

І.В. Драпак<sup>1</sup>, О.В. Кленіна<sup>1</sup>, В.В. Огурцов<sup>1</sup>, І.Я. Голос<sup>1</sup>, Г.О. Цепелевські<sup>2</sup>, І.П. Банний<sup>2</sup>

**ВИКОРИСТАННЯ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ ДЕСКРИПТОРІВ  
ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ І БАКТЕРІОСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ  
ε-КАРБОКСИПЕНТИЛАМІДІВ 4-N-R-СУЛЬФАМІДООКСАНИЛОВИХ КИСЛОТ**

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** сульфамідооксанилові кислоти, QSAR-аналіз, квантово-хімічні дескриптори, молекулярні дескриптори.

**Ключевые слова:** сульфамидооксаниловые кислоты, QSAR-анализ, квантово-химические дескрипторы, молекулярные дескрипторы.

**Key words:** 6-[4-(aminosulfonyl)cyclohexyl]amino(oxo)acetyl]aminohexanoic acid derivatives, QSAR-analysis, quantum chemical descriptors, molecular descriptors.

Досліджено залежність діуретичної та бактеріостатичної активності 11 сполук ε-карбоксіпентиламідів 4-N-R-сульфамідооксанилових кислот від квантово-хімічних параметрів структури їх молекул. Аналіз отриманих рівнянь регресії дозволяє зробити висновок про суттєвий вплив геометричної і просторової будови та параметрів розподілу електронної густини в молекулах досліджуваних сполук, а також енергетичних параметрів і ліпофільних властивостей сполук на їх біологічну активність.

Исследована зависимость диуретической и бактериостатической активности 11 соединений ε-карбоксіпентиламидов 4-N-R-сульфамідооксанилових кислот от квантово-химических параметров строения их молекул. Анализ полученных уравнений регрессии позволяет сделать вывод о существенном влиянии геометрической и пространственной структуры и параметров распределения электронной плотности в молекулах исследуемых соединений, а также энергетических параметров и липофильных свойств соединений на их биологическую активность.

The studying of the correlations between diuretic and bacteriostatic activities of 11 compounds ε-carboxypentylamides 6-[4-(aminosulfonyl)cyclohexyl]amino(oxo)acetyl]aminohexanoic acid derivatives and their molecules structure quantum-chemical parameters was carried out. The regression equations obtained by means of statistical analysis allow to conclude the geometry 3D structure and electronic density distribution in the molecules, energetic descriptors and lipophilic properties of the compounds influence significantly on their biological activity.

Сучасна клініка має широкий аренал сечогінних засобів. Проте їх застосування часто супроводжується побічними ефектами: метаболічним алкалозом, гіпокаліємією, гіперліпідемією тощо. Пошук нових фармакологічно активних речовин, що здійснюють регуляцію зміни об'єму та електролітного складу рідин організму, механізмів сечоутворення та функції нирок, є важливою проблемою експериментальної фармакології, вирішення якої пов'язане зі створенням нових ефективніших та менш токсичних лікарських засобів. Складнощі у лікуванні та профілактиці інфекційних захворювань, що пов'язані з багатоманітністю біологічних форм збудників, постійним виникненням полірезистентних форм, появою нових видів патогенних мікроорганізмів, визначають актуальність створення нових препаратів, що виявляють бактеріостатичну дію.

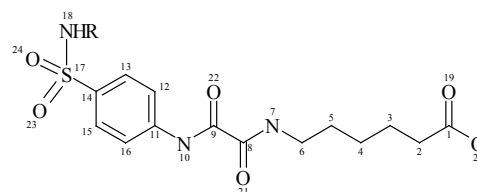
Завдання цілеспрямованого пошуку нових біологічно активних речовин може бути вирішене шляхом застосування віртуальних методів дослідження, які здійснюються з використанням QSAR/QSPR аналізу (quantitative structure-activity/quantitative structure-property relationship) [1], що дозволяє встановлювати кількісні закономірності зв'язку між активністю або властивостями досліджуваних сполук та параметрами їх молекулярної будови.

#### МЕТА РОБОТИ

Проведення QSAR-аналізу для ряду ε-карбоксіпентиламідів 4-N-R-сульфамідооксанилових кислот.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досліджень обрано 11 сполук, будова молекул яких відповідає загальній формулі [2]:

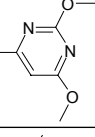
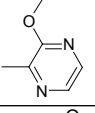
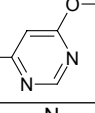


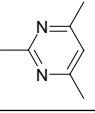


Усі досліджувані сполуки проявляють високу або помірну діуретичну активність, визначену на щурах за методом Берхіна в дозі 0,01  $DL_{50}$  та виражену у % [3], а 10 сполук – помірну бактеріостатичну активність відносно золотистого стафілококу [4]. Структури досліджуваних сполук та величини їх біологічної активності наведено в таблиці 1.

Дослідження зв'язку «структура-дія» похідних ε-карбоксіпентиламідів 4-N-R-сульфамідооксанилових кислот здійснювалось шляхом розрахунку дескрипторів їх молекулярної будови та побудови математичних моделей кількісної залежності біологічної активності сполук від обчислених дескрипторів.

Молекулярне моделювання досліджуваних сполук проводили методами молекулярної механіки та напівемпіричними квантово-хімічними методами з використанням програмного пакету HyperChem 7.5 [5]. Методом молекулярної механіки MM+ проводили попередню оптимізацію структур і досліджували термодинамічну можливість існування конформерів. Остаточну мінімізацію енергій 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 визначити електронні, електроста-

**Структура молекул і величини діуретичної і бактеріостатичної активності  $\varepsilon$ -карбокситетраамідів 4-N-R-сульфамідооксанілових кислот**

№ з/п	Шифр сполуки	Структура замісника	Молекулярна маса $M$	Діуретична активність, %	Бактеріостатична активність відносно золотистого стафілококу	
					МПК, мкг/мл	рМПК
1	3.13	H	357,3822	212,1	125,0	3.4562
2	3.14	COCH <sub>3</sub>	399,4188	152,7	125,0	3.5045
3	3.15	-CONH <sub>2</sub>	400,4069	124,8	125,0	3.5060
4	3.16	-C(=NH)NH <sub>2</sub>	399,4221	134,4	125,0	3.5045
5	3.17		495,5062	102,4	62,5	3.8992
6	3.18		465,4802	124,6	62,5	3.8720
7	3.19		465,4802	156,4	62,5	3.8720
8	3.20		440,4939	252,8	62,5	3.8481
9	3.21		469,5351	226,4	31,2	4.1775
10	3.22		463,5074	126,2	31,2	4.1719
11	3.23	-CONHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	357,3822	118,7	-	-

тичні, геометричні, стеричні, топологічні та енергетичні дескриптори молекул досліджуваних сполук.

Обчислені електронні та електростатичні молекулярні дескриптори включають величини рефрактивності ( $R$ ) та поляризованості ( $P$ ) молекул, величини зарядів на певних атомах у молекулах досліджуваних сполук. Проведено також розрахунок геометричних і стеричних молекулярних дескрипторів: величини геометричних і топологічних відстаней між атомами, валентних і дегідральних (торсійних) кутів, що визначають взаємне розташування окремих атомів і функціональних груп у площинах їх знаходження та у просторі, величин площі поверхні молекул  $S$  та їх об'єму  $V$ .

Розраховано енергетичні параметри досліджуваних сполук: загальну енергію молекули (TE), енергію зв'язків (EЗ), електронну енергію (EE), енергію ізольованих атомів (EIA), енергію між'ядерних взаємодій (EMВ), енергію гідратації (EG), теплоту уворення ( $\Delta H_{\text{ув.}}$ ), величини енергій граничних орбіталей (вищої занятої молекулярної орбіталі  $E_{\text{ВЗМО}}$  і нижчої вакантної молекулярної орбіталі  $E_{\text{НВМО}}$ ). Обчислено також деякі фізико-хімічні дескриптори: дипольний момент молекул ( $\mu$ ), коефіцієнт розподілу октанол-вода ( $\log P$ ).

На основі обчислених величин молекулярних дескрипто-

рів і величин біологічної активності досліджуваних сполук вивчали залежність «структура-активність» [6]. Для цього здійснювали розрахунок математичних багатопараметричних QSAR-моделей за допомогою програми BuiltQSAR [7]. У статистичному аспекті кількість досліджуваних сполук ( $N$ ) і незалежних змінних ( $M$ ), що використовують у моделі, має відповідати співвідношенню  $N/M \geq 5$  [8]. Тому розраховані QSAR-моделі для діуретичної ( $N=11$ ) та бактеріостатичної ( $N=10$ ) активності містять не більше 2 незалежних змінних. У цій роботі побудову QSAR-моделей проводили за методикою GA-MLR (Genetic Algorithm of Multiple Linear Regression) [9,10]. При цьому виключали дескриптори з високою парною кореляцією, для чого побудовано кореляційну матрицю незалежних змінних [11]. Якість отриманих моделей оцінювали за величинами коефіцієнта кореляції ( $r$ ), стандартного відхилення ( $s$ ) та за величиною коефіцієнта Фішера ( $F$ ). Прогнозуючу здатність моделей визначали методом крос-валідації (LOO) за величинами коефіцієнта крос-валідації ( $Q^2$ ) та суми квадратів похибки прогнозування ( $S_{\text{PRESS}}$ ) [12].

Для діуретичної активності, яку проявляють усі сполуки досліджуваного ряду, розраховано одно- та двопараметричні

Одно- та двопараметричні QSAR-моделі: діуретична активність, % =  $a + b \cdot X_1 + c \cdot X_2$ 

Модель	a	b	X <sub>1</sub>	c	X <sub>2</sub>	r	s	F	Q <sup>2</sup>	
1.1	12982,225	-9031,595	d(C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> )	-	-	0,806	31,200	16,724	0,494	37,509
1.2	-148,600	4255,501	Ch_N <sub>10</sub>	-	-	0,798	31,778	15,797	0,440	39,461
1.3	15784,925	4554,605	Ch_O <sub>23</sub>	-8345,459	d(C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> )	0,946	18,125	34,113	0,811	24,300
1.4	3624,881	3913,069	Ch_N <sub>10</sub>	4520,656	Ch_O <sub>23</sub>	0,937	19,548	28,764	0,742	28,415
1.5	-121,298	3981,866	Ch_N <sub>10</sub>	0,156	∠C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,893	25,235	15,662	0,588	35,933
1.6	11977,630	-8319,194	d(C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> )	0,143	∠C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,885	26,051	14,449	0,573	36,566
1.7	6099,682	5992,042	Ch_O <sub>23</sub>	-318,108	d(O <sub>22</sub> -N <sub>7</sub> )	0,874	27,229	12,887	0,558	37,189
1.8	12435,488	-1033,857	Ch_C <sub>14</sub>	-9076,064	d(C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> )	0,869	27,713	12,303	0,583	36,142
1.9	23996,517	-10815,910	d(C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> )	-5904,878	d(N <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> )	0,867	27,895	12,090	0,581	36,219
1.10	31,983	3279,599	Ch_N <sub>10</sub>	0,480	ΔH <sub>утв.</sub>	0,866	27,993	11,978	0,593	35,705
1.11	14473,836	-10082,343	d(C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> )	0,125	∠O <sub>21</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -O <sub>22</sub>	0,861	28,482	11,434	0,509	39,213
1.12	14581,732	-10158,611	d(C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> )	0,125	∠N <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub>	0,860	28,567	11,342	0,510	39,168

QSAR-моделі з якісними статистичними показниками ( $r$  від 0,798 до 0,946;  $F$  від 11,342 до 34,113) і досить високою прогнозуючою здатністю ( $Q^2$  від 0,440 у однопараметричній моделі до 0,811 у двопараметричній моделі). У таблиці 2 наведено отримані одно- та двопараметричні моделі для діуретичної активності.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих QSAR-моделей показує, що величина діуретичної активності сполук залежить, переважно, від геометричної будови їх молекул і розподілу в них електронної густини. Отримані однопараметричні моделі містять величину топологічної міжатомної відстані  $d(C_9-N_{10})$  та величину ефективного заряду на атомі Нітрогену  $N_{10}$  ( $Ch_{N_{10}}$ ), причому діуретична активність зростає при зменшенні відстані між атомами  $C_9$  і  $N_{10}$  та збільшенні величини заряду на атомі  $N_{10}$ . Розраховані двопараметричні QSAR-моделі, крім того, містять величини топологічної  $d(N_{10}-C_{11})$  та геометричної  $d(O_{22}-N_7)$  міжатомної відстаней. Від'ємні значення відповідних коефіцієнтів у QSAR-моделях перед величинами цих відстаней вказують на те, що діуретична активність досліджуваних сполук зростає при зменшенні відстаней між атомами  $N_{10}$  і  $C_{11}$  та  $O_{22}$  і  $N_7$ . Значення відповідних коефіцієнтів у QSAR-моделях вказують на значно більшу вагу величини топологічної відстані  $d(N_{10}-C_{11})$  у величину діуретичної активності порівняно з геометричною відстанню  $d(O_{22}-N_7)$ . Серед інших геометричних дескрипторів отримані моделі містять також величини дегідральних кутів  $\angle C_8-C_9-N_{10}-C_{11}$ ,  $\angle O_{21}-C_8-C_9-O_{22}$  та  $\angle N_7-C_8-C_9-N_{10}$ , що характеризують взаємне розташування у просторі бензольного кільця відносно до карбоксипентиламідного ланцюга, карбонільних груп  $C_8=O_{21}$  і  $C_8=O_{22}$  та атомів Нітрогену  $N_7$  і  $N_{10}$ . Діуретична активність досліджуваних сполук зростає зі збільшенням величин усіх зазначених дегідральних кутів.

Серед параметрів, що характеризують розподіл електронної густини у молекулах сполук, двопараметричні моделі містять величини ефективних зарядів на атомі  $N_{10}$ , атомі Оксигену сульфамідної групи  $O_{23}$  ( $Ch_{O_{23}}$ ) та на атомі

Карбону  $C_{14}$  бензольного кільця ( $Ch_{C_{14}}$ ). Додатні значення коефіцієнтів перед зарядом на атомі  $O_{23}$  та від'ємне значення коефіцієнта перед зарядом на атомі  $C_{14}$  вказує на те, що величина діуретичної активності сполук зростає при збільшенні величини ефективного заряду на атомі  $O_{23}$  та зменшенні величини заряду на атомі  $C_{14}$ .

Серед енергетичних дескрипторів отримані моделі містять величину теплоти утворення  $\Delta H_{утв.}$ , збільшення величини якої відповідає зростанню діуретичної активності сполук досліджуваного ряду.

На рис. 1 подано графік залежності між експериментальною та прогнозованою діуретичною активністю для однопараметричної моделі 1.1.

Для характеристики залежності бактеріостатичної активності  $\epsilon$ -карбоксипентиламідів 4-N-R-сульфамідооксанілових кислот від структури їх молекул розраховано статистично якісні одно- та двопараметричні QSAR-моделі наведено в таблиці 2. Величина бактеріостатичної активності досліджуваних сполук характеризувалась величиною мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) речовини, що здатна затримувати ріст мікроорганізмів *in vitro*. Більшість досліджуваних сполук виявляє помірну, а декілька – високу протимікробну активність відносно скринінгових тест-штамів золотистого стафілококу. Оскільки значення МПК, виражені в мкг/мл, є однаковими для декількох сполук, для характеристики бактеріостатичної активності використані величини рМПК, обчислені за формулою:

$$pMPC = -\lg(0,001MPC/M),$$

де  $M$  – молекулярна маса речовини.

Отримані однопараметричні моделі з найбільш високими статистичними показниками ( $r$  від 0,739 до 0,943;  $F$  від 9,625 до 63,874) та прогнозуючою здатністю ( $Q^2$  від 0,345 до 0,834) містять величину коефіцієнта розподілу октанол-вода  $\log P$ , величини деяких геометричних (площа поверхні  $S$  та об'єм молекули  $V$ , а також величину валентного кута  $\angle C_9-N_{10}-C_{11}$ )

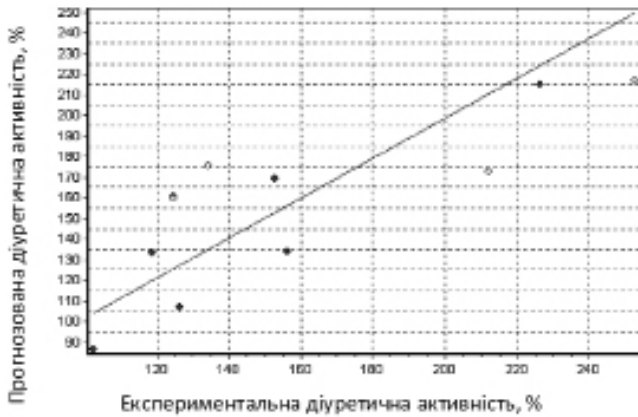


Рис. 1. Залежність між експериментальною та прогнозованою діуретичною активністю для однопараметричної моделі 1.1.

й електростатичних (молярна рефрактивність  $R$ , величина ефективного заряду на атомі Нітрогену сульфамідної групи  $N_{18}$ ) молекулярних дескрипторів. Аналіз отриманих однопараметричних моделей дозволяє встановити, що бактеріостатична активність досліджуваних сполук зростає при збільшенні величин усіх наведених молекулярних дескрипторів.

Розраховані двопараметричні QSAR-моделі для бактеріостатичної активності з хорошими статистичними показниками ( $r$  від 0,955 до 0,967;  $F$  від 36,533 до 50,066) та високою прогнозуючою здатністю ( $Q^2$  від 0,837 до 0,885), крім значень коефіцієнту розподілу октанол-вода  $\log P$ , що міститься майже в усіх моделях, величин  $S$  і  $R$  та величини валентного кута  $\angle C_9-N_{10}-C_{11}$ , містять також інші електростатичні й геометричні дескриптори, а серед енергетичних дескрипторів – величину енергії нижчої вакантної молекулярної орбіталі  $E_{\text{HВМО}}$ . Електростатичні дескриптори включають величини ефективних зарядів на атомах Оксигену  $O_{23}$  і Сульфуру  $S_{17}$  сульфамідної групи ( $\text{Ch}_{O_{23}}$ ,  $\text{Ch}_{S_{17}}$ ), а також на атомі Оксигену  $O_1$  карбоксипентиламідної групи ( $\text{Ch}_{O_1}$ ). Бактеріостатична активність досліджуваних сполук зростає при збільшенні величин зарядів на атомах  $S_{17}$  і  $O_{23}$  та при зменшенні величини заряду на атомі  $O_1$ . Геометричні дескриптори включають топологічні міжатомні відстані  $d(S_{17}-N_{18})$ ,  $d(C_{14}-S_{17})$  і  $d(S_{17}-O_{24})$ , а також геометричну відстань  $d(O_{23}-O_{24})$ , причому коефіцієнти, що визначають вагу певного дескриптора у величині бактеріостатичної активності, мають додатне значення для  $d(S_{17}-N_{18})$  та від'ємні значення для інших зазначених міжатомних відстаней.

Очевидно, всі наведені міжатомні відстані характеризують структуру сульфамідної групи і визначають відстань між цією групою та бензольним кільцем, а також відстані між атомами Сульфуру, Оксигену й Нітрогену всередині сульфамідної групи. На основі аналізу розрахованих моделей можна зробити висновок, що бактеріостатична активність досліджуваних сполук зростає при збільшенні відстані між атомами Сульфуру  $S_{17}$  та Нітрогену  $N_{18}$  сульфамідної групи та при зменшенні відстаней між атомом  $S_{17}$  і бензольним кільцем, з одного боку, та атомом Оксигену  $O_{24}$  з іншого, а також при зменшенні відстані між атомами Оксигену  $O_{23}$  і  $O_{24}$  сульфамідної групи.

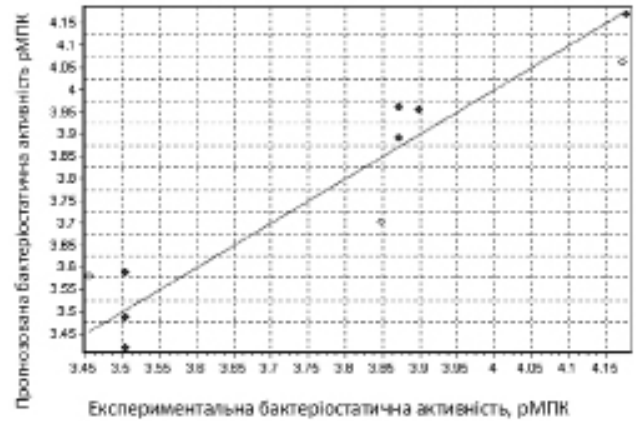


Рис. 2. Залежність між експериментальною та прогнозованою бактеріостатичною активністю для однопараметричної моделі 2.1.

Двопараметричні моделі включають також величини валентного  $\angle C_{14}-S_{17}-O_{23}$  та дегідральних  $\angle O_{21}-C_8-C_9-O_{22}$  і  $\angle N_7-C_8-C_9-N_{10}$  кутів, причому величина коефіцієнта у моделях для 1-го кута має додатне значення, а для 2 інших кутів коефіцієнти є від'ємними. Отже, бактеріостатична активність зростає при збільшенні величини валентного кута  $\angle C_{14}-S_{17}-O_{23}$ , що характеризує просторове розміщення сульфамідної групи відносно бензольного кільця, та при зменшенні величин дегідральних кутів  $\angle O_{21}-C_8-C_9-O_{22}$  і  $\angle N_7-C_8-C_9-N_{10}$ , тобто кутів між площинами, у яких розташовані карбонільні групи  $C_8=O_{21}$  і  $C_9=O_{22}$  та атоми Нітрогену  $N_7$  і  $N_{10}$  відповідно.

Бактеріостатична активність досліджуваних сполук зростає також при зменшенні величини  $E_{\text{HВМО}}$ , тобто при збільшенні величин від'ємних значень енергії нижчої вакантної молекулярної орбіталі, що відповідає посиленню електроноакцепторних властивостей сполук.

На рис. 2 наведено графік залежності між експериментальною та прогнозованою бактеріостатичною активністю для однопараметричної моделі 2.1.

## ВИСНОВКИ

1. У результаті досліджень отримано статистично вірогідні QSAR-моделі залежностей між діуретичною та бактеріостатичною активністю 11  $\epsilon$ -карбоксипентиламідів 4- $N$ - $R$ -сульфамідооксанілових кислот і квантово-хімічними і молекулярними дескрипторами.

2. Встановлено, що біологічна активність досліджуваних сполук найбільшою мірою визначається геометричною та просторовою будовою їх молекул, а також параметрами розподілу електронної густини. Діуретична активність визначається топологією та просторовим розташуванням бензольного кільця відносно карбоксипентиламідної групи, а також взаємним геометричним і просторовим розміщенням у ній карбонільних груп та атомів Нітрогену. Крім того, діуретична активність залежить від величин ефективних зарядів на атомах  $N_{10}$ ,  $O_{23}$  і  $C_{14}$ . На величину бактеріостатичної активності також впливає відносне взаємне просторове розташування карбонільних груп і атомів Нітрогену карбоксипентиламідної групи. Крім того, вона залежить від геометрії і зарядів на атомах сульфамідної групи.

Одно- та двопараметричні QSAR-моделі: бактеріостатична активність,  $pMPK = a + b \cdot X_1 + c \cdot X_2$ 

Модель	a	b	$X_1$	c	$X_2$	r	s	F	Q <sup>2</sup>	S <sub>PRESS</sub>
2.1	3,617	0,254	logP	–	–	0,943	0,097	63,874	0,834	0,119
2.2	0,427	0,003	V	–	–	0,916	0,117	41,526	0,677	0,165
2.3	1,717	0,020	R	–	–	0,890	0,133	30,559	0,671	0,167
2.4	-0,085	0,006	S	–	–	0,839	0,158	19,049	0,532	0,199
2.5	5,570	4,182	Ch_N <sub>18</sub>	–	–	0,795	0,177	13,720	0,450	0,216
2.6	-27,100	0,248	∠C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	–	–	0,739	0,196	9,625	0,345	0,236
2.7	2,198	0,002	S	0,191	logP	0,967	0,080	50,066	0,837	0,126
2.8	3,584	-0,001	∠O <sub>21</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -O <sub>22</sub>	0,320	logP	0,967	0,080	49,948	0,879	0,108
2.9	3,586	-0,001	∠N <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub>	0,321	logP	0,966	0,080	49,116	0,879	0,108
2.10	3,133	-0,446	E <sub>HBMO</sub>	0,227	logP	0,964	0,083	45,636	0,885	0,106
2.11	12,927	14,937	Ch_O <sub>23</sub>	0,003	logP	0,963	0,084	45,053	0,872	0,111
2.12	-6,285	0,090	∠C <sub>14</sub> -S <sub>17</sub> -O <sub>23</sub>	0,246	logP	0,961	0,086	42,511	0,856	0,118
2.13	15,243	-6,565	d(C <sub>14</sub> -S <sub>17</sub> )	0,241	logP	0,959	0,088	40,208	0,853	0,120
2.14	3,604	0,001	∠N <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -O <sub>22</sub>	0,313	logP	0,959	0,088	39,904	0,841	0,124
2.15	-5,826	0,076	∠C <sub>9</sub> -N <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,215	logP	0,959	0,089	39,610	0,844	0,123
2.16	-1,396	2,201	Ch_S <sub>17</sub>	0,251	logP	0,958	0,089	39,261	0,862	0,116
2.17	12,890	-3,700	d(O <sub>23</sub> -O <sub>24</sub> )	0,237	logP	0,958	0,089	39,026	0,849	0,121
2.18	-6,819	5,906	d(S <sub>17</sub> -N <sub>18</sub> )	0,217	logP	0,958	0,090	38,729	0,849	0,121
2.19	16,655	-8,995	d(S <sub>17</sub> -O <sub>24</sub> )	0,238	logP	0,958	0,090	38,639	0,850	0,121
2.20	40,230	-103,433	Ch_C <sub>1</sub>	0,025	R	0,955	0,092	36,533	0,846	0,122

3. Серед енергетичних характеристик молекул досліджуваних сполук, що впливають на величину бактеріостатичної активності, слід назвати величину енергії нижчої вакантної молекулярної орбіталі. Бактеріостатична активність сполук досліджуваного ряду залежить також від величини коефіцієнта розподілу октанол-вода logP, що характеризує гідрофільно-ліпофільні властивості сполук.

5. Отримані QSAR-моделі можуть бути використані для віртуального скринінгу та подальшого цілеспрямованого синтезу кандидатів у лікарські засоби, що проявлятимуть діуретичну та бактеріостатичну активність.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Yap C.W. Regression Methods for Developing QSAR and QSPR Models to Predict Compounds of Specific Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Toxicological Properties / Yap C.W., Li H., Ji Z.L., Chen Y.Z. // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 7. – P. 1097–1107.
2. Банний І.П. Синтез і біологічна активність карбоксиаміламидов гетерилоксаминових кислот / Банний І.П., Самура Б.А., Бойко А.А. // Ліки України. – 2004. – № 9 (дод.). – С. 151.
3. Банний І.П. Синтез, свойства и диуретическая активность ε-карбоксиамиламидов R-бензолсульфогидразидов щавелевой кислоты / Банний І.П., Самура Б.А., Бойко А.А. // Ліки України. – 2004. – №9 (дод.). – С. 86–90.
4. Бойко А.А. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств / Бойко А.А., Банний І.П., Самура Б.А. // Лекарства – человеку: Мат. Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Харьков, 2005. – С. 15–16.
5. HyperChem 7.5 (HyperCube, Inc.) / <http://www.hyper.com>.
6. Peixun Liu. Current Mathematical Methods Used in QSAR/QSPR Studies / Peixun Liu, Wei Long. // Int. J. Mol. Sci. – 2009. – Vol. 10. – P. 1978–1998.
7. De Olivera D.B. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis / De Oliveira, D.B., Gaudio A.C. BuiltQSAR // Quant. Struct.-Act. Relat. – 2000. – Vol. 19, №6. – P. 599–601.
8. Yasri A. Toward an Optimal Procedure for Variable Selection and QSAR Model Building / Yasri A., Hartsough D. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2001. – Vol. 41. – P. 1218–1227.
9. Saxena A.K. Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis / Saxena A.K., Prathipati P. // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2003. – Vol. 14 (5–6). – P. 433–445.
10. Hasegawa K. Partial Least-Squares Modeling and Genetic Algorithm Optimization in Quantitative Structure-Activity Relationships / Hasegawa K., Funatsu K. // SAR QSAR Environ. Res. – 2000. – Vol. 11. – P. 189–209.
11. Tropsha A. Identification of the Descriptor Pharmacophores Using Variable Selection QSAR: Applications to Database Mining // Tropsha A. Zheng W. // Curr. Pharm. Des. – 2001. – Vol. 7. – P. 599–612.
12. Golbraikh A. Beware of q<sup>2</sup>! / Golbraikh A., Tropsha A. // Journal of Molecular Graphics and Modelling. – 2002. – Vol. 20. – P. 269–276.

#### Відомості про авторів:

Драпак І.В., к. фарм. н., доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізіологічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Кленіна О.В., к. фарм. н., доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізіологічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Огурцов В.В., к. фарм. н., доцент, зав. каф. загальної, біонеорганічної, фізіологічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Голос І.Я., к. хім. н., доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізіологічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Цепелевські Г.О., асистент каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації фахівців фармації НФаУ.

Банний І.П., д. фарм. н., проф. каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації фахівців фармації НФаУ.

#### Адреса для листування:

Драпак Ірина Володимирівна 79010, вул. Пекарська, 69, м. Львів, ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Тел.: (032) 275 49 87. E-mail: chemdep@meduniv.lviv.ua