

УДК: 547.831:54-3:004:001.18

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ МОЖЛИВИХ ВИДІВ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Генчева В.І., к.б.н., доцент, Пархоменко М.В., магістрант

Запорізький національний університет Україна, 69600, м. Запоріжжя, вул. Жуковського, 66

genchevaviktoria@gmail.com, parhomencko2017@gmail.com

У статті проаналізовано основні наукові роботи щодо біологічної дії похідних хіноліну та проведено аналіз комп'ютерного прогнозу прояву можливих видів біологічної активності серед перспективних похідних хіноліну.

Мета – систематизувати наукові публікації, які відображають біологічну активність похідних хіноліну та провести аналіз комп'ютерного прогнозування можливих видів біологічної активності найбільш перспективних сполук на основі 2-метил-8-метокси-4-S-похідних хіноліну.

Методи. За допомогою веб-ресурса PASS Online було проведено прогнозування спектра біологічної активності 4-S-похідних хіноліну.

Результати та висновки. Проаналізовано понад 15 сучасних публікацій вітчизняних та іноземних науковців, щодо використання похідних хіноліну. Проаналізовано сполуки, що поєднують у своїй структурі гетероциклічну систему хіноліну, залишок біогенних кислот, амінів та ін. залишків, що призводить до появи певних ефектів та посилення біологічної дії. Цей аналіз наукових робіт підтверджує актуальність, перспективність подальшого синтезу та дослідження похідних хіноліну з метою створення нових ефективних лікарських засобів. Проаналізовані результати комп'ютерного моделювання за допомогою програми PASS Online 4-S-похідних хіноліну. Показано перспективність пошуку біологічно активних речовин з антисеборейною, гепатопротекторною, радіопротекторною, цитопротекторною видами активності та ін. видами біологічної дії серед цього ряду сполук. Результати надають можливість встановити найбільш перспективні сполуки й визначити оптимальні тести для дослідження їх біорегуляторних властивостей.

Ключові слова: похідні хіноліну, біологічна активність, PASS-онлайн, комп'ютерний прогноз біологічної активності, вірогідність наявності активності, вірогідність відсутності активності.

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ПОИСКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА И КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ВИДОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Генчева В.И., Пархоменко Н.В.

Запорожский национальный университет, Украина, 69600, г. Запорожье, ул. Жуковского, 66

В статье проанализированы основные научные работы по биологическому действию производных хинолина и проведен анализ компьютерного прогноза проявления возможных видов биологической активности среди перспективных производных хинолина.

Цель – систематизировать научные публикации, отражающие биологическую активность производных хинолина и провести анализ компьютерного прогнозирования возможных видов биологической активности наиболее перспективных соединений на основе 2-метил-8-метокси-4-S-производных хинолина.

Методы. С помощью веб-ресурса PASS Online было проведено прогнозирование спектра биологической активности 4-S-производных хинолина.

Результаты и выводы. Проанализировано более 15 современных публикаций отечественных и зарубежных ученых, об использовании производных хинолина. Проанализированы соединения, сочетающие в своей структуре гетероциклическую систему хинолина, остаток биогенных кислот, аминов и др. остатков, что приводит к появлению определенных эффектов и усиления биологического действия. Этот анализ научных работ подтверждает актуальность, перспективность дальнейшего синтеза и исследования производных хинолина с целью создания новых эффективных лекарственных средств. Проанализированы результаты компьютерного моделирования с помощью программы PASS Online 4-S-производных хинолина. Показана

перспективность поиска биологически активных веществ с антисеборейной, гепатопротекторной, радиопротекторной, цитопротекторной видами активности и др. видами биологического действия среди этого ряда соединений. Результаты дают возможность установить наиболее перспективные соединения и определить оптимальные тесты для исследования их биорегуляторных свойств.

Ключевые слова: производные хинолина, биологическая активность, PASS-онлайн, компьютерный прогноз биологической активности, вероятность наличия активности, вероятность отсутствия активности.

POTENTIAL FOR THE SEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG QUINOLINE DERIVATIVES AND COMPUTER PREDICTION OF POSSIBLE KINDS OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

Gencheva V.I., Parkhomenko M.V.

Zaporizhzhya national university, Ukraine, 69600, Zaporizhzhya, Zhukovskogo Street 66

Among heterocyclic compounds, quinoline skeletons are an important building motif" for the development of new, unknown drugs. Quinoline and its derivatives exhibit many types of biological activity. A large number of publications appeared in the scientific literature by both native (Brazhko O.A., Omelyanchik L.O., Zavgorodniy M.P., Labens'ka I.B., Kornet M.M., Brazhko O.O. etc.) and foreign (Eswaran S., Boschelli F., Wang Y.D., Pedram B., Nan Z., Manikandan Alagumuthu, Faist J., Xiaoqiang Wang etc.) scholars on various types of biological effects of synthetic quinoline derivatives.

Quinoline compounds play an important role in the development of antitumor drugs, since they have shown excellent results through various mechanisms of action, such as growth inhibitors by cellular degradation, apoptosis, inhibition of angiogenesis, disruption of cell migration and modulation. Perspective compounds among quinoline derivatives are highly effective antioxidants, used for the treatment of herpesviruses, AIDS, and show analgesic, neurotropic, anti-inflammatory effects, exhibit antitumor and immunomodulating properties.

Currently, the problem of experimental pharmacology and bioorganic chemistry is the study of biological activity of a large number of chemical compounds synthesized for the first time.

The well-known computer program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) is based on the concept of the spectrum of biological activity for a particular substance. The spectrum of biological activity is a set of all the pharmacological effects and biochemical mechanisms of action, with the types of specific toxicity, inherent to particular compounds.

The aim of study is to systematize scientific publications that reflect the biological activity of quinoline derivatives and analyze the data for computer prediction of possible types of biological activity of the most promising compounds based on the 4-S-derivatives of quinoline.

Materials and methods of research

The objects of the study were 2-methyl-8-methoxy-4-S-derivatives of quinoline (compounds 1-5 are substances that contain the acid residues (acetic, L-cysteine, acetylcysteine, amber and hydroxy acids respectively) in the 4th position of the quinoline cycle.

The prediction of the spectrum of biological activity of the compounds was carried out using the PASS online web resource.

In the PASS program, biological activity is represented qualitatively (active / inactive or a probability of being active – Pa / probability of a lack of activity – Pi). Depending on the specifics of the task being solved, the user can limit this list to only those types of activity for which $P_a > 0.3$ or $P_a > 0.7$.

Results and their discussion

Recent studies on the synthesis of bioregulators on the basis of S-substituted 2(4)-mercaptoquinolines were carried out in a past few years by the scientists of the Zaporizhzhya National University; it has been proven that the combination of nitrogen-containing heterocycle and mercaptocarboxylic acids results in an emergence of new effects and increased biological activity.

S-derived 4-thioquinolines possess analgesic, antibacterial, bacteriostatic, antihypertensive, neurotropic, anti-inflammatory, wound-healing, fungistatic and various other types of activity and appear to be promising "synthons" for the creation of new biologically active substances that undoubtedly deserve attention from organic chemists for the modeling of promising derivatives. 4-Phenylthioquinolines have an antiviral effect.

Most quinoline derivatives exhibit analgesic activity to varying degrees. The most active compounds are derivatives of S-(2-methylquinolin-4-yl)-cysteamine, decarboxylated analogues of S-(quinolin-4-yl)-L-cysteine. The compound of KM-60 by its indicators is very close to another drug — analginum. N,S-Bis-(6-fluoro-2-methylquinolin-4-yl)-cysteamine by its chemical structure is similar to a group of local anesthetics (lidocaine, trimecaine, mepivacaine, articaine etc.).

The best antibacterial activity was shown by the derivatives of 6-substituted-2-(3-phenoxyphenyl)-4-phenylquinoline on gram-positive bacteria compared to the activity on gram-negative bacteria.

Among the new ω -aminoacyl and alkyl derivatives of 7-chloroquinolin-4-amine, antiprotozoal activity was detected against the sensitive NF54 strain, as well as against the multi-resistant K1 strain of the malarial plasmodium and against the *Trypanosoma brucei rhodesiense*. The results were comparable to the effects of drugs that were used clinically. Antiprotozoal and antiplasmodial activity has been detected. Some of them were equally or slightly more active against a sensitive strain compared to chloroquinoline. However, in comparison with chloroquinoline, the activity of new compounds was reduced significantly less in the resistant strain.

Due to the demand to identify the biological activity of not yet synthesized substances, computer programs that allow predicting the pharmacological properties of new compounds based on their chemical structure gain in popularity. Computer prediction of the main and side effects of the pharmacological substance can increase the efficiency of the choice of the investigated basic structures and reduce the cost of research and development.

The PASS online prediction result is provided in the form of a list of activities with the estimated values of the probability of presence (Pa) or absence (Pi) of each type of biological activity. Due to the fact that these probabilities are calculated independently, their sum is not equal to 1.

Compounds of the given series manifest anti-seborrheic, hepatoprotective, nootropic, radioprotective, cytoprotective various other types of activity. For example, the compound 1 having in its structure, in the 4th position of the quinoline ring, the remainder of acetic acid manifest the anti-seborrheic activity (Pa = 0.751, Pi = 0.028). The presence of the cysteine residue (Compound 2) provides a slight increase in activity compared to the compound 1 (Pa = 0.871 and Pa = 0.751, respectively). Replacing the cysteine residue with the remainder of acetylcysteine (compound 3) in the 4th position of the quinoline cycle affects the reduction of activity by about 2.3 times compared with compound 3 (Pa = 0.385 and Pa = 0.871, respectively). The presence of the amber acid residue in the 4th position of the quinoline ring (compound 4) creates a significant reduction in the anti-seborrheic activity compared to compounds 1-3 (Pa = 0.239, Pi = 0.154). Replacing the NH₂ group in compound 2 with the OH group in compound 5 (the presence of the 2-hydroxypropanoic acid residue in the 4th position of the quinoline ring) affects the reduction of this type of activity (Pa = 0.633 and Pa = 0.871 respectively).

In addition, hepatoprotective activity is predicted for 2-methyl-8-methoxy-4-S-derivatives of quinoline, the probability of which (Pa) ranges from 0.332 to 0.416 depending on the presence of the acid residue in the 4th position of the quinoline ring. There is a tendency to increase the manifestation of hepatoprotective activity if there is a cysteine residue in the 4th position (compound 2) compared with compound 1 (Pa = 0.373 and Pa = 0.341, respectively). If there is a residue of acetylcysteine (compound 3), then compared with the compound 2 there is a tendency for a slight change in the indicator (Pa = 0.346 and Pa = 0.373). However, if there is a residual amber in the 4th position of the quinoline cycle, activity is predicted, namely Pa = 0.416 in comparison with the compounds 1-3. For compound 5, the smallest indicator of activity is projected (Pa = 0,322).

A similar trend, depending on the structure of substances, on the manifestation of cytoprotective activity was observed for compounds 1-4. The probability of manifestation of this type of activity may vary from 0.372 to 0.422. However, the presence of the hydroxy acid residue in the 4th position of the quinoline ring (compound 5) in comparison with the compound 2 (cysteine residue present) constituted a slight decrease in the level of cytoprotective activity (Pa = 0.462 and Pa = 0.384).

The manifestation of such type of activity as radioprotective is predicted for 3 substances, namely, for compounds 2, 3, 4, having in its structure the remains of cysteine, acetylcysteine and amber acids. Probability of manifestation varies from 0,327 to 0,430 (Pa = 0.462 and Pa = 0.384).

Data from the computer prediction analysis indicates the potential for the search among the above-mentioned derivatives of quinoline bioregulators, which can exhibit many types of activity but can also serve as antidotes, reductants, exhibit antidiabetic activity (compound 3 and compound 5).

Thus, the 4-S-substituted quinoline derivatives of the given series in the subsequent studies are the compounds for the creation of new biologically active substances and deserve attention for the simulation of promising drugs and further research from the specialists of bioorganic and medical chemistry.

Conclusions

1. The analysis of scientific publications confirms the relevance of the search for new effective bioregulators among the quinoline derivatives and the prospect of further synthesis and research on the manifestation of their biological activity.
2. Computer modeling with the help of PASS Online program of 2-methyl-8-methoxy-4-S-derivatives of quinoline showed the potential for the search for biologically active substances with anti-seborrheic, hepatoprotective, radioprotective, cytoprotective and various other types of biological activity.
3. The obtained results provide the opportunity to establish the most promising compounds and to determine the optimal tests for their bioregulatory properties.

Key words: quinoline derivatives, biological activity, PASS-online, computer prediction of biological activity, probability of presence of activity, probability of lack of activity.

ВСТУП

Серед гетероциклічних сполук хінолінові каркаси є важливим «будівельним мотивом» для розробки нових невідомих лікарських засобів. Хінолін та його похідні проявляють багато видів біологічної активності. У науковій літературі з'явилась велика кількість публікацій вітчизняних (Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Завгородній М.П., Лабенська І.Б., Корнет М.М., Бражко О.О. та ін.) [1-8] і закордонних (Eswaran S., Boschelli F., Wang Y.D., Pedram B., Nan Z., [Manikandan Alagumuthu](#), Faist J., Xiaoqiang Wang та ін.) [9-16] науковців про різноманітні види біологічної дії синтетичних похідних хіноліну.

Хінолінові сполуки відіграють важливу роль у розвитку протипухлинних препаратів, оскільки вони показали відмінні результати за допомогою різних механізмів дії, таких як інгібітори росту шляхом порушення клітинного циклу, апоптозу, гальмування ангіогенезу, порушення міграції клітин та модуляції. Перспективні сполуки серед похідних хіноліну є високоефективними антиоксидантами, використовуються для лікування вірусів герпесу, СНІДу, проявляють анальгетичну, нейротропну, протизапальну дію, виявляють протипухлинну та імуномодельючу властивості [9-11].

На сьогоднішній час проблемою експериментальної фармакології та біоорганічної хімії є дослідження біологічної активності великої кількості вперше синтезованих хімічних сполук.

Відома комп'ютерна програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) заснована на концепції спектру біологічної активності для певної речовини. Спектр біологічної активності – сукупність всіх властивих для сполук, як фармакологічних ефектів, так і біохімічних механізмів дії, з видами специфічної токсичності [17-21]. Біологічна активність – внутрішня властивість сполуки, що залежить тільки від її структури.

Метою роботи є систематизація наукових публікацій, які відображають біологічну активність похідних хіноліну та аналіз комп'ютерного прогнозування можливих видів біологічної активності найбільш перспективних сполук на основі 4-S-похідних хіноліну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були 2-метил-8-метокси-4-S-похідні хіноліну (сполуки 1-5 – речовини, що містять залишки кислот (оцтової, L-цистеїну, ацетилцистеїну, бурштинової та гідроксикислоти відповідно) в 4-ому положенні хінолінового циклу.

Прогнозування спектра біологічної активності сполук проведено за допомогою веб-ресурса *PASS online* [22, 23].

Результатом взаємодії речовини з біологічним об'єктом є біологічна активність, що залежить від характеристик речовини, а саме: структури молекули, фізико-хімічних властивостей, біологічного об'єкту та способу дії. Якісною характеристикою, яка залежить тільки від структури молекули є спектр біологічної активності. Комп'ютерна система PASS ґрунтується на аналізі взаємозв'язків «структура – активність» в навчальній виборці, що

містить інформацію про структуру та біологічну активність більш 300 тис. органічних сполук [18, 20, 21].

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності може бути виконано як для реальних, так і для віртуальних (ще не синтезованих) структур, що дозволяє відслідкувати малоперспективні речовини на самих ранніх етапах дослідження [18, 20, 21].

У програмі PASS біологічна активність представлена якісним чином (активно / неактивно або вірогідність наявності активності – P_a / вірогідність відсутності активності – P_i). Хімічна структура може бути описана у вигляді дескрипторів множинних атомних околиць (Multilevel Neighborhoods of Atoms, MNA). Алгоритм побудови моделей взаємозв'язку структура – активність на основі речовин навчальної вибірки та прогнозування активності для нових (не включені в навчальну вибірку) речовин заснований на Байєсових оцінках.

За замовчуванням в списку прогнозованих видів активності містяться назви фармакологічних ефектів та механізмів дії, для яких розрахункові значення ймовірності наявності активності перевищують значення вірогідності відсутності активності ($P_a > P_i$). Залежно від специфіки задачі, що розв'язується, користувач може обмежити цей список тільки тими видами активності, для яких $P_a > 0.3$ або $P_a > 0.7$.

Чим більше для конкретної активності величина P_a і чим менше величина P_i , тим більше шанс виявити дану активність в експерименті. Розробниками програми адекватність прогнозу оцінюється величиною 90% [18, 20, 21].

PASS Online забезпечує прогноз понад 4000 видів біологічної активності з середньою точністю 95%, яка набагато вище, ніж у інших веб-ресурсів, зокрема ChemSpider [24], SuperPred [25], DRAR-CPI [26] також дозволяють отримувати оцінки профілів біологічної активності на основі структурної формули речовини.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідженнями останніх років науковців Запорізького національного університету проведено різноманітні дослідження з синтезу біорегуляторів на основі S-заміщених 2(4)-меркаптохінолінів; доведено, що поєднання нітрогеновмісного гетероциклу та меркаптокарбонових кислот, призводить до появи нових ефектів та посилення біологічної дії (активності).

4-Тіопохідні хіноліну демонструють діуретичну, нейротропну активність та помірну антимікробну дію до стафілокока, грибків, спор. З введенням замісників, атома Br, NO₂-групи, у 4-ому положенні бензольного кільця спостерігається послаблення сечогінного ефекту та з'являється слабкий нейрореплетичний ефект [1].

S-Похідні 4-тіохіноліни володіють анагетичною, антибактеріальною, бактеріостатичною, гіпотензивною, нейротропною, протизапальною, ранозагоюючою, фунгістатичною та ін. видами активності. 4-Фенілтіохіноліни мають противірусну дію [2]. Вивчення антималарійної активності алкілтіохінолінів показало, що активність сполук обумовлена інгібуючою дією по відношенню до НАДН та сукцинооксидази КоQ-ферментних систем мітохондрій [2]. Сполуками з антиоксидантною, протишемічною дією є S-(2-метил-4-хінолін)тіооцтова кислота та її похідні. Деякі сполуки мають виражену діуретичну активність, а інші – антидіуретичну дію [3].

У публікації [5] показано, що збільшення на CH₂-групу карбонового ланцюга в 4-му положенні хінолінового циклу впливає на зменшення антирадикальної активності, поява OH-групи в карбоновому ланцюзі – підвищує цю активність. Натрієві солі (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти та 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-оксипропанової кислоти проявляють найбільшу антирадикальну активність; також

представлений ряд сполук виявляв властивості «пасток» супероксиданіону у водній фазі (еталон – сечовина); «пасток» гідроксилрадикала в ліпідній фазі (еталони – α -токоферол, дибунол); протектору меркаптогруп протеїнів (еталони – метіонін, унітіол) та захист антиоксидантних ферментів (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза). Синтезовані сполуки гальмують утворення активних форм Нітроген оксиду.

В роботі [6] проаналізовано понад 30 джерел та доведено, що S-заміщені 4-тіопохідні хіноліну є перспективними «синтонами» для створення нових біологічно активних речовин, що безперечно заслуговують увагу з боку синтетиків для моделювання перспективних похідних.

Більшість похідних хіноліну тією чи іншою мірою проявляють анальгетичну активність. Найбільш активними сполуками є похідні S-(2-метилхінолін-4-іл)-цистеаміну, що є декарбоксільованими аналогами S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну. Уведення атому фтору в 6-те положення хінолінового ядра, призвело до суттєвого підвищення біоактивності – сполука КМ-60 за своїми показниками є близькою до дії препарату – анальгіну. N,S-Біс(6-фторо-2-метилхінолін-4-іл) цистеамін за своєю хімічної структурою подібний до групи місцевих анестетиків (лідокаїн, тримекаїн, мепивакаїн, ультракаїн та ін.) [7].

Блокування аміногрупи L-цистеїну бензоїльним фрагментом та наявність алкоксигрупи в 6-ому положенні хіноліну підвищує антирадикальну активність сполук на моделі аутоокиснення адреналіну [8]. Ступінь прояву гепатопротекторної дії залежить від природи замісників в 6-ому положенні хінолінового циклу та від ациламінного залишку L-цистеїну. Ізопропілові естери заміщених N-ацетил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну пригнічують розвиток карагенінового та формалінового запалення, перевершують дію еталону порівняння – натрій диклофенаку. Введення алкоксигрупи в 6-те положення хіноліну підвищує протизапальну активність, заміна ацетильного радикалу на сукциноїльний та бензоїльний її знижує. Розроблено препаративний метод синтезу перспективного гепатопротектора – динатрієвої солі N-сукциноїл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну [8].

В роботі [13] доведено, що найкращу антибактеріальну активність показали похідні 6-заміщених-2-(3-феноксифеніл)-4-фенілхіноліну на грампозитивні бактерії, ніж на грамнегативні бактерії.

В роботі [14] серед нових ω -аміноацил та алкіл похідних 7-хлорхінолін-4-аміну виявлена антипротозойна діяльність проти чутливого штаму NF54, а також проти мультирезистентної K1 strain малярійного плазмодію та проти трипаносоми brucei rhodesiense. Результати були порівнянні з дією препаратів, які використовували клінічно. Виявлена антипротозойна та антиплазмодійна активність. Деякі з них були рівні або трохи активніші, ніж хлорохінолін проти чутливого штаму. Однак, в порівнянні з хлорохіноліном, активність нових сполук була знижена значно менше в резистентному штамі.

Серед більшості досліджених сполук ряду 4-(2-флорфенокси) хіноліну мали помірну активність відносно 3-х випробуваних клітинних ліній; декілька сполук проявляли інгібуючу активність по відношенню до c-Met кінази [15].

Деякі дослідники вказують на імунодепресивну дію препаратів хінолінового ряду внаслідок пригнічення проліферації лімфоїдних клітин та зниження рівня імуноглобулінів та проти стрептококових антитіл [16].

Проведення аналізу наукових публікацій щодо біологічної активності похідних хіноліну вказує на доцільність цілеспрямованого синтезу сполук даного ряду.

Таблиця 1 – Результати комп'ютерного прогнозування прояву деяких видів біологічної активності для 2-метил-8-метокси-4-S-похідних хіноліну ($P_a > 0,3$)

№ сполуки	Вид біологічної активності (укр.)	Вид біологічної активності (англ.)	P_a^*	P_i^{**}
1	2	3	4	5
1	Антисеборейна	Antiseborrheic	0,751	0,028
	Гепатопротекторна	Hepatoprotectant	0,341	0,046
	Ноотропна	Nootropic	0,490	0,138
	Протиалергічна	Antiallergic	0,515	0,025
	Протиангінальна	Antianginal	0,324	0,154
	Протиасматична	Antiasthmatic	0,400	0,048
	Цитопротекторна	Cytoprotectant	0,422	0,087
2	Антивірусна	Antiviral	0,558	0,030
	Антисеборейна	Antiseborrheic	0,871	0,007
	Антитоксична	Antitoxic	0,328	0,039
	Гепатопротекторна	Hepatoprotectant	0,373	0,037
	Протиалергічна	Antiallergic	0,401	0,052
	Протиангінальна	Antianginal	0,345	0,133
	Радіопротекторна	Radioprotector	0,430	0,036
3	Цитопротекторна	Cytoprotectant	0,384	0,106
	Антивірусна	Antiviral	0,361	0,146
	Антисеборейна	Antiseborrheic	0,385	0,096
	Антидот	Antidote	0,357	0,016
	Гепатопротекторна	Hepatoprotectant	0,346	0,045
	Ноотропна	Nootropic	0,437	0,182
	Протиалергічна	Antiallergic	0,356	0,068
	Протиангінальна	Antianginal	0,427	0,068
	Радіопротекторна	Radioprotector	0,327	0,073
4	Редуктант	Reductant	0,430	0,041
	Цитопротекторна	Cytoprotectant	0,372	0,114
	Антивірусна	Antiviral	0,339	0,171
	Антисеборейна	Antiseborrheic	0,239	0,154
	Гепатопротекторна	Hepatoprotectant	0,416	0,029
	Ноотропна	Nootropic	0,443	0,178
	Протиангінальна	Antianginal	0,429	0,066
	Радіопротекторна	Radioprotector	0,383	0,050
5	Цитопротекторна	Cytoprotectant	0,454	0,076
	Антивірусна	Antiviral	0,418	0,073
	Антисеборейна	Antiseborrheic	0,633	0,049
	Гепатопротекторна	Hepatoprotectant	0,322	0,053
	Ноотропна	Nootropic	0,476	0,150
	Протиалергічна	Antiallergic	0,479	0,032
	Протиангінальна	Antianginal	0,530	0,035
5	Протидіабетична	Antidiabetic	0,355	0,058
	Цитопротекторна	Cytoprotectant	0,462	0,074

Примітки: * – P_a – вірогідність наявності прояву активності; ** – P_i – вірогідність відсутності прояву активності.

Для виявлення біологічної активності ще не синтезованих речовин особливої популярності набувають комп'ютерні програми, які дозволяють прогнозувати фармакологічні якості нових сполук, виходячи з їх хімічної будови. Комп'ютерний прогноз основного й побічного ефектів фармакологічної речовини дозволяє збільшити ефективність вибору досліджуваних базових структур та знизити витрати на дослідження й розробки.

Результат прогнозу *PASS online* надається у вигляді списку активностей із розрахунковими значеннями вірогідності наявності (P_a) або відсутності (P_i) кожного з видів біологічної активності. У зв'язку з тим, що ці вірогідності розраховуються незалежно, їх сума не дорівнює 1. Результати комп'ютерного прогнозування видів біологічної активності для ряду 4-S-похідних хіноліну наведено в табл. 1 (2017 р.).

Як видно з табл. 1, для сполук представленого ряду характерний прояв антисеборейної, гепатопротекторної, ноотропної, радіопротекторної, цитопротекторної та ін. видів активності. Наприклад, для сполуки 1, що має в своїй структурі, в 4-ому положенні хінолінового циклу, залишок оцтової кислоти характерний прояв антисеборейної активності ($P_a = 0,751$, $P_i = 0,028$) (табл. 1). Наявність залишку цистеїну (сполука 2) впливає на незначне збільшення активності в порівнянні зі сполукою 1 ($P_a = 0,871$ та $P_a = 0,751$ відповідно). Заміна залишку цистеїну на залишок ацетилцистеїну (сполука 3) в 4-ому положенні хінолінового циклу впливає на зменшення активності майже в 2,3 рази в порівнянні зі сполукою 3 ($P_a = 0,385$ та $P_a = 0,871$ відповідно). Присутність залишку бурштинової кислоти в 4-ому положенні хінолінового циклу (сполука 4) впливає на значне зменшення прояву антисеборейної активності в порівнянні зі сполуками 1-3 ($P_a = 0,239$, $P_i = 0,154$). Заміна NH_2 -групи в сполуці 2 на OH -групу в сполуці 5 (наявність залишку 2-гідроксипропанової кислоти в 4-ому положенні хінолінового циклу) впливає на зменшення прояву цього виду активності ($P_a = 0,633$ та $P_a = 0,871$ відповідно).

Крім того, для 2-метил-8-метокси-4-S-похідних хіноліну прогнозується гепатопротекторна активність, вірогідність прояву (P_a) якої коливається від 0,322 до 0,416 в залежності від наявності залишку кислот в 4-ому положенні хінолінового циклу (табл. 1). Спостерігається тенденція збільшення прояву гепатопротекторної активності, якщо присутній залишок цистеїну в 4-ому положенні (сполука 2) в порівнянні зі сполукою 1 ($P_a = 0,373$ та $P_a = 0,341$ відповідно). Якщо є залишок ацетилцистеїну (сполука 3) то в порівнянні зі сполукою 2 спостерігається тенденція незначної зміни показника ($P_a = 0,346$ та $P_a = 0,373$). Однак якщо присутній залишок бурштинової кислоти в 4-ому положенні хінолінового циклу прогнозується прояв активності, а саме: $P_a = 0,416$ в порівнянні зі сполуками 1-3. Для сполуки 5 прогнозується найменший показник прояву активності ($P_a = 0,322$).

Аналогічна тенденція, в залежності від будови речовин, щодо прояву цитопротекторної активності спостерігали для сполук 1-4. Вірогідність прояву такого виду активності може коливатися в діапазоні від 0,372 до 0,422. Але присутність залишку гідрокси кислоти в 4-ому положенні хінолінового циклу (сполука 5) в порівнянні зі сполукою 2 (присутній залишок цистеїну) вплинув на незначне зменшення рівня прояву цитопротекторної активності ($P_a = 0,462$ та $P_a = 0,384$) (табл. 1).

Прояв такого виду активності, як радіопротекторної, прогнозується для 3-х речовин, а саме, для сполук 2, 3, 4, що мають в своїй структурі залишки цистеїну, ацетил цистеїну та бурштинової кислот. Вірогідність прояву знаходиться на межі від 0,327 до 0,430 (див. табл. 1).

Дані комп'ютерного прогнозу свідчать, про перспективність пошуку серед наведених похідних хіноліну біорегуляторів, які можуть проявляти багато видів активності, а також можуть бути антидотами, редуктантами, проявляти протидіабетичну активність (сполука 3 та сполука 5).

Таким чином, 4-S-заміщені похідні хіноліну представленого ряду в подальшій роботі є сполуками для створення нових біологічно активних речовин та заслуговують на увагу для моделювання перспективних препаратів, з боку фахівців з біоорганічної, медичної хімії для їх подальшого дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукових публікацій підтверджує актуальність пошуку нових ефективних біорегуляторів серед похідних хіноліну та перспективність подальшого синтезу та дослідження прояву біологічної активності.
2. Комп'ютерне моделювання за допомогою програми PASS Online 2-метил-8-метокси-4-S-похідних хіноліну показало перспективність пошуку біологічно активних речовин з антисеборейною, гепатопротекторною, радіопротекторною, цитопротекторною видами активності та ін. видами біологічної дії.
3. Отримані результати надають можливість встановити найбільш перспективні сполуки та визначити оптимальні тести для дослідження їх біорегуляторних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів : монографія / Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Завгородній М.П., Мартиновський О.О. – Запоріжжя: ЗНУ, 2012. – С. 236.
2. Бражко О.О. Різновиди біологічної активності 4-тіопохідних хіноліну / О.О. Бражко // Молода наука – 2013: VI унів. наук.-практ. конф. студ., асп- в та мол. учених, 9-11 квітня 2013 р.: тези доп. – Запоріжжя, ЗНУ, 2013. – С. 16-18.
3. Прогноз спектра біологічної активності сполук як основа для пошуку нових біорегуляторів в ряду 4-тіопохідних хіноліну / [Лабенська І.Б., Корнет М.М., Генчева В.І. та ін.] // Біологічно активні речовини і матеріали: фундаментальні та прикладні питання отримання та застосування : міжнар. наук. - практ. конф., 27 травня-01 червня 2013 р.: тез. доп. – Новий Світ, 2013. – С. 193-194.
4. Brazhko O.O. The biological activity of 4-thioquinolines (review) / O.O. Brazhko // Вісник ЗНУ. Серія: Біологічні науки. – 2014. – № 2. – С. 225-234.
5. Генчева В.І. Біологічно активні речовини серед 4-S-заміщених похідних хіноліну / Генчева В.І. // Сучасні проблеми біології екології та хімії : IV міжн. наук.-практ. конф., 13-15 травня 2015 р. : тези доп. – Запоріжжя : Поліграфічний центр «СоруArt», 2015. – С. 172-173.
6. Корнет М.М. Похідні S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну: відомі біорегулятори та перспективні напрями їх дослідження (огляд літератури) / М.М. Корнет // Вісник ЗНУ. Біологічні науки. – 2015. – № 2. – С. 208-217.
7. Корнет М.М. Анальгетична активність похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну / М.М. Корнет // Вісник ЗНУ. Біологічні науки. – 2015. – № 1. – С. 174-183.
8. Лабенська І.Б. Біологічна активність N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну: автореф. дис. На здобуття наук. Ступеня канд. біол. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / І.Б. Лабенська. – Запоріжжя, 2010. – 22 с.
9. Synthesis and Src kinase inhibitory activity of a series of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles / [Boschelli D.H., Boschelli F., Wang Y.D. et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2001. – Vol. 44, № 5. – P. 822-833.

10. Tissue-selective nonsteroidal progesterone receptor modulator: 7,9-difluoro-5-(3-methylcyclohex-2-enyl)-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydro-chromeno[3,4-f]quinoline / [Pedram B., Oeveren A., Marschke K.B. et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2008. – Vol. 51, № 13. – P. 3696-3699.
11. 4-Anilino-7-pyridyl-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors / [Nan Z., Biqi W., Boschelli F. et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2009. – Vol. 19, № 17. – P. 5071-5074.
12. New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties / [Eswaran S., Adhikari A.V., Chowdhury I.H. et al.] // Eur. J. Med. Chem. 2010. – Vol. 45, № 8. – P. 3374-3383.
13. Manikandan Alagumuthu. Molecular docking, discovery, synthesis and pharmacological properties of new 6-substituted-2-(3-phenoxyphenyl)-4-phenyl quinoline derivatives, an approach to developing potent DNA gyrase inhibitors/antibacterial agents / Manikandan Alagumuthu, Sivakumar Aramugam // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 25, №4. – P. 1448-1455.
14. New derivatives of 7-chloquionolin-4-amine with antiprotozoal activity / [Faist J., Hinteregger C., Werner S. et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 25, №3. – P. 941-948.
15. Xiaoqiang W. Design, synthesis and biological of novel 4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives as selective c-Met inhibitors / [Xiaoqiang W., Nan J., Zhao S. et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 25, №3. – P. 886-896.
16. He Y.H. Inhibition of DNA adduct formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline by dietary indole-3-carbinol in female rats / Y. H. He, H.A. Schut // Journal of biochemical and molecular toxicology. – 1999. – Vol. 13, № 5. – P. 239-247.
17. Компьютерное прогнозирование биологической активности природных соединений и их производных / [Поройков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А. и др.] В кн. Современные аспекты химии гетероциклов / Под ред. В.Г. Карцева. – М.: МБФНП, 2010. – С. 142-148.
18. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / [Goel R.K., Singh D., Lagunin A. et al.] // Med. Chem. Res. – 2011. – №20 (9). – P. 1509-1514.
19. Фильц О.А. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов / О.А. Фильц, В.В. Поройков // Успехи химии, 2012. – №81 (2). – С. 158-174.
20. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глориезова и др. // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 137-143.
21. Poroikov V. PASS: identification of probable targets and mechanisms of toxicity / [V. Poroikov, D. Filimonov, A. Lagunin et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2007. – Vol. 18, №1-2. – P. 101-110.
22. Way2Drug. Predictive services understanding. Chemical-Biological Interactions. – Режим доступа: <http://www.way2drug.com/passonline>
23. Веб-ресурсы для прогнозирования биологической активности органических соединений / [Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Филимонов Д.А. и др.] // Известия академии наук. Серия химическая. – 2016. – №2. – С. 384-393.

24. ChemSpider. Search and share chemistry. – Режим доступу: <http://www.chemspider.com>
25. SuperPred. – Режим доступу: <http://prediction.charite.de>
26. DRAR-CPI, a server for predicting Drug Repositioning and Adverse Reaction via Chemical-Protein Interactome. – Режим доступу: <https://cpi.bio-x.cn/drar/>

REFERENCES

1. Khimiiia ta biolohichna aktyvnist 2(4)-tiokhinoliniv i 9-tioakrydyniv : monohrafiia / Brazhko O.A., Omelianchuk L.O., Zavhorodnii M.P., Martynovskyi O.O. – Zaporizhzhia: ZNU, 2012. – S. 236.
2. Brazhko O.O. Riznovydy biolohichnoi aktyvnosti 4-tiopokhidnykh khinolinu / O.O. Brazhko // Moloda nauka – 2013: VI univ. nauk.-prakt. konf. stud., asp- v ta mol. uchenykh, 9-11 kvitnia 2013 r.: tezy dop. – Zaporizhzhia, ZNU, 2013. – S. 16-18.
3. Prohnoz spektra biolohichnoi aktyvnosti spolkuk yak osnova dlia poshuku novykh biorehulatoriv v riadu 4-tiopokhidnykh khinolinu / [Labenska I.B., Kornet M.M., Hencheva V.I. ta in.] // Biolohichno aktyvni rehovyny i materialy: fundamentalni ta prykladni pytannia otrymannia ta zastosuvannia : mizhnar. nauk. - prakt. konf., 27 travnia-01 chervnia 2013 r.: tez. dop. – Novyi Svit, 2013. – S. 193-194.
4. Brazhko O.O. The biological activity of 4-thioquinolines (review) / O.O. Brazhko // Visnyk ZNU. Seria: Biolohichni nauky. – 2014. – № 2. – S. 225-234.
5. Hencheva V.I. Biolohichno aktyvni rehovyny sered 4-S-zamishchenykh pokhidnykh khinolinu / Hencheva V.I. // Suchasni problemy biolohii ekolohii ta khimii : IV mizhn. nauk.-prakt. konf., 13-15 travnia 2015 r. : tezy dop. – Zaporizhzhia : Polihrafichnyi tsentr «CopyArt», 2015. – S. 172-173.
6. Kornet M.M. Pokhidni S-(khinolin-4-il)-L-tsysteinu: vidomi biorehulatory ta perspektyvni napriamy yikh doslidzhennia (ohliad literatury) / M.M. Kornet // Visnyk ZNU. Biolohichni nauky. – 2015. – № 2. – S. 208-217.
7. Kornet M.M. Anahetychna aktyvnist pokhidnykh S-(khinolin-4-il)-L-tsysteinu / M.M. Kornet // Visnyk ZNU. Biolohichni nauky. – 2015. – № 1. – S. 174-183.
8. Labenska I.B. Biolohichna aktyvnist N-atsylnykh pokhidnykh S-(2-metylkhinolin-4-il)-L-tsysteinu: avtoref. dys. Na zdobuttia nauk. Stupenia kand. biol. nauk : spets. 02.00.10 «Biorhanichna khimiiia» / I.B. Labenska. – Zaporizhzhia, 2010. – 22 s.
9. Synthesis and Src kinase inhibitory activity of a series of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles / [Boschelli D.H., Boschelli F., Wang Y.D. et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2001. – Vol. 44, № 5. – S. 822-833.
10. Tissue-selective nonsteroidal progesterone receptor modulator: 7,9-difluoro-5-(3-methylcyclohex-2-enyl)-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydro-chromeno[3,4-f]quinoline / [Pedram B., Oeveren A., Marschke K.B. et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2008. – Vol. 51, № 13. – S. 3696-3699.
11. 4-Anilino-7-pyridyl-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors / [Nan Z., Biqi W., Boschelli F. et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2009. – Vol. 19, № 17. – S. 5071-5074.
12. New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties / [Eswaran S., Adhikari A.V., Chowdhury I.H. et al.] // Eur. J. Med. Chem. 2010. – Vol. 45, № 8. – S. 3374-3383.

13. Manikandan Alagumuthu. Molecular docking, discovery, synthesis and pharmacological properties of new 6-substituted-2-(3-phenoxyphenyl)-4-phenyl quinoline derivatives, an approach to developing potent DNA gyrase inhibitors/antibacterial agents / Manikandan Alagumuthu, Sivakumar Aramugam // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 25, №4. – S. 1448-1455.
14. New derivatives of 7-chloroquinolin-4-amine with antiprotozoal activity / [Faist J., Hinteregger C., Werner S. et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 25, №3. – S. 941-948.
15. Xiaoqiang W. Design, synthesis and biological of novel 4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives as selective c-Met inhibitors / [Xiaoqiang W., Nan J., Zhao S. et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 25, №3. – S. 886-896.
16. He Y.H. Inhibition of DNA adduct formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline by dietary indole-3-carbinol in female rats / Y. H. He, H.A. Schut // *Journal of biochemical and molecular toxicology*. – 1999. – Vol. 13, № 5. – S. 239-247.
17. Комп'ютерне прогнозування біологічної активності природних сполучень у якій прозводних / [Poroikov V.V., Fylymonov D.A., Lahunin A.A. y dr.] V kn. *Sovremennye aspekty khimyy heterotsyklov* / Pod red. V.H. Kartseva. – M.: MBFNP, 2010. – S. 142-148.
18. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / [Goel R.K., Singh D., Lagunin A. et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2011. – №20 (9). – P. 1509-1514.
19. Fylts O.A. Konstruyrovanye molekul s zadannymy svoystvamy s yspolzovanyem byblyotek strukturnykh frahmentov / O.A. Fylts, V.V. Poroikov // *Uspekhy khimyy*, 2012. – №81 (2). – S. 158-174.
20. Poroikov V.V. Комп'ютерне предсказание біологічної активності хімічних вешеств: виртуальна хемогеніка / V.V. Poroikov, D.A. Fylymonov, T.A. Hloryozova y dr. // *Vestnyk VOHyS*. – 2009. – T. 13, №1. – S. 137-143.
21. Poroikov V. PASS: identification of probable targets and mechanisms of toxicity / [V. Poroikov, D. Filimonov, A. Lagunin et al.] // *SAR and QSAR in Environmental Research*. – 2007. – Vol. 18, №1-2. – P. 101-110.
22. Way2Drug. Predictive services understanding. *Chemical-Biological Interactions*. – Режим доступу: <http://www.way2drug.com/passonline>
23. Veb-resursy dlia prognuzovaniya biologicheskoi aktivnosti orhanycheskykh soedyneni / [Druzhylovskiy D.S., Rudyk A.V., Fylymonov D.A. y dr.] // *Yzvestiya akademyy nauk. Seryia khimicheskaya*. – 2016. – №2. – S. 384-393.
24. ChemSpider. Search and share chemistry. – Rezhym dostupu: <http://www.chemspider.com>
25. SuperPred. – Rezhym dostupu: <http://prediction.charite.de>
26. DRAR-CPI, a server for predicting Drug Repositioning and Adverse Reaction via Chemical-Protein Interactome. – Rezhym dostupu: <https://cpi.bio-x.cn/drar/>

Рецензенти: Панасенко О.І., зав. кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, д.фарм.н., професор ;
Завгородній М.П., к.б.н, доцент кафедри хімії ЗНУ