$

Модель	<i>A</i>	<i>b</i>	X_1	<i>C</i>	X_2	<i>r</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	Q^2	S_{PRESS}
1.1	12,800	5,187	RDF120m	–	–	0,715	11,56	15,73	0,325	13,60
1.2	-36,075	6,280	RDF040p	–	–	0,708	11,69	15,06	0,321	13,63
1.3	-32,872	5,258	RDF040e	-5,505	RDF060e	0,880	8,13	24,03	0,686	9,60
1.4	-43,660	6,066	RDF040u	-5,003	RDF060e	0,878	8,20	23,50	0,709	9,24
1.5	-38,486	5,958	RDF040u	-5,744	RDF060u	0,872	8,39	22,19	0,684	9,62
1.6	-26,032	-6,070	RDF060u	4,998	RDF040e	0,859	8,78	19,66	0,611	10,68
1.7	-67,319	7,750	RDF040p	8,391	RDF140p	0,854	8,91	18,89	0,664	9,93
1.8	-76,917	7,811	RDF040u	-15,703	RDF060v	0,845	9,15	17,53	0,595	10,90
1.9	-66,769	8,738	RDF140v	7,627	RDF040p	0,842	9,23	17,09	0,628	10,45
1.10	-59,642	13,642	RDF155v	7,866	RDF040p	0,829	9,58	15,38	0,575	11,16
1.11	-62,397	9,612	RDF040v	7,862	RDF140p	0,823	9,72	14,74	0,597	10,87

Таблиця 3. Одно- та двопараметричні QSAR-моделі: DL_{50} , ммоль/кг = $a + b \cdot X_1 + c \cdot X_2$

Модель	<i>a</i>	<i>b</i>	X_1	<i>c</i>	X_2	<i>r</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	Q^2	S_{PRESS}
2.1	- 8,073	1,173	RDF010u	–	–	0,892	0,956	73,595	0,671	1,210
2.2	- 7,496	4,206	RDF010v	–	–	0,890	0,961	72,672	0,666	1,219
2.3	- 7,322	3,339	RDF010p	–	–	0,886	0,977	69,704	0,667	1,218
2.3	-10,238	5,801	RDF 010v	-1,265	RDF145v	0,919	0,858	48,569	0,761	1,060
2.5	- 9,105	-0,274	RDF035u	5,514	RDF010v	0,913	0,886	44,943	0,746	1,094
2.6	- 8,518	5,293	RDF010v	- 0,245	RDF035e	0,911	0,896	43,700	0,734	1,119
2.7	- 9,524	1,518	RDF010u	- 0,406	RDF125p	0,910	0,899	43,321	0,722	1,143

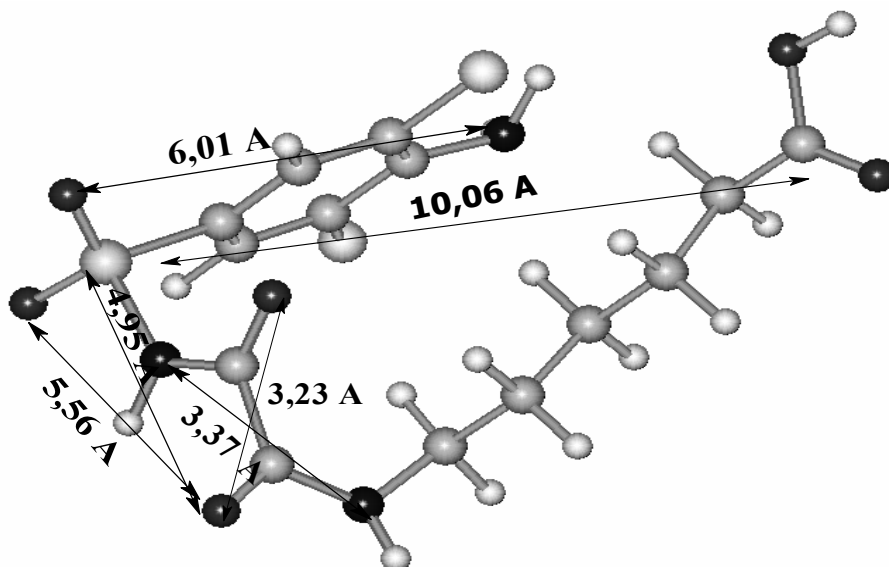


Рис. 1. Деякі міжатомні відстані в молекулі сполуки 3.21.

Висновки. 1. За допомогою програм HyperChem і DRAGON одержано квантово-хімічні, структурні та 3D RDF дескриптори для 21 сполуки, що є похідними ϵ -карбоксіпентиламідів *R*-бензолсульфонілоксамінових кислот.

2. На основі кореляційного аналізу встановлено, що серед моделей «структура – анальгетична активність» найкращими є двопараметричні моделі, а для залежностей «структура – DL_{50} » найкращими є одно- та двопараметричні

моделі, що містять RDF молекулярні дескриптори.

3. Одержані моделі вводять певні обмеження щодо величин радіусів сферичних розмірів молекул, зокрема щодо розмірів замісників.

4. Одержані QSAR-моделі можуть бути використані для віртуального скринінгу та подальшого цілеспрямованого синтезу кандидатів у лікарські засоби, які проявлятимуть високу анальгетичну активність та матимуть низьку токсичність.

Література

1. Yap C.W., Li H, Ji Z.L., Chen Y.Z.. Regression Methods for Developing QSAR and QSPR Models to Predict Compounds of Specific Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Toxicological Properties. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 7. – P. 1097–1107.
2. Банний И. П. Синтез и биологическая активность карбоксиамилиамидов гетарилоксамінових кислот / И. П. Банний, Б. А. Самура, А. А. Бойко // *Ліки України*. – 2004. – № 9 (дод.). – С. 151.
3. Пошук речовин з протизапальною та діуретичною активністю серед карбоксиметил- ϵ -карбоксиамілідів аренсульфонілоксамінових кислот / І. П. Банний, В. М. Кузнецова, Г. О. Бойко [та ін.] // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : міжнар. наук. конф. «Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки і освіти» : матеріали конф. – Запоріжжя. – Вип. XII. Т. II. – 2004. – С. 4–10.*
4. Бойко А. А. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств / А. А. Бойко, И. П. Банний, Б. А. Самура // *Лекарства – человеку: материалы Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием: материалы конф. – Харьков, 2005. – С. 15–16.*

5. HyperChem 7.5 (HyperCube, Inc.) / <http://www.hyper.com>.
6. DRAGON web version 3.0 QSAR software developed by Milano Chemometrics and QSAR Research Group, Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e del Territorio Università degli Studi di Milano – Bicocca.
7. Radial distribution function descriptors: an alternative for predicting A_{2A} adenosine receptors agonists / M. P. Gonzalez, C. Teran, M. Teijeira, A. M. Helguera // *European Journal of Medical Chemistry*. – 2006. – Vol. 41. – P. 56–62.
8. Morales A. H. A Radial-distribution-function approach for predicting rodent carcinogenicity / A. H. Morales, M. A. C. Perez, M. P. Gonzalez // *J. Mol. Model.* – 2006. – Vol. 12. – P. 769–780.
9. Radial Distribution Function descriptors for predicting affinity for vitamin D receptor / M. P. Gonzalez, Z. Gandara, Y. Fall, G. Gomez // *European Journal of Medical Chemistry*. – 2008. – Vol. 43. – P. 1360–1365.
10. Todeschini R. Handbook of Molecular Descriptors / R. Todeschini, V. Consonni – Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000. – 668 p.
11. Saxena A. K. Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis / A. K. Saxena, P. Prathipati // *SAR and*

QSAR in Environmental Research. – 2003. – Vol. 14 (5–6). – P. 433–445.

12. Hasegawa K. Partial Least-Squares Modeling and Genetic Algorithm Optimization in Quantitative Structure-Activity Relationships / K. Hasegawa, K. Funatsu // SAR QSAR Environ. Res. – 2000. – Vol. 11. – P. 189–209.

13. De Olivera D. B. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis / D. B. De Oliveira, A. C. Gaudio // Quant. Struct. Act. Relat. – 2000. – Vol. 19, № 6. – P. 599–601.

14. Yasri A. Toward an Optimal Procedure for Variable Selection and QSAR Model Building / A. Yasri,

D. Hartsough // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2001. – Vol. 41. – P. 1218–1227.

15. Peixun L. Current Mathematical Methods Used in QSAR/QSPR Studies / L. Peixun, W. Long // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1978–1998.

16. Golbraikh A. Beware of q^2 ! / A. Golbraikh, A. Tropsha // *Journal of Molecular Graphics and Modelling.* – 2002. – Vol. 20. – P. 269–276.

17. Golbraikh A. Predictive QSAR modeling based on diversity sampling of experimental datasets for the training and test set selection / A. Golbraikh, A. Tropsha // *Journal of Computer-Aided Molecular Design.* – 2002. – Vol. 16. – P. 357–369.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ϵ -КАРБОКСИПЕНТИЛАМИДОВ *R*-БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ RDF МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ

Е. В. Кленина¹, В. В. Огурцов¹, И. Я. Голос¹, А. А. Цепелевски², И. П. Банний²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведен корреляционный анализ зависимости анальгетической активности и токсичности 21 соединения, которые являются производными ϵ -карбоксопентиламидов *R*-бензолсульфонилоксаминовых кислот, от 3D молекулярных RDF дескрипторов. Анализ полученных уравнений регрессии указывает на существенное влияние стерического трехмерного строения молекул, в частности величин радиусов сферических размеров молекул и заместителей, на величины активности и токсичности соединений.

Ключевые слова: оксаминовые кислоты, QSAR-анализ, молекулярные дескрипторы, RDF дескрипторы.

R-BENZENESULFONYLOXAMINE ACIDS ϵ -CARBOXYPENTYLAMIDES DERIVATIVES ANALGETIC ACTIVITY AND TOXICITY PREDICTING USING RDF MOLECULAR DESCRIPTORS

O. V. Klenina¹, V. V. Ohurtsov¹, I. Ya. Holos¹, H. O. Tsepelevski², I. P. Bannyi²

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv

²National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: correlation analysis between analgetic activity and toxicity on the one hand and 3D molecular RDF descriptors on the other hand for 21 compounds *R*-benzenesulfonyloxamine acids ϵ -carboxypentylamides derivatives was carried out. The developed regression equations analysis showed the essential influence of steric three-dimensional molecules structure especially molecules and substituents spheric radius sizes on the compounds biological activity and toxicity quantities.

Key words: oxamine acids, QSAR-analysis, molecular descriptors, RDF descriptors.