

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ (14.04.02)

УДК 547.583.5 : 615.281

DOI: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.6-12

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ПО ФЕРМЕНТУ ГИДРОЛАЗА *S. AUREUS* N-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-БРОМ (3,5-ДИБРОМ) АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

К.В. Андрюков, Л.М. Коркодинова

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Для цитирования: Андрюков К.В., Коркодинова Л.М. Синтез, свойства, противомикробная активность и молекулярный докинг по ферменту гидролаза *S. aureus* N-ацилзамещенных производных 5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5–6. – С. 6–12. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.6-12

Поступила в редакцию: 10.08.2018

Принята к печати: 10.09.2018

▪ **Актуальность.** Быстрый рост количества бактериальных штаммов, устойчивых к антибактериальным лекарственным препаратам, создает угрозу для мирового здравоохранения, например, стафилококк золотистый (*S. aureus*) производит метициллин-устойчивые штаммы. **Целью** является синтез восьми N-ацил-5-бром(3,5-дибром) антралиловых кислот, изучение свойств, исследование противостафилококковой активности и проведение исследований зависимости в ряду «структура – активность» с использованием молекулярного докинга по ферменту гидролаза *S. aureus*. **Материалы и методы.** Осуществлен синтез, доказана структура с использованием ¹H-ЯМР- и ИК-спектров, исследована противомикробная активность по отношению к *S. aureus*. Выполнен расчет физико-химических дескрипторов. Проведен молекулярный докинг по ферменту гидролаза *S. aureus*. **Результаты.** Синтезировано 8 N-ацилзамещенных производных 5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот. Изучена противомикробная активность. Выполнен молекулярный докинг по отношению к ферменту гидролаза *S. aureus*. С использованием регрессионного анализа проведено исследование «структура – активность», построены графические диаграммы зависимости энергии связывания (Be) от МПК (*S. aureus*) и логарифма $1/\text{МПК}$ ($\log 1/\text{МПК}$ (*S. aureus*)). Получены 4 уравнения множественной регрессии зависимости МПК (*S. aureus*) от Be , $\log P_{\text{рассч}}$, $pK_{\text{рассч}}$ и $pK_{\text{в,рассч}}$. **Заключение.** Корреляционный анализ показал наличие сильной связи между энергией связывания (Be) по ферменту гидролаза *S. aureus* и противостафилококковой активностью. Выбрано наиболее значимое уравнение № 2 со значением коэффициента перекрестного контроля с исключением по одному, равным 0,81.

▪ **Ключевые слова:** антралиловая кислота; противомикробная активность; структура – активность; молекулярный докинг.

SYNTHESIS, PROPERTIES, ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND MOLECULAR DOCKING ON THE ENZYME OF THE HYDROLASE OF *S. AUREUS* OF N-ACYLSUBSTITUTED DERIVATIVES OF 5-BROMO (3,5-DIBROM) ANTHRANILIC ACIDS

K.V. Andryukov, L.M. Korkodinova

Perm State Pharmaceutical Academy

For citation: Andryukov KV, Korkodinova LM. Synthesis, properties, antimicrobial activity and molecular docking on the enzyme of the hydrolase of *S. aureus* of N-acylsubstituted derivatives of 5-bromo (3,5-dibromo) anthranilic acids. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2018;(5-6):6-12. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.6-12

Received: 10.08.2018

Accepted: 10.09.2018

▪ **Abstract.** The rapid increase in the number of bacterial strains resistant to antibacterial medicines poses a threat to world health, for example, *S. aureus* staphylococcus produces methicillin-resistant strains. **Aim.** The aim is the synthesis of eight N-acyl-5-bromo (3,5-dibromo) anthranilic acids, the study of properties, the study of antistaphylococcal

activity and research of structure–activity using molecular docking of the enzyme of hydrolase *S. aureus*. **Materials and Methods.** The synthesis was performed, the structure with using of $^1\text{H-NMR}$ and IR spectra was proved, the antimicrobial activity against *S. aureus* was investigated. Calculation of physico-chemical descriptors was performed. Molecular docking by the enzyme of the hydrolase *S. aureus* was carried out. **Results.** 8 N-acyl substituted derivatives of 5-bromo (3,5-dibromo) anthranilic acids were synthesized. Antimicrobial activity was studied. A molecular docking with respect to the *S. aureus* hydrolase enzyme was performed. With the use of regression analysis structure–activity studies were performed, graphic diagrams of the binding energy (Be) dependence from the MIC (*S. aureus*) and the logarithm $1/\text{MIC}$ (*S. aureus*) were constructed. Four multiple regression equations based on the MIC (*S. aureus*) from the Be, $\log P_{\text{calc}}$, $\text{pK}_{\text{a,calc}}$ and $\text{pK}_{\text{b,calc}}$ were obtained. **Conclusions.** The correlation analysis showed a strong correlation between the binding energy (Be) over the *S. aureus* hydrolase enzyme and the anti-staphylococcal activity. Equation No. 2 with the value of the cross-control coefficient with the exception of one, equal to 0,81 is considered most significant.

■ **Keywords:** anthranilic acid; antimicrobial activity; structure–activity; molecular docking.

Введение

Быстрый рост количества бактериальных штаммов, устойчивых к антибактериальным лекарственным препаратам, создает угрозу для мирового здравоохранения, например, стафилококк золотистый (*S. aureus*) производит метициллин-устойчивые штаммы [9]. Команда исследователей, включающая микробиологов и химиков, недавно обнаружила, что ингибирование фермента дегидроксиаза синтазы вызывает снижение размножения бактерий *S. aureus* во время инфекции [11].

Антралиловая кислота принимает участие в биохимических процессах на различных уровнях организации живой материи, начиная с вирусов и бактерий, обеспечивает широкий спектр биохимических реакций, является одним из ключевых реагентов в полусинтетическом методе получения ряда антибиотиков, как, например, кальцимицина, проявляющего противомикробную активность [12].

N-ацилантралиловые кислоты обладают широким спектром фармакологического действия: противовоспалительным [5, 8], анальгетическим [7] и противомикробным [10].

Создание моделей «структура – противомикробная активность» для производных антралиловой кислоты является актуальным при проведении целенаправленного поиска веществ с выраженной противомикробной активностью [13]. Молекулярный докинг позволяет повысить качество и достоверность проводимых исследований, как, например, модель «структура – противовоспалительная активность» [3].

Целью работы является синтез восьми N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот, изучение свойств полученных веществ и противостафилококковой активности и проведение исследований «структура – активность» с использованием молекулярного докинга по ферменту гидролаза *S. aureus*.

Материалы и методы

Спектры $^1\text{H-NMR}$ соединений I–VIII записаны на спектрометре Mercury-300BB (рабочая частота прибора 300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ГМДС. ИК-спектры соединений выполнены на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле.

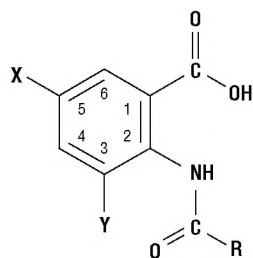
Результаты и их обсуждение

Реакцией ацилирования 5-бром- и 3,5-дибром-замещенных антралиловых кислот соответствующими хлорангидридами кислот синтезированы N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антралиловые кислоты (I–VIII). При проведении синтеза N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот в качестве исходных соединений использовали 5-бром- и 3,5-дибром-замещенные антралиловые кислоты. Синтез осуществляли реакцией ацилирования исходных соединений хлорангидридами кислот при кипячении на водяной бане в бензоле в течение 30 минут.

N-фенилацетил-3,5-дибромантралиловая кислота (III). К суспензии 1,47 г (0,005 моль) 3,5-дибромантралиловой кислоты в 10 мл бензола добавляют 0,93 г (0,006 моль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты и кипятят на водяной бане 30 минут. Избыток бензола отгоняют, реакционную массу после охлаждения выливают в 50 мл воды и нейтрализуют карбонатом натрия. Полученный осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ацетона. Выход: 1,40 г (79 %). $T_{\text{пл}} = 210\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3320 (COOH), 3348 (NHCO), 1680 (COOH), 1660 (NHCO), 1518 (NHCO).

Получены N-ацильные производные (I–VIII), изучены их физико-химические свойства и спектральные характеристики (табл. 1).

Строение синтезированных N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антралиловых кис-



X = Br, Y = H, R = CH₂Cl (I); X = Br, Y = Br, R = CH₂Cl (II);
 X = Br, Y = Br, R = CH₂C₆H₅ (III); X = Br, Y = H, R = CH₂CH₂CH₂Cl (IV);
 X = Br, Y = Br, R = CH₂CH₂CH₂Cl (V); X = Br, Y = H, R = 2-фурил (VI);
 X = Br, Y = Br, R = 2-фурил (VII); X = Br, Y = H, R = C₆H₅ (VIII)

лот подтверждено данными ¹H-ЯМР- и ИК-спектров.

Изучена противомикробная активность в отношении тест-штамма *S. aureus* ATCC

6538-Р методом двух кратных серийных разведений в жидкой питательной среде [6].

Результаты экспериментального определения противостафилококковой активности восьми N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот приведены в табл. 2.

Наибольшую противостафилококковую активность проявило соединение VIII (N-бензоил-5-бромантралиловая кислота) — 62 мкг/мл. Введение в NH-ацильную группу заместителя 2-фурил- и хлорметил- снижает активность до 125 и 250 мкг/мл соответственно. Наряду с этим 3,5-дибромзамещенные производные показали слабый уровень противостафилококковой активности.

Ранее была найдена сильная взаимосвязь между энергией связывания, полученной в ре-

Таблица 1 / Table 1

Физико-химические и спектральные характеристики N-ацилзамещенных производных 5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот

Physico-chemical and spectral characteristics of N-acylsubstituted derivatives of 5-bromo (3,5-dibromo) anthranilic acids

Соединение	Выход, %	T _{пл} , °C	Спектры ПМР (DMSO-d ₆), δ, м. д.
I	80	226–228	4,15 (с, 2H, CH ₂); 7,45–8,40 (м, 3H, C ₆ H ₃); 11,82 (с, 1H, NHCO)
II	63	218–220	4,10 (с, 2H, CH ₂ Cl); 7,70–7,90 (м, 2H, C ₆ H ₂); 9,85 (с, 1H, NHCO)
III	79	210–212	3,60 (с, 2H, CH ₂); 7,15–7,98 (м, 7H, C ₆ H ₂ , C ₆ H ₅); 9,85 (с, 1H, NHCO); 13,00 (уш. с. 1H, OH)
IV	34	124–126	2,10 (м, 2H, CH ₂); 2,50 (т, 2H, CH ₂ Cl); 3,55 (т, 2H, COCH ₂); 7,30–8,50 (м, 3H, C ₆ H ₃); 11,10 (с, 1H, NHCO)
V	68	179–181	2,00 (м, 2H, CH ₂); 2,50 (т, 2H, CH ₂ Cl); 3,65 (т, 2H, NCH ₂); 7,80–8,00 (м, 2H, C ₆ H ₂); 9,70 (с, 1H, NHCO); 13,00 (уш. с. 1H, OH)
VI	87	257–258	6,62–8,78 (м, 6H, C ₆ H ₃ , C ₄ H ₃ O), 12,08 (с, 1H, NH)
VII	45	202–204	6,54–8,04 (м, 5H, C ₆ H ₂ , C ₄ H ₃ O), 9,95 (с, 1H, NH)
VIII	46	255–256	6,65–7,98 (м, 8H, C ₆ H ₃ , C ₆ H ₅), 11,05 (с, 1H, NH)

Таблица 2 / Table 2

Противостафилококковая активность и энергия связывания (Be) N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот
Anti-staphylococcal activity and binding energy (Be) N-acyl-5-bromo (3,5-dibromo) anthranilic acids

№	<i>S. aureus</i>		Be
	МПК, мкг/мл	log (1/МПК)	
I	250	-2,398	-4,49
II	1000	-3,000	-6,28
III	1500	-3,176	-6,55
IV	1000	-3,000	-5,61
V	1000	-3,000	-5,38
VI	125	-2,097	-4,88
VII	1500	-3,176	-6,71
VIII	62	-1,792	-5,07

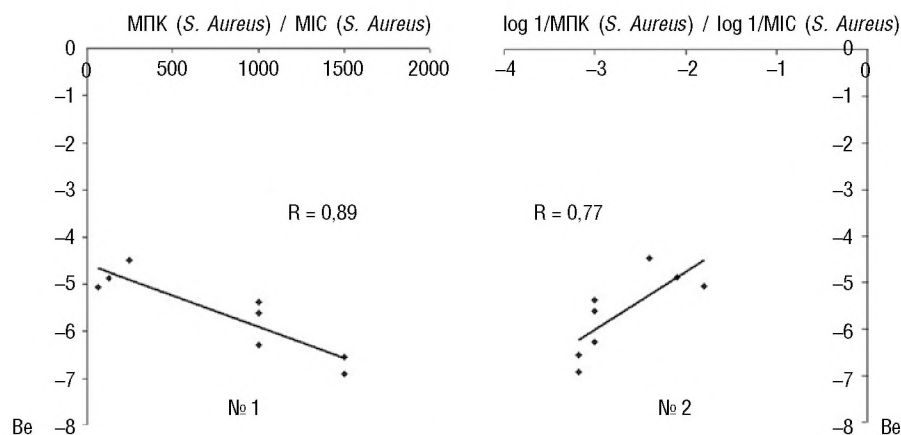


Рис. 1. Диаграммы линейной зависимости Be от МПК (*S. aureus*) (№ 1) и зависимости Be от $\log 1/\text{МПК}$ (*S. aureus*) (№ 2)

Fig. 1. Diagrams of the linear dependence of Be on the MIC (*S. aureus*) (No. 1) and the dependence of Be on $\log 1/\text{MIC}$ (*S. aureus*) (No. 2)

зультате молекулярного докинга по ферменту циклооксигеназа 1, и противовоспалительным действием, в результате составлена модель «структура – противовоспалительная активность» [3]. Предложенный подход был использован для прогнозирования противомикробной активности по отношению к кишечной палочке в ряду замещенных амидов и гидразидов N-ароил-5-бром (5-хлор) антралиловых кислот [1], где в качестве рецептора использовали фермент, участвующий в образовании клеточной стенки бактерий, — уридиндифосфат-N-ацетил-пирувилглюкозамин редуктазу (MurB). По результатам проведенных исследований ранее нами была предложена корреляционная модель для проведения поиска соединений с противомикробной активностью [1].

С целью проведения исследования зависимости «структура – противостафилококковая активность» в ряду N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот был проведен молекулярный докинг по ферменту гидролаза стафилококка золотистого (*S. aureus*). Структуры всех лигандов были построены и оптимизированы полуэмпирическим методом PM3 с использованием программы Gaussian 03, и затем были конвертированы в 3D-формат (.pdb) с помощью программы ChemBio3D Ultra 12,0. Методом молекулярной стыковки программой AutoDock 4, с использованием Ламарковского генетического алгоритма, который позволяет воспроизводить строение комплексов более точно, проведен расчет скоринговой функции — энергия связывания (Be) (табл. 2). В качестве мишени использовали кристаллографическую копию фермента, полученную рентгеноструктурным анализом и представленную в виде pdb-файла, взятого из базы данных Brookhaven Protein

Data Bank: гидролаза *S. aureus* (PDB ID code: 1Q1Y [14]).

В результате проведенного исследования «структура – противомикробная активность» составлены две диаграммы линейной зависимости противостафилококковой активности от Be с использованием программы Microsoft Excel. Полученные диаграммы отражают тесноту связи выбранного параметра с противостафилококковой активностью. В качестве дескриптора противостафилококковой активности использовали минимальную подавляющую концентрацию (МПК (*S. aureus*)) и логарифм $1/\text{МПК}$ ($\log 1/\text{МПК}$ (*S. aureus*)). Полученные результаты представлены графически в виде диаграмм линейной зависимости (рис. 1).

Анализ диаграмм (рис. 1) показал наличие сильной связи с коэффициентами корреляции (R) 0,89 и 0,77 для МПК (*S. Aureus*) и логарифма $1/\text{МПК}$ ($\log 1/\text{МПК}$ (*S. aureus*)).

В результате наибольший коэффициент корреляции найден для зависимости энергии связывания от МПК (*S. aureus*) и равен 0,89. Полученный результат мы использовали в качестве основы для проведения исследования зависимости в ряду «структура – активность» с использованием рассчитанных физико-химических дескрипторов: констант липофильности и ионизации.

Проведен расчет констант ионизации ($pK_{a,\text{рассч}}$ и $pK_{b,\text{рассч}}$) [2] и липофильности ($\log P_{\text{рассч}}$) [4] с использованием ранее полученных теоретических моделей «структура – свойство» (табл. 3).

Для прогнозирования значений $\log P_{\text{рассч}}$, $pK_{a,\text{рассч}}$ и $pK_{b,\text{рассч}}$ построены структуры и проведены квантово-химические расчеты восьми соединений из ряда N-ацил-5-бром (3,5-ди-

бром) антралиловых кислот с использованием программы Gaussian 03 полуэмпирическим методом PM3. В результате получены квантово-химические дескрипторы: суммарные значения напряженности электрического поля $\Sigma(E)$ на атомах углерода C(E), азота N(E); суммарные значения потенциала на атомах углерода C(ϕ), кислорода O(ϕ) и азота CN(ϕ); суммарные значения заряда в модуле на атомах кислорода O(|q|) всей молекулы (табл. 3).

Значения констант липофильности лежат в интервале от 0,97 у соединения II до 2,79 (соединение VI). Рассчитаны константы кислотности и основности, характеризующие ионизацию. Значения констант кислотности ($pK_{a, \text{рассч}}$) находятся в пределах от 5,37 (соединение VII) до 6,64 (IV); константы основности ($pK_{b, \text{рассч}}$) находятся в интервале от 12,69 у соединения V до 13,22, для соединения VIII.

Проведен множественный линейный регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6, зависимости МПК (*S. aureus*) от Be , $\log P_{\text{рассч}}$, $pK_{a, \text{рассч}}$ и $pK_{b, \text{рассч}}$.

В результате было получено 12 уравнений, из которых наиболее значимыми оказались четыре уравнения (табл. 4).

Проведена оценка составленных уравнений (табл. 4) методом перекрестного контроля с исключением по одному (Leave-one-out Cross-validation, LOO) (Q_{LOO}^2), с использованием программы Statographics. Определен коэффициент детерминации предсказаний Q_{LOO}^2 , значения, которого находятся в интервале 0,70–0,81.

По результатам проверки можно утверждать, что составленная расчетная модель на основе уравнения 2 является наиболее значимой ($Q_{LOO}^2 = 0,81$), так как значение Q^2 по LOO для надежных предсказательных моделей должно быть не менее 0,5.

Выводы

Осуществлен синтез восьми N-ацилзамещенных производных 5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот. Исследована противомикробная активность в отношении *S. aureus*.

Установлено, что большинство изученных кислот обладает слабой бактериостатической активностью (табл. 2). Наиболее высокую бактериостатическую активность проявляют N-(2-фураноил)- (VI) и N-бензоил- (VIII) 5-бромантралиловые кислоты. Введение

Таблица 3 / Table 3

Квантово-химические параметры, $\log P_{\text{рассч}}$, $pK_{a, \text{рассч}}$ и $pK_{b, \text{рассч}}$ N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антралиловых кислот
Quantum-chemical parameters, $\log P_{\text{calc}}$, $pK_{a, \text{calc}}$ and $pK_{b, \text{calc}}$ of N-acyl-5-bromo (3,5-dibromo) anthranilic acids

№	C(E)	N(E)	C(ϕ)	O(ϕ)	N(ϕ)	O(q)	$\log P_{\text{рассч}}$	$pK_{a, \text{рассч}}$	$pK_{b, \text{рассч}}$
I	4,47	0,50	88,60	39,68	11,86	0,91	1,02	5,81	12,87
II	4,21	0,48	81,19	39,37	10,02	0,91	0,97	5,69	12,79
III	9,27	0,39	201,73	41,72	12,85	0,97	1,69	5,73	13,09
IV	6,97	0,47	158,01	40,92	16,95	1,02	1,46	6,64	12,77
V	6,70	0,45	150,60	40,62	15,11	1,03	1,41	6,52	12,69
VI	6,39	0,48	129,16	52,92	12,85	1,15	2,79	5,49	13,20
VII	6,12	0,46	121,76	52,61	11,02	1,15	2,77	5,37	13,13
VIII	7,68	0,40	163,11	40,98	12,94	0,92	2,66	5,61	13,22

Таблица 4 / Table 4

Уравнения регрессии зависимости МПК (*S. aureus*) от дескрипторов ($\log P_{\text{рассч}}$, $pK_{a, \text{рассч}}$, $pK_{b, \text{рассч}}$, Be)
The equations of regression dependence of the MIC (*S. aureus*) from descriptors ($\log P_{\text{calc}}$, $pK_{a, \text{calc}}$, $pK_{b, \text{calc}}$, Be)

№	Уравнение регрессии	R	F	S	Q_{LOO}^2	N
1	МПК (<i>S. aureus</i>) = -2387,03 - 628,38 · Be - 192,99 · $\log P_{\text{рассч}}$	0,934	17,34	246,05	0,70	8
2	МПК (<i>S. aureus</i>) = -5432,26 - 661,47 · Be + 427,16 · $pK_{a, \text{рассч}}$	0,959	28,99	195,29	0,81	8
3	МПК (<i>S. aureus</i>) = 8215,19 - 844,23 · Be - 626,80 · $pK_{b, \text{рассч}}$	0,949	23,13	216,48	0,77	8
4	МПК (<i>S. aureus</i>) = -6045,72 + 85,34 · $pK_{b, \text{рассч}}$ - 660,93 · Be - 93,53 · $\log P_{\text{рассч}}$ + 372,92 · $pK_{a, \text{рассч}}$	0,963	9,74	239,26	0,78	8

в структуру второго атома брома в положение 3 снижает противостафилококковую активность.

Получены линейные диаграммы, которые показали высокий коэффициент корреляции энергии связывания (B_e), определенной методом молекулярного докинга по ферменту гидролаза *S. aureus*, с активностью.

Выполнен множественный линейный регрессионный анализ, составлено уравнение зависимости МПК (*S. aureus*) от энергии связывания по ферменту гидролаза (B_e) и физико-химических дескрипторов: $\log P_{\text{рассч}}$, $r_{\text{Карассч}}$ и $r_{\text{КВ,рассч}}$.

Предложено корреляционное уравнение № 2 для проведения дальнейших исследований «структура – противомикробная активность», которое позволяет производить достоверный и экономически выгодный прогноз уровня противомикробной активности (ПМА), выявляя соединения с высокой ПМА до проведения их синтеза и биологических испытаний.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М. Исследование связи «структура – противомикробная активность» с использованием молекулярного докинга в ряду замещенных амидов и гидразидов N-ароил-5-бром (5-хлор) антралиловых кислот // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41. – № 3. – С. 495–501. [Andryukov KV, Korkodinova LM. Issledovanie svyazi "struktura – protivomikrobnaya aktivnost'" s ispol'zovaniem molekulyarnogo dokinga v ryadu za-meshchennykh amidov i gidrazidov N-aroil-5-brom (5-khlor) antranilovykh kislot. *Belgorod State University scientific bulletin. Medicine, pharmacy*. 2018;41(3):495-501. (In Russ.)]
2. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М. Квантово-химические параметры в исследовании зависимости структура – ионизация N-замещенных моно (ди) галоген (н) антралиловых кислот, их амидов и гидразидов // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50. – № 3. – С. 23–27. [Andryukov KV, Korkodinova LM. Quantum-Chemical Parameters for Studying the Structure – Ionization-Constant Relationship of N-Substituted Mono(Di)Halo(H)Anthranilic Acids and Their Amides and Hydrazides. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2016;50(3):23-27. (In Russ.)]
3. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М. Молекулярный докинг в изучении взаимодействия амидов и гидразидов N-ароилзамещенных алоген(Н)антралиловых кислот с циклооксигеназой 1, проявляющих противовоспалительную активность // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – № 5. – С. 29–32. [Andryukov KV, Korkodinova LM. Molecular-Docking Study of the Interaction of Anti-Inflammatory N-Aroyl-Substituted Halo(H)Anthranilic Acid Amides and Hydrazides with Cyclooxygenase 1. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2018;52(5):29-32. (In Russ.)]
4. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М. Прогнозирование коэффициента распределения октанол – вода производных N-арилзамещенных антралиловых кислот // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47. – № 12. – С. 38–41. [Andryukov KV, Korkodinova LM. Prediction of the Distribution Coefficients of N-Arylsubstituted Anthranilic Acid Derivatives in Octanol Water Mixture. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2013;47(12):38-41. (In Russ.)]
5. Коркодинова Л.М., Андрюков К.В., Вейхман Г.А., и др. Исследования взаимосвязи структуры с противовоспалительной активностью N-алкилзамещенных производных антралиловой кислоты с использованием коэффициента распределения октанол – вода // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6–6. – С. 1468–1472. [Korkodinova LM, Andryukov KV, Veykhman GA, et al. The researches of relationship of structure with anti-inflammatory activity of N-alkylsubstituted derivatives of anthranilic acid with use the factor of distribution octanol-water. *Fundamental research*. 2013;(6-6):1468-1472. (In Russ.)]
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М., 2000. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Ed. by V.P. Fisenko. Moscow; 2000. (In Russ.)]
7. Шакирова А.Б., Подчерзцева А.В., Коркодинова Л.М., и др. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активности некоторых ариламидов N-замещенных антралиловых кислот // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – № 4. – С. 17–19. [Shakirova AB, Podchertzseva AV, Korkodinova LM, et al. Sintez, protivovospalitel'naya i anal'geticheskaya aktivnosti nekotorykh arilamidov N-zameshchennykh antranilovykh kislot. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2001;35(4):17-19. (In Russ.)]
8. Mohamed Eissa AA, Soliman GA, Khataibeh MH. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of structurally simple anthranilic acid congeners devoid of ulcerogenic side effects. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2012;60(10):1290-1300. doi: 10.1248/cpb.c12-00516.
9. Kleven RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States. *JAMA*. 2007;298(15):1763-1771. doi: 10.1001/jama.298.15.1763
10. Beniwal M, Lather V, Judge V, et al. Anti-inflammatory, antimicrobial activity and qsar studies of anthranilic acid derivatives. *World J Pharm Pharm Sci*. 2015;4(9):1443-1451.

11. Munawar M, Azad M, Athar M, Groundwater P. Synthesis and antimicrobial activity of quinoline-based 2-pyrazolines. *Chem Papers*. 2008;62(3). doi: 10.2478/s11696-008-0025-z.
12. Prudhomme M, Dauphin G, Guyot J, Jeminet G. Semi-synthesis of A23187 (calcimycin) analogs. II. Introduction of a methyl group on the benzoxazole ring. *J Antibiot (Tokyo)*. 1984;37(6):627-634. doi: 10.7164/antibiotics.37.627.
13. Murtaza S, Ashraf J. Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activity of 4-Aminophenol and 2-Aminobenzoic Acid Based Novel Azo Compounds. *Asian J Chem*. 2015;27(10):3551-3554.
14. Yoon HJ, Kim HL, Lee SK, et al. Crystal structure of peptide deformylase from *Staphylococcus aureus* in complex with actinonin, a naturally occurring antibacterial agent. *Proteins*. 2004;57(3):639-642. doi: 10.1002/prot.20231.

■ Информация об авторах

Константин Вячеславович Андрюков — кандидат фармацевтических наук, докторант кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения. E-mail: k_andrukov@mail.ru.

Любовь Михайловна Коркодинова — доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармацевтической химии факультета очного обучения. E-mail: perm@pfa.ru.

■ Information about the authors

Konstantin V. Andryukov — Candidate of Pharmacy, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry of Full-time Faculty. E-mail: k_andrukov@mail.ru.

Lubov M. Korkodinova — Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry of Full-time Faculty. E-mail: perm@pfa.ru.