

УДК 004.94:004.021:615.212:547.583.5
DOI 10.17513/snt.40107

МНОГОУРОВНЕВОЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ДИЗАЙНЕ АЛГОРИТМОВ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ЗАВИСИМОСТЕЙ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ» ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Андрюков К.В.

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», Пермь,
e-mail: k_andrukov@mail.ru*

Цель работы заключается в изучении способа многоуровневого математического моделирования аналгетической активности в дизайне алгоритмов количественных зависимостей «структура-активность» соединений ряда производных антралиловой кислоты. При расчете суммарных структурных дескрипторов использована программа Gaussian 03 с полуэмпирическим методом PM3 (Parametric Method 3). Многоуровневое моделирование биологической активности и регрессионный анализ выполнены программой Statistica 6. Проведена проверка совместимости в модели прогнозируемых данных с экспериментальными. Осуществлен выбор оптимальной модели прогнозирования, оценкой с помощью статистических критериев: коэффициент множественной регрессии, критерий Фишера и среднеквадратичная ошибка. Выполнена регрессионная оценка совместимости теоретических значений аналгетической активности с экспериментальными. Получена положительная оценка с высоким значением коэффициента множественной регрессии. Далее построены 30 биологически активных соединений, производных антралиловой кислоты, с аналгетической активностью программой AK_QSAR (аналгетическая активность). Рассчитаны суммарные структурные дескрипторы сконструированных 30 соединений. Поиск значимых дескрипторов проводили корреляционным анализом. Затем, в зависимости от объема выборки и числа анализируемых производных, проведено объединение в модели и множественный линейный регрессионный анализ. Для оценки полученного результата дизайна алгоритма биологической активности использованы экспериментальные данные девяти соединений независимой выборки. В результате проведенного исследования по дизайну модели «структура – аналгетическая активность» получено 5 уравнений множественной регрессии. В результате тестирования на независимой выборке отобрано двухпараметровое уравнение 18, состоящее из суммарных значений: напряженности по атому кислорода и потенциала по атомам водорода, с минимальной ошибкой прогнозирования.

Ключевые слова: моделирование, алгоритм, дизайн, регрессия, квантово-химический, проверка

MULTILEVEL MATHEMATICAL MODELING OF ANALGESIC ACTIVITY IN THE DESIGN OF ALGORITHMS FOR QUANTITATIVE STRUCTURE – ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

Andryukov K.V.

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: k_andrukov@mail.ru

The purpose of the work is to study the method of multilevel mathematical modeling of analgesic activity in the design of algorithms for quantitative structure-activity relationships of compounds of a number of anthranilic acid derivatives. The Gaussian 03 program with the semi-empirical PM3 method (Parametric Method 3) was used to calculate the total structural descriptors. Multilevel modeling of biological activity and regression analysis were performed by the Statistica 6 program. The compatibility of the predicted data with experimental data in the model has been verified. The optimal forecasting model was selected, evaluated using statistical criteria: the multiple regression coefficient, the Fisher criterion and the mean square error. A regression assessment of the compatibility of theoretical values of analgesic activity with experimental ones has been carried out. A positive assessment was obtained with a high value of the multiple regression coefficient. Next, 30 biologically active compounds, derivatives of anthranilic acid, with analgesic activity by the AK_QSAR program (analgesic activity) were constructed. The total structural descriptors of the constructed 30 compounds are calculated. The search for significant descriptors was carried out by correlation analysis. Then, depending on the sample size and the number of analyzed derivatives, model integration and multiple linear regression analysis were performed. To evaluate the obtained result of the design of the biological activity algorithm, experimental data from nine compounds of an independent sample were used. As a result of the conducted research on the design of the “structure-analgesic activity” model, 5 multiple regression equations were obtained. As a result of testing on an independent sample, a two-parameter equation 18 was selected consisting of the total values: the oxygen atom strength and the hydrogen atom potential, with a minimum prediction error.

Keywords: modeling, algorithm, design, regression, quantum-chemical, validation

Дизайн и молекулярное конструирование биологически активных молекул связаны с использованием различных подходов и методов. К одному из таких под-

ходов молекулярного конструирования можно отнести исследование влияния изменения компонентов структуры на биологическую активность, зашифрованное

при моделировании в структурных параметрах (дескрипторах) регрессионным анализом. Благодаря изучению зависимостей «структура-активность» можно проводить разработку активностных биологических моделей, основанных на дескрипторах различного уровня: квантово-химических, физико-химических и др. При моделировании биологической активности (БА), основываясь только на прогнозируемых значениях биологической активности, при экспериментальном подтверждении точность разработанных моделей зависимостей будет невысокой. Для целей успешного молекулярного дизайна и последующего виртуального скрининга, представляло интерес проведение многоуровневого исследования, основанного на сочетании значений биологической активности, экспериментальных и прогнозируемых.

Моделирование БА автором проводилось на примере производных антралиловой кислоты с широким спектром биологического действия: противовоспалительного [1–3], анальгетического [4] и противомикробного [5, 6].

Цель работы заключается в изучении способа многоуровневого математического моделирования анальгетической активности в дизайне алгоритмов количественных зависимостей «структура-активность» соединений ряда производных антралиловой кислоты.

Материалы и методы исследования

При расчете суммарных структурных дескрипторов использована программа Gaussian 03 с полуэмпирическим методом PM3 (Parametric Method 3). В качестве структурных дескрипторов, при исследовании методом корреляционного анализа по анальгетической активности, использованы суммарные квантово-химические дескрипторы по атомам углерода (ΣC), кислорода (ΣO) и водорода (ΣH). Много-

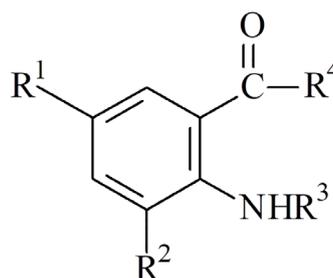
уровневое моделирование биологических активностей выполняли на основе регрессионных уравнений программой Statistica 6.

Результаты исследования и их обсуждение

Для моделирования анальгетической активности (АА) предложен способ многоуровневого математического моделирования в разработке способа дизайна алгоритмов имитационных моделей биологической активности.

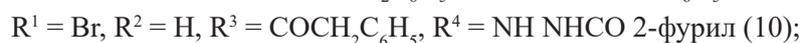
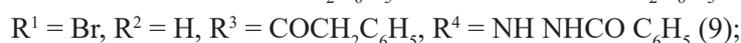
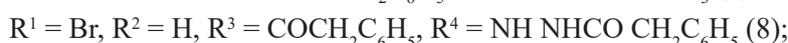
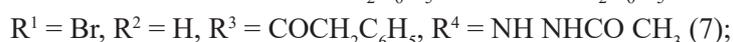
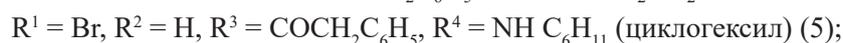
Перед проведением исследований в области дизайна модели «структура – анальгетическая активность» рассчитаны прогнозируемые значения АА с помощью ранее полученной программы АК_QSAR (АА) [7], которая основана на экспериментальных данных АА.

Объектом исследования являются производные антралиловой кислоты, под общим химическим названием ряда амиды и гидразиды N-замещенных антралиловых кислот. Общая химическая структура объекта исследования приведена на рисунке.



Общая химическая структура соединений ряда амиды и гидразиды N-замещенных антралиловых кислот с заместителями: R^1, R^2, R^3, R^4

С использованием программы АК_QSAR (АА) проведено молекулярное конструирование 30 соединений (1–30), общей химической структуры (рисунок):



- $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NHNH}_2$ (11);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH}_2$ (12);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH CH}_3$ (13);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (14);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH C}_6\text{H}_{11}$ (циклогексил) (15);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (16);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH NHCO CH}_3$ (17);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH NHCO CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (18);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH NHCO C}_6\text{H}_5$ (19);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH NHCO 2-фурил}$ (20);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NHNH}_2$ (21);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH}_2$ (22);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH CH}_3$ (23);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (24);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH C}_6\text{H}_{11}$ (циклогексил) (25);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (26);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH NHCO CH}_3$ (27);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH NHCO CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (28);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH NHCO C}_6\text{H}_5$ (29);
 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^4 = \text{NH NHCO 2-фурил}$ (30).

Способ многоуровневого математического моделирования состоит из четырех стадий:

1 стадия. Проверка совместимости экспериментальных значений БА с прогнозируемыми, полученными молекулярным конструированием программой АК_QSAR.

2 стадия. Отбор значимых дескрипторов корреляционным анализом с БА и объема выборки.

3 стадия. Формирование моделей и множественный линейный регрессионный анализ.

4 стадия. Отбор модели прогноза БА, по точности прогнозирования анализируемого ряда производных.

При проведении исследования на 1 стадии использованы результаты молекулярно-

го конструирования 10 производных антралиновой кислоты с аналгетической активностью (АА) (соединения 1–10) (табл. 1).

Первая стадия содержит экспериментальные и расчетные данные БА, в которой проводится регрессионная оценка пригодности прогнозируемых значений аналгетической активности для исследований «структура-активность». Для проведения тестирования использована выборка из девяти (31–39) ранее опубликованных результатов экспериментальных данных аналгетической активности в ряду амидов и гидразидов N-замещенных антралиновых кислот по АА [8], общей химической структуры (рисунок):

- $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CO CONHCH}_2\text{CH} = \text{CH}_2, R^4 = \text{NH CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (31);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{CO CH}_3, R^4 = \text{NH CH}_3$ (32);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{CO CH}_3, R^4 = \text{NH CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (33);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{CO CH}_3, R^4 = \text{NH CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (34);
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CO адамантил}, R^4 = \text{NH CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ (35);
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CO CONHCH}_2\text{CH} = \text{CH}_2, R^4 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (36);
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CO COOC}_2\text{H}_5, R^4 = \text{NH CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ (37);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{CO CH}_3, R^4 = \text{NHNH}_2$ (38);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{CO CH}_3, R^4 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (39).

В результате проведенного регрессионного тестирования зависимости «структура – анальгетическая активность» от квантово-химических дескрипторов всего было составлено свыше 15 уравнений множественной регрессии, из которых было отобрано одно наиболее значимое:

$$AA_{\text{расч.}} = 15,809 + 0,087 \times \sum H(\text{пот}) - 0,405 \times \sum O(\text{пот}) - 1,765 \times \sum C(E) + 16,376 \times \sum C(|q|) - 0,368 \times \sum H(E)$$

(R = 0,864; F = 7,72; S = 2,986; p < 0,0014; N = 19) (табл. 1).

Таблица 1

Прогнозируемые ($AA_{\text{расч.}}$) и экспериментальные ($AA_{\text{эксп.}}$) значения AA, квантово-химические дескрипторы напряженности, потенциала и заряда в модуле соединений 1–10, 31–39

№	$AA_{\text{расч.}}$	$AA_{\text{эксп.}}$	$\sum C(E)$	$\sum O(E)$	$\sum H(E)$	$\sum C(\text{Пот})$	$\sum O(\text{Пот})$	$\sum H(\text{Пот})$	$\sum C(q)$	$\sum O(q)$	$\sum H(q)$
1	23,61	–	11,263	2,069	15,863	257,748	36,084	143,655	1,941	0,910	1,503
2	18,83	–	10,840	1,763	15,351	242,557	28,730	132,963	1,891	0,701	1,478
3	21,05	–	10,971	1,918	17,918	251,736	33,267	152,249	2,015	0,716	1,559
4	17,18	–	11,618	2,530	18,753	266,812	46,331	165,323	2,036	0,713	1,567
5	25,86	–	12,724	1,940	19,727	296,352	33,825	174,320	2,189	0,754	1,726
6	29,56	–	14,600	1,951	20,497	334,851	34,117	233,769	2,403	0,707	1,926
7	15,54	–	11,325	2,532	18,156	264,179	45,821	163,442	1,990	0,888	1,548
8	24,05	–	14,954	2,566	20,735	347,293	46,671	244,962	2,378	0,879	1,915
9	15,14	–	12,083	2,549	19,906	281,112	46,209	174,577	2,098	0,885	1,656
10	12,21	–	11,050	2,917	18,066	255,025	54,118	151,628	2,024	0,910	1,561
31	–	27,00	12,007	2,445	21,258	293,458	42,039	234,756	2,144	0,978	1,767
32	–	21,40	5,721	1,809	11,497	131,015	30,635	86,670	1,436	0,711	0,967
33	–	19,00	6,369	2,420	12,332	146,091	43,699	99,744	1,457	0,708	0,975
34	–	27,40	9,351	1,842	14,076	214,129	31,485	168,190	1,824	0,702	1,334
35	–	27,00	14,300	1,957	30,925	325,015	34,525	270,012	2,267	0,675	1,968
36	–	28,00	10,309	2,445	22,419	255,301	41,913	229,518	2,186	0,919	1,816
37	–	24,00	7,290	1,993	15,289	180,658	36,826	114,926	1,827	0,797	1,329
38	–	16,40	6,014	1,960	9,442	137,027	33,452	78,075	1,362	0,905	0,911
39	–	20,00	8,465	1,845	15,905	207,188	31,400	171,752	1,762	0,678	1,292

Полученные результаты регрессионного тестирования модели БА «структура-активность» на независимой выборке экспериментальных результатов AA из 9 соединений, показывают совместимость экспериментальных результатов с прогнозируемыми, при уровне значимости (p) равном 0,0014 (p < 0,05), и имеют высокое значение коэффициента множественной регрессии (R = 0,864).

2 стадия. Отбор значимых дескрипторов корреляционным анализом с БА и объема выборки.

При проведении корреляционного анализа по анальгетической активности использованы суммарные квантово-химические дескрипторы по атомам углерода ($\sum C$), кислорода ($\sum O$) и водорода ($\sum H$) (табл. 2).

По результатам корреляционного анализа, приведенного во второй стадии, проведен отбор квантово-химических дескрипторов пяти уровней выборок: 10 соединений, 15 соединений, 20 соединений, 25 соединений и 30 соединений. Отбор дескрипторов осуществлен по критериям: коэффициент корреляции (R > 0,500) и критерий Фишера (F > 6).

Таблица 2

Прогнозируемые ($AA_{\text{расч.}}$) значения AA и квантово-химические дескрипторы напряженности, потенциала и заряда в модуле соединений 11–30

№	$AA_{\text{расч.}}$, с	$\Sigma C(E)$	$\Sigma O(E)$	$\Sigma H(E)$	$\Sigma C(\text{Пот})$	$\Sigma O(\text{Пот})$	$\Sigma H(\text{Пот})$	$\Sigma C(q)$	$\Sigma O(q)$	$\Sigma H(q)$
11	20,69	10,994	2,056	15,073	250,339	35,777	138,523	1,858	0,912	1,372
12	15,91	10,571	1,750	14,561	235,148	28,422	127,831	1,807	0,703	1,347
13	18,13	10,702	1,905	17,128	244,327	32,960	147,117	1,931	0,719	1,428
14	14,26	11,349	2,517	17,963	259,403	46,024	160,191	1,953	0,715	1,436
15	22,95	12,455	1,928	18,937	288,943	33,518	169,188	2,106	0,756	1,595
16	26,64	14,331	1,939	19,707	327,442	33,810	228,637	2,320	0,709	1,795
17	12,62	11,056	2,520	17,366	256,770	45,513	158,310	1,906	0,890	1,417
18	21,13	14,685	2,553	19,945	339,884	46,363	239,830	2,295	0,881	1,784
19	12,22	11,814	2,536	19,116	273,703	45,902	169,445	2,014	0,888	1,525
20	9,30	10,781	2,904	17,276	247,617	53,811	146,496	1,941	0,912	1,430
21	20,69	10,994	2,056	15,073	250,339	35,777	138,523	1,858	0,912	1,372
22	15,91	10,571	1,750	14,561	235,148	28,422	127,831	1,807	0,703	1,347
23	18,13	10,702	1,905	17,128	244,327	32,960	147,117	1,931	0,719	1,428
24	14,26	11,349	2,517	17,963	259,403	46,024	160,191	1,953	0,715	1,436
25	22,95	12,455	1,928	18,937	288,943	33,518	169,188	2,106	0,756	1,595
26	26,64	14,331	1,939	19,707	327,442	33,810	228,637	2,320	0,709	1,795
27	12,62	11,056	2,520	17,366	256,770	45,513	158,310	1,906	0,890	1,417
28	21,13	14,685	2,553	19,945	339,884	46,363	239,830	2,295	0,881	1,784
29	12,22	11,814	2,536	19,116	273,703	45,902	169,445	2,014	0,888	1,525
30	20,00	8,465	1,845	15,905	207,188	31,400	171,752	1,762	0,678	1,292

3 стадия. Формирование моделей по объему выборки на основе корреляционного анализа и множественный линейный регрессионный анализ.

С использованием результатов корреляционного анализа, выделено пять суммарных моделей (№ 1–5), основанные на объеме выборки по критериям: значения коэффициента корреляции ($R > 0,500$) и критерия Фишера ($F > 6$):

1 модель ($N = 10$ соединений): $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$.

2 модель ($N = 15$ соединений): $\Sigma C(E)$, $\Sigma C(\text{пот})$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma H(|q|)$.

3 модель ($N = 20$ соединений): $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma C(\text{пот})$, $\Sigma O(\text{пот})$, $\Sigma H(\text{пот})$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma H(|q|)$.

4 модель ($N = 25$ соединений): $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma C(\text{пот})$, $\Sigma O(\text{пот})$, $\Sigma H(\text{пот})$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma H(|q|)$.

5 модель ($N = 30$ соединений): $\Sigma C(E)$, $\Sigma O(E)$, $\Sigma C(\text{пот})$, $\Sigma O(\text{пот})$, $\Sigma H(\text{пот})$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma H(|q|)$.

Дополнительно проведен анализ двух моделей № 6 и № 7, при значении коэффициента корреляции ($R > 0,500$), а критерия Фишера меньше 6:

6 модель ($N = 10$ соединений): $\Sigma C(\text{пот})$, $\Sigma O(\text{пот})$, $\Sigma H(\text{пот})$, $\Sigma C(|q|)$, $\Sigma H(|q|)$.

7 модель ($N = 15$ соединений): $\Sigma O(E)$, $\Sigma H(\text{пот})$.

С использованием выделенных семи суммарных моделей, методом множественного линейного регрессионного анализа, пошаговым исключением дескрипторов по одному, получено 18 уравнений множественной регрессии.

По результатам регрессионного анализа проведен отбор значимых моделей с коэффи-

циентом корреляции (R): 0,700 и более и значением критерия Фишера (F): 10 и более.

В результате осуществлен отбор 5 уравнений регрессии, которые отвечают заданным критериям (табл. 3).

4 стадия. Отбор модели прогноза БА, по точности прогнозирования анализируемого ряда производных.

Таблица 3

Результаты проверки уравнений регрессии связи АА со структурой в ряду амидов и гидразидов N-замещенных антралиловых кислот на независимой выборке из 9 соединений (31–39)

№	Уравнение регрессии	Оценка прогноза АА	
		R _{прогн.}	S _{прогн.}
1	$AA_{\text{расч.}} = 11,872 + 2,449 \times \sum C (E) - 9,372 \times \sum O (E)$ (R = 0,942; F = 27,85; S = 2,07; N = 10)	0,693	10,43
14	$AA_{\text{расч.}} = -20,611 + 0,298 \times \sum C (\text{пот}) - 0,549 \times \sum O (\text{пот}) - 0,045 \times \sum H (\text{пот}) + 122,199 \times \sum C (q) - 163,366 \times \sum H (q)$ (R = 0,981; F = 20,038; S = 1,606; N = 10)	0,511	16,89
16	$AA_{\text{расч.}} = 1,879 + 0,167 \times \sum C (\text{пот}) - 0,436 \times \sum O (\text{пот}) - 0,061 \times \sum H (\text{пот})$ (R = 0,941; F = 15,575; S = 2,258; N = 10)	0,728	12,96
17	$AA_{\text{расч.}} = 9,317 + 0,105 \times \sum C (\text{пот}) - 0,447 \times \sum O (\text{пот})$ (R = 0,939; F = 25,868; S = 2,139; N = 10)	0,740	9,63
18	$AA_{\text{расч.}} = 22,335 - 9,424 \times \sum O (E) + 0,109 \times \sum H (\text{пот})$ (R = 0,881; F = 20,893; S = 2,479; N = 15)	0,749	5,64

Выполнена оценка полученных регрессионных уравнений № 1, 14, 16, 17 и 18 прогнозированием анальгетической активности на независимой выборке из 9 производных антралиловой кислоты, с экспериментальными результатами АА (АА_{эсп.}, с). Дескрипторы, используемые при расчетах АА соединений 31–39, приведены в табл. 1.

Выполнена оценка теоретического расчета АА с использованием величины коэффициента корреляции прогнозируемых значений АА с экспериментальными (R_{прогн.}), и значений средней квадратичной ошибки прогноза (S_{прогн.}) (табл. 3).

Заключение

В результате проведенного исследования по дизайну модели «структура – анальгетическая активность» получено 5 уравнений множественной регрессии.

Проведена оценка найденных уравнений прогнозированием АА на независимой выборке из девяти соединений, в результате выбрано уравнение № 18. Уравнение 18 (двухпараметровое) имеет минимальную S_{прогн.} равную 5,64, прогноза АА, среди найденных уравнений. По коэффициенту корреляции, наиболее статистически значимым по результатам прогнозирования, является уравнение 18 с максимальным R_{прогн.} равным 0,749, в сравнении с остальными полученными уравнениями.

Полученные результаты многоуровневого математического моделирования показывают его практическую пригодность и це-

ленаправленность при проведении дизайна уравнений «структура-активность» с использованием теоретических значений БА в ряду производных антралиловой кислоты.

Список литературы

1. Morsy M.A., Patel S.S., Parmar P., Savjan J.K., Kandeel M., Nair A.B., El-Daly M. Functional Role of Novel Anthranilic Acid Derivatives as Anti-inflammatory Agents // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2022. Vol. 56, Is. 3. P. S522–S534.
2. Marinova P., Hristov M. Synthesis and Biological Activity of Novel Complexes with Anthranilic Acid and Its Analogues // Applied Sciences. 2023. Vol. 13, Is. 16. P. 9426.
3. Han S.H., Suh H.S., Jo H., Oh Y., Mishra N.K., Han S., Kim I.S. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of N-sulfonyl anthranilic acids via Ir (III)-catalyzed C–H amidation of benzoic acids // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2017. Vol. 27, Is. 10. P. 2129–2134.
4. Sharma M., Prasher P. Synthesis and medicinal applications of fenamic acid derivatives // Current Organic Chemistry. 2023. Vol. 27, Is. 13. P. 1132–1142.
5. Niu C., Zong Z., Zhang X., Wu R., Li N., Wang H., Fan Y. Synthesis, structures and biological activity of novel complexes with trifluorinated anthranilic acid derivatives // Journal of Molecular Structure. 2019. Vol. 1194. P. 42–47.
6. Wang Y.L. et al. Synthesis, crystal structures and biological evaluation of three ternary copper (II) complexes with fluorinated anthranilic acid derivatives // Transition Metal Chemistry. 2016. Vol. 41. P. 897–907.
7. Андрюков К.В. Компьютерная программа «АК_QSAR (анальгетическая активность)» № ОФЭРНИО: 24144; ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов «Наука и образование». 2019. № 07 (122). С. 27.
8. Андрюков К.В. Использование качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антралиловой кислоты: автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Пермь, 2020. 48 с.