

УДК: 547.831:542.913

СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ДЕСКРИПТОРИ 8-АЛКОКСИЗАМІЩЕНИХ 4-ТІОХІНОЛІНІВ

Бражко О.А., д.б.н., професор, Завгородній М.П., к.б.н., доцент,

Генчева В.І., к.б.н., доцент, Терещенко В.О., магістрант, Бондаренко Н.О., магістрант

Запорізький національний університет Україна, 69600, м. Запоріжжя, вул. Жуковського, 66genchevaviktoriya@gmail.com

У статті проаналізовано основні наукові роботи щодо біологічної дії похідних хіноліну та проведено комп'ютерний прогноз основних дескрипторів.

Мета – систематизувати наукові публікації, які відображають біологічну активність похідних хіноліну та провести аналіз комп'ютерного прогнозування дескрипторів нових маловідомих сполук на основі 8-алкоксизаміщених 4-тіохінолінів.

Методи. За допомогою комп'ютерних пакетів програм Chem Office 6.0, ACDlabs 10 та веб-ресурсів ChemAxon, Molinspiration, ALOGPS було проведено прогнозування деяких дескрипторів 8-алкоксизаміщених 4-тіохінолінів.

Результати та висновки. Синтезовані нові 8-алкоксизаміщені 4-тіохіноліни. Проведено оцінку перспективності синтезу (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх естерів за допомогою теоретично визначених дескрипторів. Вивчені параметри для можливої сполуки-лідера – лікоподібні властивості. Встановлено, що середні значення: молекулярної маси 360,93 г/моль; кількості донорів водневого зв'язку – 1; кількості акцепторів водневого зв'язку – 5; кількості обертаючих орбіталей – 7; загальної площі поверхонь молекули – 93,00 Å²; кількості циклів 3; 1-2 нітрогрупи. Розраховані коефіцієнти ліпофільності за допомогою різних програм; середні значення яких коливаються в межах 3,26 – 4,07551. Вказані результати відповідають лікоподібним характеристикам для майбутніх лікарських субстанцій, що свідчить про актуальність синтезу та подальшого розгляду біологічної активності сполук.

Ключові слова: похідні хіноліну, дескриптори, лікоподібність, ліпофільність, Log P, біодоступність.

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ДЕСКРИПТОРЫ 8-АЛКОКСИЗАМЕЩЕННЫХ 4-ТИОХИНОЛИНОВ

Бражко А.А., д.б.н., профессор, Завгородний М.П., к.б.н., доцент, Генчева В.И., к.б.н.,

доцент, Терещенко В.А., магистр, Бондаренко Н.А., магистр

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

В статье проанализированы основные научные работы по биологической действии производных хинолина и проведения компьютерный прогноз основных дескрипторов.

Цель – систематизировать научные публикации, отражающие биологическую активность производных хинолина и провести анализ компьютерного прогнозирования дескрипторов новых малоизвестных соединений на основе 8-алкоксизамещенных 4-тиохинолинов.

Методы. С помощью компьютерных пакетов программ Chem Office 6.0, ACDlabs 10 и веб-ресурсов ChemAxon, Molinspiration, ALOGPS было проведено прогнозирование некоторых дескрипторов 8-алкоксизамещенных 4-тиохинолинов.

Результаты и выводы. Синтезированы новые 8-алкоксизамещенные 4-тиохинолины. Проведена оценка перспективности синтеза (8-метокси-2-фенилхинолин-4-илтио)карбоновых кислот и их эфиров с помощью теоретически определенных дескрипторов. Изучены параметры возможного соединения-лидера – свойства подобных лекарствам. Установлено, что среднее значение: молекулярной массы 360,93 г/моль; количества доноров водородной связи – 1; количества акцепторов водородной связи – 5; количества вращающихся орбиталей – 7; общей площади поверхностей молекулы – 93,00 Å²; количество циклов 3; 1-2 нитрогруппы. Рассчитаны коэффициенты липофильности с помощью различных программ; средние значения которых колеблются в пределах 3,26 – 4,07551. Указанные результаты соответствуют характеристикам подобным лекарствам для

будущих лекарственных субстанций, что свидетельствуют об актуальности синтеза и дальнейшего рассмотрения биологической активности соединений.

Ключевые слова: производные хинолина, дескрипторы, ликоподибность, липофильность, Log P, биодоступность.

SYNTHESIS AND SOME DISCRIPTORS OF 8-ALKOXY SUBSTITUTED 4-THIOQUINOLINE

Brazhko A.A., Zavorodnii M.P., Gencheva V.I., Tereshchenko V.A., Bondarenko N.A.

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

A key problem in modern bioorganic and pharmaceutical chemistry is constructing of medications («drug design») – search of new effective medicinal preparations on the basis of dependence a «structure is biological activity». For the search of new potential bioactive substances use different modern methods. As an important index of future medicinal facilities is used by drug like descriptions.

«Drug like» characteristics are properties that influence a biological effect (distribution, absorption, excretion, toxicity and metabolism).

The main characteristic of bioavailability, biotransformation and the ability to neutralize a substance is lipophilicity.

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 new of the little-known compounds based on the 8-alkoxy substituted 4-thioquinolines.

Materials and methods of research

Most attractive for a synthesis and research of biological activity are derivatives of quinoline with the fragment of 2-phenyl-8-substituted 4-thioquinoline.

The objects of our study were synthesized by the method of Konrad-Limpaha-Knorr in the laboratory of biotechnology of PHAS ZNU (8-methoxy-2-phenylquinoline-4-ylthio)carboxylic acids and their esters.

The synthesis is based on a receipt from a heterocyclic predecessor and conducted in a few stages.

To confirm the synthesized compounds and further study set a structure, physical and chemical properties, basic parameters.

We have carried out a projected screening of the bioactivity of the synthesized compounds using computer software packages Chem Office 6.0, ACDlabs 10 and the Internet resources ChemAxon, Molinspiration, ALOGPS.

Results and their discussion

Determined that the synthesized compounds comply with the rule of Lipinsky and the amendments of his colleagues. The average molecular weight of 360.93 g / mol; 1 hydrogen bond donor; 5 hydrogen bond acceptors; 7 rotating orbitals; molar refractivity of 102 cm³; TPSA up to 93 Å²; lipophilia 3; number of cycles 3; nitro groups 2.

The indicated results answer ликоподібним descriptions for future medical substances, that testifies to actuality of synthesis and further consideration of biological activity of the compounds.

Conclusions

1. Synthesized 8-alkoxy-substituted 4-thioquinolines, namely (8-methoxy-2-phenylquinoline-4-ylthio) carboxylic acids and their esters.
2. To evaluate the prospects of synthesis of compounds with a biologically active quinoline fragment, some theoretically calculated acidic properties are presented, namely: molecular weight, number of donors and acceptors of hydrogen bond, number of rotating orbitals, molecular refractoriness, polarization, total area of the polar surfaces of the molecule (TPSA), lipophilicity.
3. Using computer software, the gross formula and elemental composition are defined.
4. Based on the results of lipophilic synthesis (8-methoxy-2-phenylquinoline-4-ylthio) carboxylic acids and their esters correspond to the Lipinsky rule (from -0.5 to +5.6), and therefore compounds are hydrophilic, well-soluble in lipids, and have high bioavailability.
5. The above results testify to the urgency of the synthesis and detailed consideration of the biological activity of compounds as a future medicinal substance.

Key words: quinoline derivatives, descriptors, drug-like, lipophilicity, Log P, bioavailability

ВСТУП

Ключовою проблемою в сучасній біоорганічній та фармацевтичній хімії є конструювання ліків («drug design») – пошук нових ефективних лікарських препаратів (ЛП) на основі залежності «структура – біологічна активність» [1, 2]. Для пошуку нових потенційних біологічно активних речовин (БАР) використовують різні сучасні методи [3] (QSAR [4], прогнозування біологічної активності, *in vitro* і *in vivo*), які вимагають чималих затрат та часу. Як важливий показник майбутніх лікарських засобів (ЛЗ) використовують лікоподібні («drug like») характеристики (вигідні або необхідні властивості ЛП) [5].

Лікоподібні характеристики включають в себе властивості, які впливають на біологічний ефект та включають в себе розподілення, абсорбцію, виділення, токсичність та метаболізм [2].

У роботах Ганга, Фуджити і Лео як основна характеристика біодоступності, біотрансформації та можливості знешкодження речовини є ліпофільність (константа розподілу logP) [6].

Особливу цікавість для створення ЛП науковцями присвячено синтезу та дослідженню біологічної активності похідних хіноліну, які вже знайшли себе в медицині, як ЛЗ різного призначення та дозволяють видозмінювати молекулу для синтезу нових сполук [7-18]. Отже, на наш погляд, найпривабливіші, недосліджені, з широким спектром та високим індексом біологічної дії є речовини з фрагментом 2-феніл-8-заміщені 4-тіохіноліни.

Мета роботи: синтез в лабораторії біотехнології ФАР ЗНУ нових БАР на основі тіохіноліну, вивчення їх лікоподібності та комп'ютерне прогнозування деяких дескрипторів 8-алкоксизаміщених 4-тіохінолінів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом досліджень є 8-алкоксизаміщені 4-тіохіноліни, синтезовані в лабораторії біотехнології ФАР ЗНУ (рис. 1).

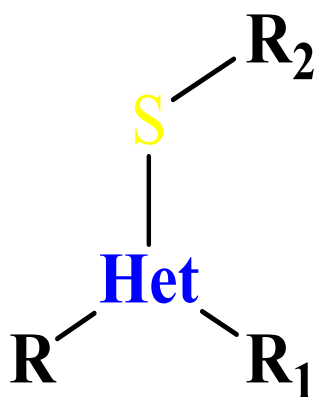


Рисунок 1 – Загальна формула (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних: Het – хінолін, R – 8-OCH₃, R₁ – 2-C₆H₅, R₂ – залишки карбонових кислот, естерів

Синтез 8-алкоксизаміщених 4-тіохінолінів (метод Конрада-Лімпаха-Кнорра [19]) заснований на отриманні з гетероциклічного попередника і проводився у декілька стадій (рис. 2, 3) [19, 20].

Синтез ґрунтується на взаємодії (2-метоксифеніл)аміну (I) (етап А, рис. 2) з етилбензоїл ацетатом (II) (етап А, рис. 2). При температурі 35-40 °С в оцтовій кислоті амін

конденсується за більш реакційно здатною кетогрупою, утворюючи етил 3-((2-метоксифеніл)іміно)-3-фенілпропаноат (III) (етап А, рис. 2).

На другому етапі (етап В, рис. 2) етил 3-((2-метоксифеніл)іміно)-3-фенілпропаноат (III) під дією температури циклізується (з виділенням етанолу). В результаті реакції отримали 8-метокси-2-фенілхінолін-4-он (IV).

На третьому етапі (етап С, рис. 2) проведено взаємодію з п'ятихлористим фосфором (у середовищі фосфор (III) трихлороксиду) з утворенням 4-хлоро-8-метокси-2-фенілхіноліну (V) [20].

На четвертому етапі (етап D) (рис. 3) взаємодіяли 4-хлоро-8-метокси-2-фенілхінолін (V) та залишки меркаптокарбонових кислот з утворенням 8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот. Отриманні карбонові кислоти піддали реакції етерифікації (етап E) відповідними естерами.

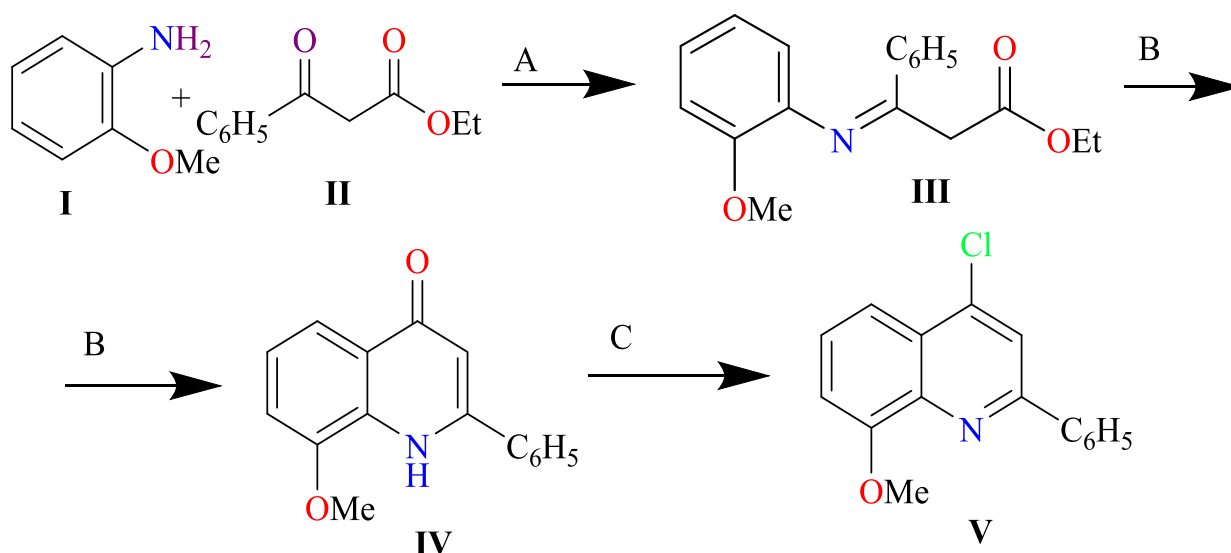


Рисунок 2 – Схема синтезу 4-хлоро-8-метокси-2-фенілхіноліну: А – перший етап синтезу 3-((2-метоксифеніл)іміно)-3-фенілпропаноату (I – (2-метоксифеніл)амін; II – етилбензоїл ацетат); В – другий етап синтезу 8-метокси-2-фенілхінолін-4-ону (III – етил 3-((2-метоксифеніл)іміно)-3-фенілпропаноат, IV – 8-метокси-2-фенілхінолін-4-он); С – третій етап синтезу 4-хлоро-8-метокси-2-фенілхінолін (V – 4-хлоро-8-метокси-2-фенілхінолін)

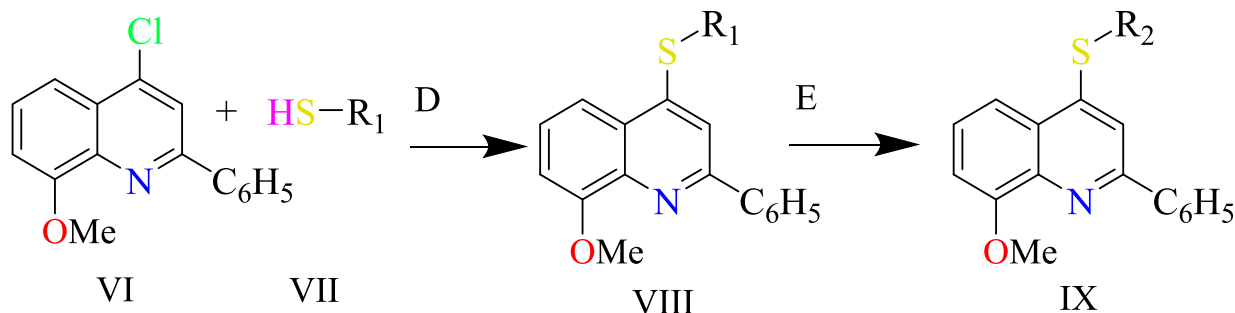


Рисунок 3 – Синтез (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх естерів: R – OCH₃, R₁ – C₆H₅, R₂ – залишки карбонових кислот, R₃ – залишок естеру меркаптокарбонової кислоти; D – синтез (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот (VI – 4-хлоро-8-метокси-2-фенілхінолін, VII – залишок меркаптокарбонової кислоти, VIII – (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонова кислота); E – етерифікація (VIII – (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонова кислота, IX – естер);

Е (VIII – (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонова кислота, IX – естер (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонової кислоти)

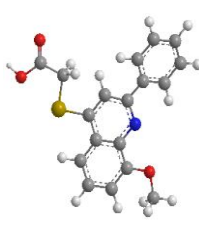
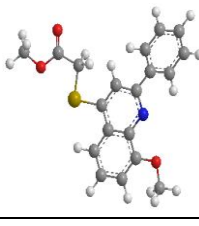
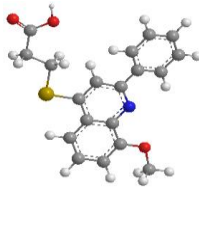
При синтезі нової сполуки постає необхідність у встановленні її будови, фізико-хімічних властивостей, основних параметрів. Фундаментальними параметрами сполуки-лідера є властивості, які впливають на біологічний ефект – лікоподібні властивості [1, 2, 21].

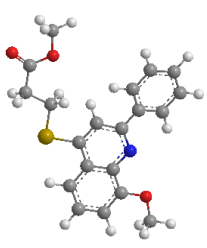
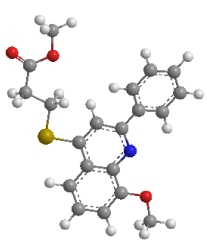
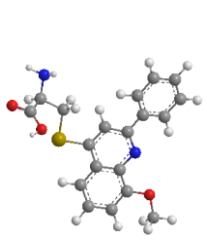
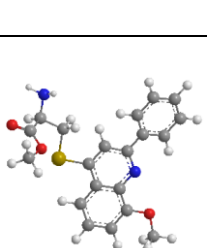
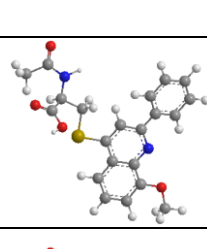
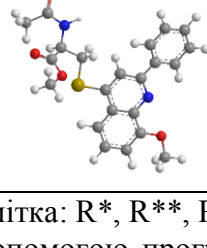
Здійснено прогнозований скринінг біоактивності синтезованих сполук за допомогою комп'ютерних пакетів програм Chem Office 6.0, ACDlabs 10 та інтернет ресурсів ChemAxon [22], Molinspiration [23], ALOGPS [24].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами синтезовано (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти та естери (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот (див. рис. 1). Особливості структури синтезованих сполук (VV1 – VV8) представлено в табл. 1.

Таблиця 1 – Структура та назва (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот і відповідних естерів

Шифр сполуки	3D модель синтезованих сполук (Chem Office 6.0)	Назва сполуки укр./англ.	R *	R ₁ **	R ₂ ***	Брутто-формула
1	2	3	4	5	6	7
VV1		2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)ацетатна кислота / 2-((8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)thio)acetic acid	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₃ O ₂	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃ S
VV2		Метилловий ефір 2-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)ацетатної кислоти / methyl 2-((8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)thio)acetate	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₃ H ₆ O ₂	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃ S
VV3		3-((8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота / 3-((8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)thio)propanoic acid	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₃ H ₅ O ₂	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃ S

Продовження таблиці 1						
1	2	3	4	5	6	7
VV 4		Метилловий ефір 3-((8- метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)пропанової кислоти / methyl 3-((8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)thio)propanoate	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₄ H ₇ O ₂	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ S
VV 4		Метилловий ефір 3-((8- метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)пропанової кислоти / methyl 3-((8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)thio)propanoate	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₄ H ₇ O ₂	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ S
VV 5		S-(8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)цистеїну / S-(8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)cysteine	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ NO ₂	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S
VV 6		Метилловий ефір S-(8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)цистеїну / methyl S-(8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)cysteinate	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₄ H ₈ NO ₂	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S
VV7		N-ацетил-S-(8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)цистеїну / N-acetyl-S-(8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)cysteine	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₅ H ₉ NO ₃	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ S
VV8		Метилловий ефір N-ацетил-S-(8-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)цистеїну / methyl N-acetyl-S-(8-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)cysteinate	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₀ NO ₃	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ S

Примітка: R*, R**, R*** дивись вище рис. 1.

За допомогою програми Chem Office 6.0 теоретично обчислено елементний склад сполук, співвідношення якого графічно представлено на рис. 4-11.

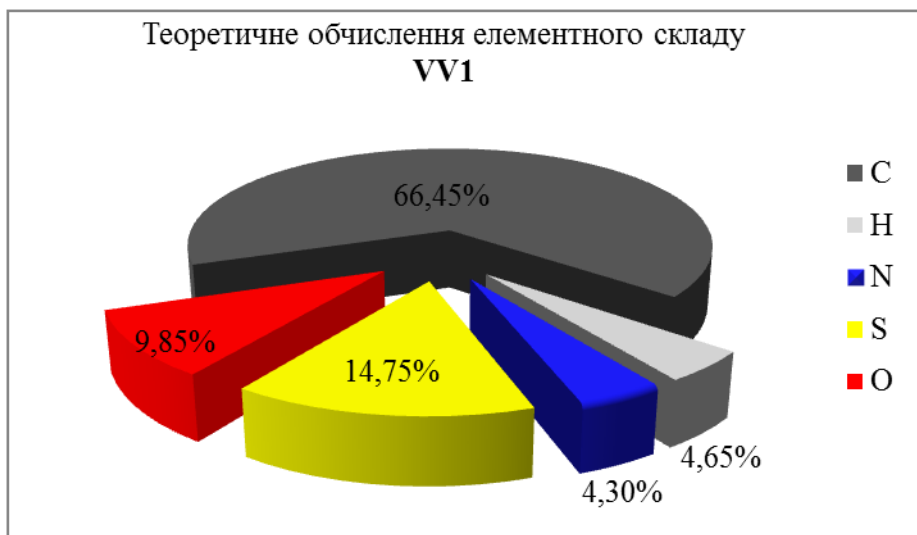


Рисунок 4 – Співвідношення елементарного складу сполуки VV1

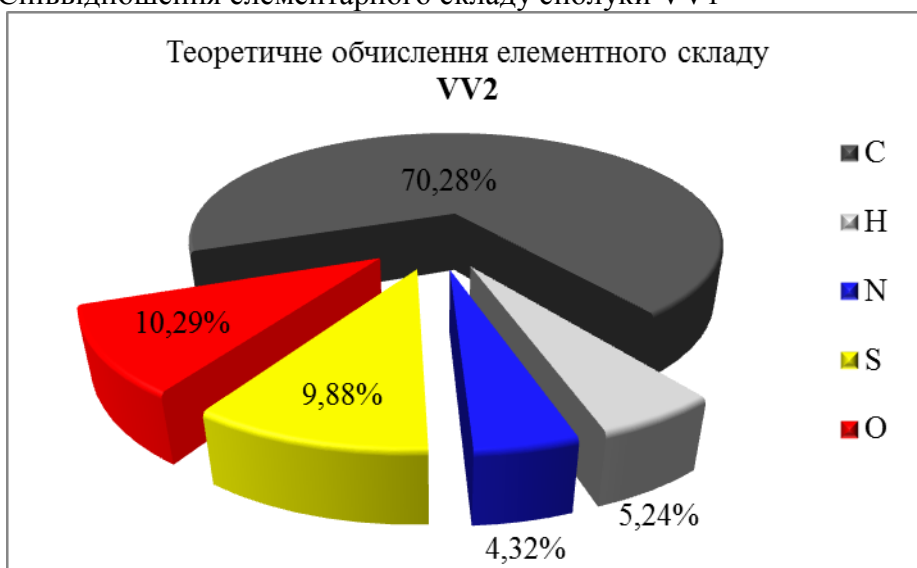


Рисунок 5 – Співвідношення елементарного складу сполуки VV2

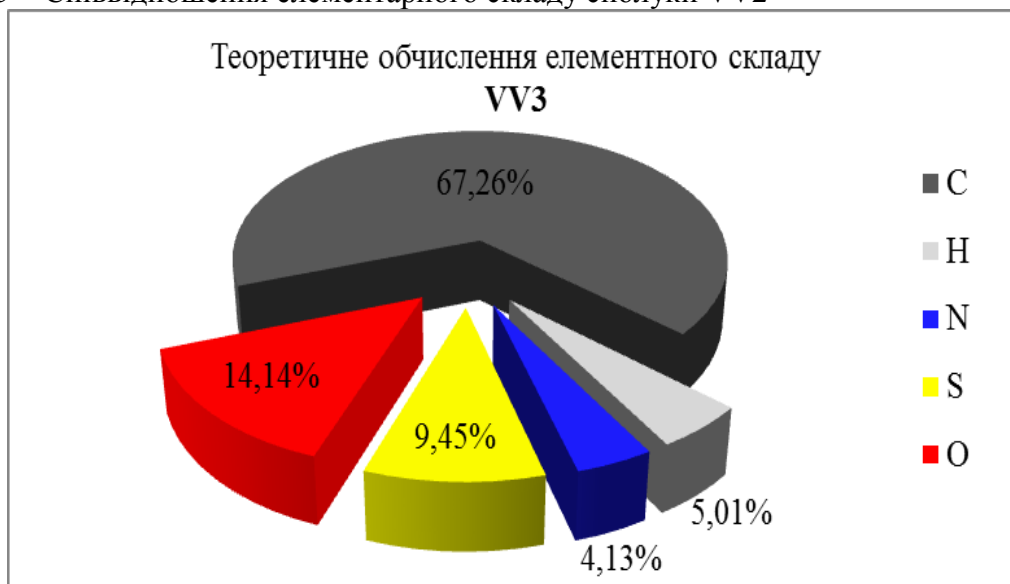


Рисунок 6 – Співвідношення елементарного складу сполуки VV3

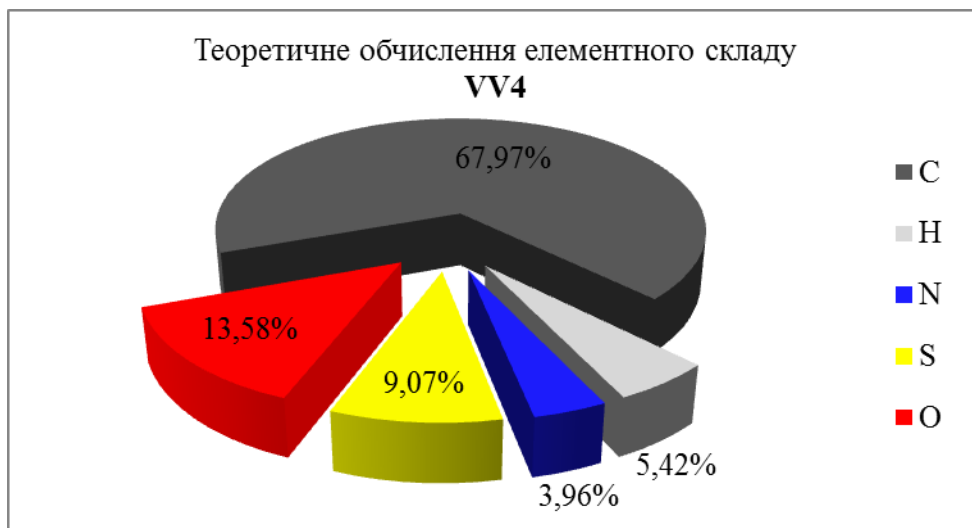


Рисунок 7 – Співвідношення елементарного складу сполуки VV4

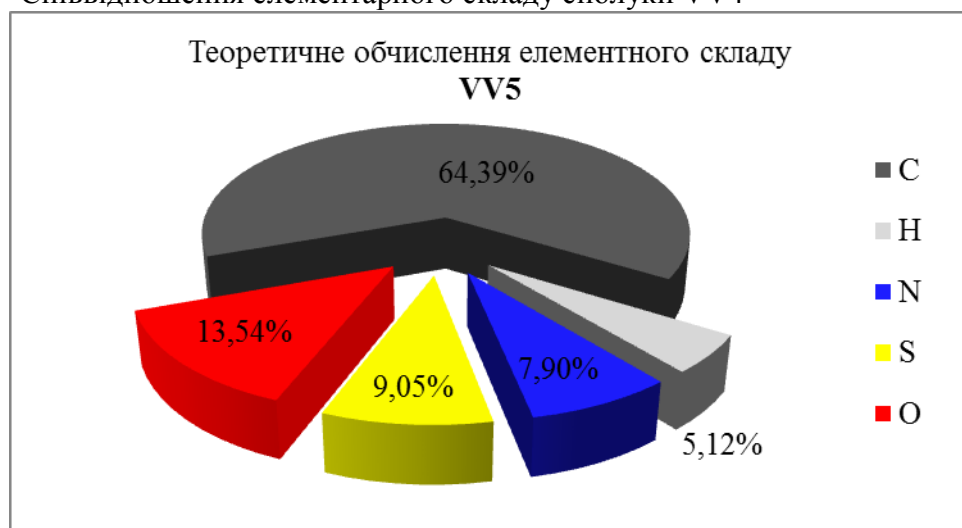


Рисунок 8 – Співвідношення елементарного складу сполуки VV5

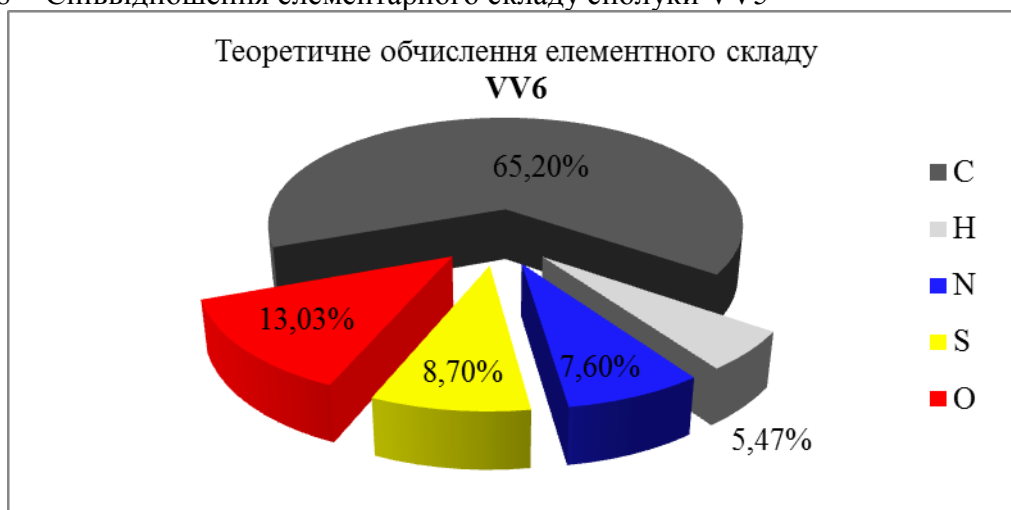


Рисунок 9 – Співвідношення елементарного складу сполуки VV6

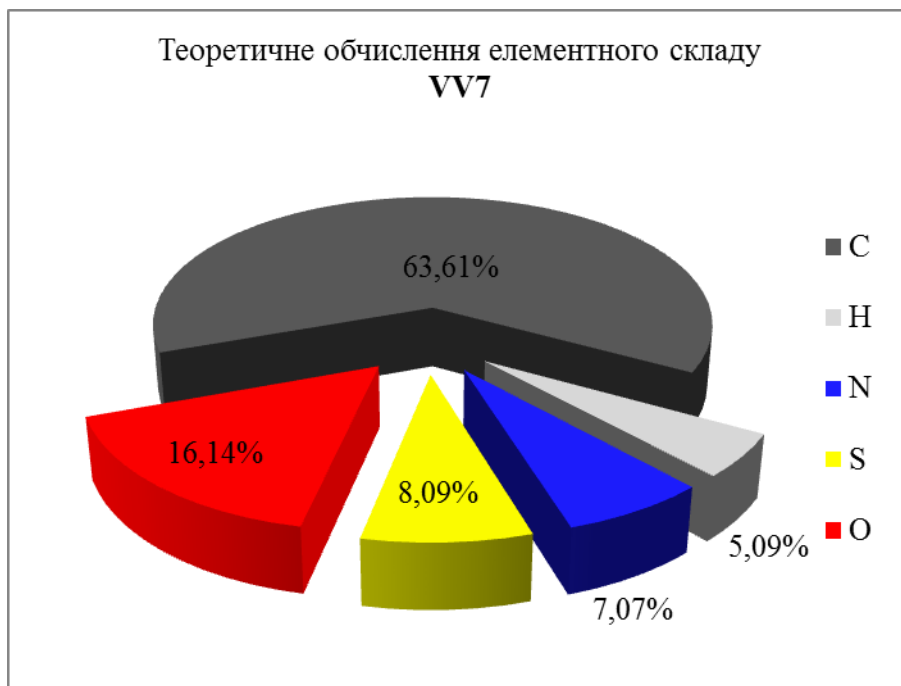


Рисунок 10 – Співвідношення елементарного складу сполуки VV7

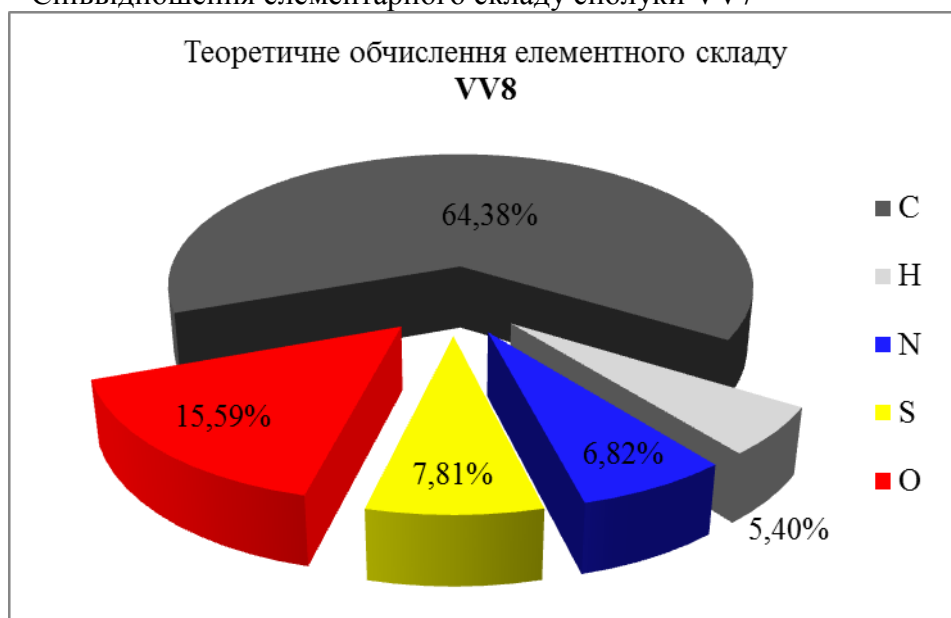


Рисунок 11 – Співвідношення елементарного складу сполуки VV8

Синтезовані сполуки містять 5 видів атомів, а саме: атоми Карбону (C) в діапазоні 63,62% (VV5) – 67,97% (VV4); Гідрогену (H) – 4,65% (VV1) – 5,47% (VV6); Нітрогену (N) – 4,13% (VV2) – 7,90% (VV5); Сульфуру (S) – 9,85% (VV1) – 16,14% (VV7); та Оксигену (O) – 7,81% (VV2) – 14,75% (VV7).

Вивчення залежності «структура – біологічна активність» неможливо без вивчення критеріїв лікоподібності. Згідно з емпіричним правилом Ліпінського та його колег з поправками до фундаментальних параметрів кандидата до ЛЗ відносяться: кількість кілець, нітрогруп, розмір молекули (молекулярна маса (MW)); молярна рефракторність (MR); поляризація; кількість донорів, акцепторів водневого зв'язку та обертаючих орбіталей; ліпофільність (здатність проникати крізь мембрани) [1, 2, 21, 25].

Для детального вивчення синтезованих (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх естерів було розраховано за допомогою інтернет програми Chem Axon [22] критерії лікоподібності (табл. 2).

Таблиця 2 – Значення критеріїв лікоподібності (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх естерів

Шифр сполук	MW, г/моль	Кількість			TPSA, А ²	MR, ± 0,4 см ³
		донорів водневого зв'язку	акцепторів водневого зв'язку	обертаючих орбіталей		
1	2	3	4	5	6	7
VV1	325.38	1	4	5	84,72	92,10
VV2	339.41	0	4	6	73,72	96,93
VV3	339.41	1	4	6	84,72	96,73
VV4	353.44	0	4	7	73,72	101,56
VV5	354.42	3	5	6	110,74	100,33
VV6	368.45	2	5	7	99,74	105,17
VV7	396.46	2	6	7	113,82	109,73
VV8	410.49	1	6	8	102,82	114,57
Інтервал значень	325,38 – 410,49	0 – 3	4 – 6	5 – 8	73,72 – 113,82	92,10 – 114,57
Середнє значення	360,93	1,25	5,25	7,1	93,00	102,14
Максимально допустиме значення	500	5	10	10	140	130

Аналізуючи отримані результати розрахунку критеріїв лікоподібності (табл. 2) вказує на те, що (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти та їх естери не мають жодних відхилень від правил Ліпінського, а саме: MW не більше 500 г/моль; не більше 5 донорів водневого зв'язку; не більше 10 акцепторів водневого зв'язку та обертаючих орбіталей; молярна рефрактерність (MR) від 40 до 130 см³; TPSA до 140 А²; кількість циклів менше 5, не більше 3 нітрогруп [1, 2, 21, 25-32].

Важливим критерієм для майбутніх ЛЗ є ліпофільність (Log P) – параметр для прогнозу транспорту крізь ліпідні мембрани [25-29].

Молекули з високими значеннями Log P затримуються в мембрані. Тільки ці молекули з проміжними значеннями Log P (наприклад, від 0 до 5) легко перетинають мембрани (за допомогою пасивної дифузії) [2].

З метою подальшого дослідження синтезованих речовин визначено Log P за допомогою різних комп'ютерних програм Chem Office 6.0, ACDlabs 10 та інтернет ресурсів ChemAxon [22], Molinspiration [23], ALOGPS [24] і представлені нижче у табл. 3.

Таблиця 3 – Результати визначення ліпофільності за допомогою комп'ютерних програм для (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтію)карбонових кислот та їх естерів

Шифр сполуки	ClogP* (Chem Office)	Log P			MiLogP** (Molinspiration)	ALOGP*** ALOGPS 2.1
		Chem Axon	ACDIabs	Chem Office		
1	2	3	4	5	6	7
VV1	4,34643	3,80	3,32 ± 1,06	3,80	3,75	3,97
VV2	4,72243	3,95	3,32 ± 1,12	4,06	4,37	4,57
VV3	4,67543	4,25	3,69 ± 1,52	4,09	4,02	4,32
VV4	5,05143	4,39	3,70 ± 1,14	4,35	1,16	5,00
VV5	2,08683	1,01	3,30 ± 1,53	3,05	4,33	0,58
VV6	3,90123	3,41	3,05 ± 1,17	3,32	3,23	3,66
VV7	3,82563	2,94	2,92 ± 1,54	2,98	1,43	3,29
VV8	3,99463	3,23	2,81 ± 1,19	3,25	3,50	3,97
Інтервал значень	2,08683 – 5,05143	1,01 – 4,39	2,81 ± 1,19 – 3,70 ± 1,14	2,98 – 4,35	1,16 – 4,37	0,58 – 5,00
Середнє значення	4,07551	3,3725	3,26	3,61	3,22	3,67

Примітка: ClogP* – розрахований за допомогою алгоритму Leo and Hansch [33, 35];

MiLogP** – розрахований за допомогою алгоритму *Moriguchi* [33, 34];

ALOGP*** – розрахований за допомогою алгоритму Ghose-Crippen (Кріппен) [36]

Аналізуючи отримані результати теоретичного розрахунку ліпофільності спостерігається збільшення значень Log P (табл. 3) представлені в ряді: VV5 < VV7 < VV6 < VV8 < VV1 < VV3 < VV2 < VV4 (див. табл.1). При подовженні карбонового ланцюга на CH₂-групу та етерифікація відповідних кислот (випадок VV1-VV4) відбувається підвищення ліпофільності сполук. Наявність аміно-групи знижують коефіцієнт ліпофільності (VV5) в порівнянні з VV3. Ацетилювання призводить до збільшення показника LogP (VV7) в порівнянні з VV5. Значення LogP менше 5, отже відповідає критеріям «правила п'яти».

ВИСНОВКИ

1. Синтезовані 8-алкоксизаміщені 4-тіохіноліни, а саме (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтію)карбонові кислоти та їх естери.
2. Для оцінки перспективності синтезу сполук з біологічно-активним фрагментом хіноліну приведені деякі теоретично розраховані лікоподібні властивості, а саме: молекулярна маса, кількість донорів та акцепторів водневого зв'язку, кількість обертаючих орбіталей, молекулярна рефрактерність, поляризація, загальна площа полярних поверхонь молекули (TPSA), ліпофільність.
3. За допомогою комп'ютерних програм визначено брутто-формулу та елементний склад.
4. На основі результатів ліпофільності синтезовані (8-метокси-2-фенілхінолін-4-ілтію) карбонові кислоти та їх естери відповідають правилу Ліпінського (від -0,5 до +5,6), а отже, сполуки гідрофільні, добре розчинні у ліпідах і мають високу біодоступність.

5. Вищевказані результати свідчать про актуальність синтезу та детального розгляду біологічної активності сполук як майбутню лікарську субстанцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перегода Л.О., Северіна Г.І., Георгіянец В.А., Гриненко В.В. Фармакологічні властивості похідних триазолопіримідину та кількісні співвідношення «структура-протисудомна активність». *Медична хімія*. 2011. Т. 13. № 2. С. 79-83.
2. Дамінський Д.В., Драпак І.В., Зіменковський Б.С., Хилюк Д.В., Лесик Р.Б. Використання drug-like характеристик у пошуку нових біологічно активних сполук з ряду 2-меркаптоарила(гетерил)крилових кислот та споріднених гетероциклічних систем. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 1-2. С. 182-189.
3. Chen Z., Huang G.H., Chan C.W., Geng L.Q., Xia J., Development of an Expert System for the Remediation of Petroleum-Contaminated Sites, Environmental Modeling and Assessment. *Springer Science, Business Media B.V.* 2003. Vol. 8, № 4. P. 323-334.
4. Jäntschi L. Molecular Descriptors Family on Structure Activity Relationships 1. The review of Methodology, Leonardo *Electronic Journal of Practices and Technologies, AcademicDirect*. 2005, Issue 6, P. 76-98.
5. Василюк С.В., Хоміцька Г.М., Монька Н.Я., Шиян Г.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П. Синтез карбоксиалкілових естерів ароматичних тіосульфокислот та прогнозування їх біологічної активності на основі віртуального скринінгу і drug-like характеристик. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*. Хімія, технологія речовин та їх застосування. 2013. № 761. С. 137-142.
6. Бойсренко О.П., Лоїнова Л.П., Куліков А.Ю, Іващенко А.Л., Галат М.М. Залежності утримування – гідрофобність для конденсованих ароматичних вуглеводнів та естерів п-гідроксибензойної кислоти за даними міцелярної рідинної хроматографії. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2007. Vol. 2. P. 3-16.
7. Бражко О.О. Різновиди біологічної активності 4-тіопохідних хіноліну. *Молода наука – 2013: VI унів. наук.-практ. конф. студ., асп- в та мол. учених*, 9-11 квітня 2013 р.: тези доп. 9-11 квітня 2013 р. Запоріжжя. 2013. С. 16-18.
8. Boschelli D.H., Boschelli F., Wang Y.D. et al. Synthesis and Src kinase inhibitory activity of a series of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles. *Journal of medicinal chemistry* 2001. Vol. 44, № 5. P. 822-833.
9. Xiaoqiang W., Nan J., Zhao S. et al. Design, synthesis and biological of novel 4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives as selective c-Met inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, №3. P. 886-896.
10. Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Завгородній М.П., Мартиновський О.О. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів : монографія. Запоріжжя: ЗНУ, 2012. 236 с.
11. Pedram B., Oeveren A., Marschke K.B. et al. Tissue-selective nonsteroidal progesterone receptor modulator: 7,9-difluoro-5-(3-methylcyclohex-2-enyl)-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydrochromeno[3,4-f]quinoline. *Journal of medicinal chemistry*. 2008. Vol. 51, № 13. P. 3696-3699.
12. Генчева В.І. Біологічно активні речовини серед 4-S-заміщених похідних : *Сучасні проблеми біології екології та хімії* : матеріали IV міжн. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 13-15 травня 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 172-173.

13. Nan Z., Biqi W., Boschelli F. et al. 4-Anilino-7-pyridyl-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009. Vol. 19, № 17. P. 5071-5074.
14. Корнет М.М. Похідні S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну: відомі біорегулятори та перспективні напрями їх дослідження (огляд літератури). *Вісник ЗНУ*. 2015. № 2. С. 208-217.
15. Manikandan Alagumuthu, Sivakumar Aramugam. 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. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, №4. P. 1448-1455.
16. He Y.H., Schut H.A. 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. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 1999. Vol. 13, № 5. P. 239-247.
17. Лабенська І.Б., Корнет М.М., Генчева В.І. та ін. Прогноз спектра біологічної активності сполук як основа для пошуку нових біорегуляторів в ряду 4-тіопохідних хіноліну. *Біологічно активні речовини і матеріали: фундаментальні та прикладні питання отримання та застосування* : міжнар. наук. - практ. конф., 27 травня-01 червня 2013 р. 2013. С. 193-194.
18. Лабенська І.Б. Бурштинова кислота – потенційний фармакофор при моделюванні нових біорегуляторів на основі азотовмісних гетероциклів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 2. С. 3-13.
19. Robert H. The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines. *Chem. Rev.* 1948. Vol. 43, № 1. P. 43-68.
20. Бражко О.А., Євлаш А.С. Синтез 4-тіохінолінів як перспективних біорегуляторів (літературний огляд). *Вісник ЗНУ*. 2017. № 1. С. 180-193.
21. Наконечна А. В., Василюк С. В., Шиян Г. Б., Мусянович Р. Я., Лубенець В. І. Дослідження взаємодії солей тіосульфокислот з дихлормалеїновим ангідридом. *Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології*. 2016. № 841. С. 195-204.
22. Інтернет платформа для хімічних розрахунків. URL: <https://chemicalize.com>
23. Інтернет платформа для хімічних розрахунків. URL: <http://www.molinspiration.com>
24. Інтернет платформа для хімічних розрахунків. URL: <http://www.vcclab.org/lab/alogps/>
25. Бальон Я.Г., Самсон О.В., Сімуров О.В., Тронько М.Д. Ендокринологія: минуле й сьогодення пошуку нових лікарських засобів. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. Т. 55, № 7. С. 109-117.
26. Генчева В.І. Дослідження ліпофільності 4-S-похідних хіноліну. *Вісник ЗНУ*. 2013. № 3. С. 173-178.
27. Протопопов М.В., Нипорко О.Ю., Бджола В.Г., Старосила С.А., Ярмолук С.М. Валідація in silico методів визначення ліпофільності/розчинності для раціонального дизайну лікарських засобів. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2013. Т. 11, С. 44-52.
28. Завгородній М.П., Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Новосад Н.В., Генчева В.І., Петруша Ю.Ю. Ліпофільність S-похідних нітрогеновмісних гетероциклів. *Вісник ЗНУ*. 2012. № 2. С. 150-156.

29. Редькін Р.Г., Черних В.П., Шемчук Л.А., Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю. Дослідження залежності «хімічна структура – антигіпоксична дія» в ряду похідних індолу та 2-оксіндолу, які містять етиламіновий фрагмент. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2014. Т. 12, № 45. С. 28-38.
30. Agnieszka Zagorska, Anna Czopek, Karolina Pelka, Marek Bajda, Krystyna Staniszk-Wallis, Maciej Pawłowski. *Reversed-phase high-performance liquid chromatography study of lipophilicity of imidazo[2,1-f]theophylline derivatives. Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. 2015. Vol. 72, № 4. P. 663-669.
31. Криськів О.С. Количественные отношения структура – биологическая активность в ряду 2-R-3-гидрокси-4-оксо(3,4-дигидро)хиназолин-4-онов. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. Т. 8. № 2. С. 169-172.
32. Ali Shayanfar, Abolghasem Jouyban. Comparison of Four Models to Predict Intrinsic Solubility of Drugs. *Lat. Am. J. Pharm.* 2011. Vol. 30, № 8, P. 1525-1530.
33. [Raimund Mannhold](#), [Gennadiy I. Poda](#), [Claude Ostermann](#), [Igor V. Tetko](#). Calculation of molecular lipophilicity: State-of-the-art and comparison of log *P* methods on more than 96.000 compounds. *J.Pharm.Sci.* 2009. Vol. 98, № 3. P. 862-893.
34. Jacek Kujawski, Hanna Popielarska, Anna Myka, Beata Drabińska, Marek K. Bernard. The log *P* Parameter as a Molecular Descriptor in the Computer-aided Drug Design – an Overview. *Computational Methods in Science and Technology*. 2012. Vol. 18, № 2. P. 81-88.
35. Clarke, E.D., Delaney, J.S. Evaluation of Structure Based Methods for the Prediction of Log*P* octanol for Agrochemicals. *Chimia*. 2003. Vol. 57, P. 731-734.
36. Ridha Ahmedi, Touhami Lanez. Alog*P* calculation of octanol/water partition coefficient of ferrocene derivatives. [International Journal of PharmTech Research](#). 2015. Vol. 8, № 3. P. 408-414.

REFERENCES

1. Pereghoda L.O., Severina Gh.I., Gheorghijanc V.A., Ghrynenko V.V. Farmakologichni vlastyvoli pokhidnykh tryazolopirimidynu ta kiljkisni spivvidnoshennja «struktura-protysudomna aktyvnistj». *Medychna khimija*. 2011. Vol. 13. № 2. S. 79-83.
2. Daminskyj D.V., Drapak I.V., Zimenkovskyj B.S., Khylyuk D.V., Lesyk R.B. Vykorystannja drug-like kharakterystyk u poshuku novykh biologichno aktyvnykh spoluk z rjadu 2-merkaptopyryla(gheteryl)krylovykh kyslot ta sporidnenykh gheterocyklichnykh system. *Klinichna farmacija, farmakoterapija ta medychna standartyzacija*. 2011. № 1-2. S. 182-189.
3. Chen Z., Huang G.H., Chan C.W., Geng L.Q., Xia J., Development of an Expert System for the Remediation of Petroleum-Contaminated Sites, Environmental Modeling and Assessment. *Springer Science, Business Media B.V.* 2003. Vol. 8, № 4. S. 323-334.
4. Jäntschi L. Molecular Descriptors Family on Structure Activity Relationships 1. The review of Methodology, Leonardo *Electronic Journal of Practices and Technologies, AcademicDirect*. 2005, Issue 6, S. 76-98.
5. Vasylyuk S.V., Khomicjka Gh.M., Monjka N.Ja., Shyjan Gh.B., Lubenecj V.I., Novikov V.P. Syntez karboksyalkilovykh esteriv aromatychnykh tiosul'fokyslot ta proghnozuvannja jikh biologichnoji aktyvnosti na osnovi virtual'nogho skryninghu i drug-like kharakterystyk. *Visnyk Nacional'nogho universytetu «Ljvivs'jka politekhnika»*. *Khimija, tekhnologhija rehovyn ta jikh zastosuvannja*. 2013. № 761. S. 137-142.

6. Bojsrenko O.P., Loinova L.P., Kulikov A.Ju, Ivashhenko A.L., Ghalat M.M. Zalezhnosti utrymuvannya – ghidrofobnistj dlja kondensovanykh aromatychnykh vughlevodniv ta esteriv n-ghidroksybenzoihoji kysloty za danymy miceljarnoji ridynnoji khromatoghrafiji. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2007. Vol. 2. S. 3-16.
7. Brazhko O.O. Riznovydy biologhichnoji aktyvnosti 4-tiopokhidnykh khinolinu. Moloda nauka – 2013: VI univ. nauk.-prakt. konf. stud., asp-v ta mol. uchenykh, 9-11 kvitnja 2013 r.: tezy dop. 9-11 kvitnja 2013 r. Zaporizhzhja. 2013. S. 16-18.
8. Boschelli D.H., Boschelli F., Wang Y.D. et al. Synthesis and Src kinase inhibitory activity of a series of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles. *Journal of medicinal chemistry* 2001. Vol. 44, № 5. S. 822-833.
9. Xiaoqiang W., Nan J., Zhao S. et al. Design, synthesis and biological of novel 4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives as selective c-Met inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, №3. S. 886-896.
10. Brazhko O.A., Omeljjanchyk L.O., Zavghorodnij M.P., Martynovs'kyj O.O. Khimija ta biologhichna aktyvnistj 2(4)-tiokhinoliniv i 9-tioakrydyniv : monoghrafija. Zaporizhzhja: ZNU, 2012. 236 s.
11. Pedram B., Oeveren A., Marschke K.B. et al. Tissue-selective nonsteroidal progesterone receptor modulator: 7,9-difluoro-5-(3-methylcyclohex-2-enyl)-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydrochromeno[3,4-f]quinoline. *Journal of medicinal chemistry*. 2008. Vol. 51, № 13. S. 3696-3699.
12. Ghencheva V.I. Biologhichno aktyvni rehovyny sered 4-S-zamishhenykh pokhidnykh: Suchasni problemy biologhiji ekologhiji ta khimiji : materialy IV mizhn. nauk.-prakt. konf., m. Zaporizhzhja, 13-15 travnja 2015 r. Zaporizhzhja, 2015. S. 172-173.
13. Nan Z., Biqi W., Boschelli F. et al. 4-Anilino-7-pyridyl-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009. Vol. 19, № 17. S. 5071-5074.
14. Kornet M.M. Pokhidni S-(khinolin-4-il)-L-cystejinu: vidomi bioreghuljatory ta perspektyvni naprjamy jikh doslidzhennja (oghljad literatury). *Visnyk ZNU*. 2015. № 2. S. 208-217.
15. Manikandan Alagumuthu, Sivakumar Aramugam. 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. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, №4. S. 1448-1455.
16. He Y.H., Schut H.A. 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. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 1999. Vol. 13, № 5. S. 239-247.
17. Labensjka I.B., Kornet M.M., Ghencheva V.I. ta in. Proghnoz spektra biologhichnoji aktyvnosti spoluk jak osnova dlja poshuku novykh bioreghuljatoriv v rjadu 4-tiopokhidnykh khinolinu. Biologhichno aktyvni rehovyny i materialy: fundamentaljni ta prykladni pytannja otrymannja ta zastosuvannja : mizhnar. nauk. - prakt. konf., 27 travnja-01 chervnja 2013 r. 2013. S. 193-194.
18. Labensjka I.B. Burshtynova kyslota – potencijnyj farmakofor pry modeljuvanni novykh bioreghuljatoriv na osnovi azotovmisnykh gheterocykliv. *Farmakologhija ta likarsjka toksykologhija*. 2016. № 2. S. 3-13.
19. Robert H. The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines. *Chem. Rev.* 1948. Vol. 43, № 1. S. 43-68.

20. Brazhko O.A., Yevlash A.S. Syntez 4-tiokhinoliniv jak perspektyvnykh bioreghuljatoriv (literaturnyj oghljad). *Visnyk ZNU*. 2017. № 1. S. 180-193.
21. Nakonechna A. V., Vasylyuk S.V., Shyjan Gh. B., Musjanovych R.Ja., Lubenecj V.I. Doslidzhennja vzajemodiji solej tiosulfokyslot z dykhlormalejinovym anhidrydom. *Nacionaljnyj universytet «Ljvivs'jka politekhnika», kafedra tekhnologhiji biologhichno aktyvnykh spoluk, farmaciji ta biotekhnologhiji*. 2016. № 841. S. 195-204.
22. Internet platforma dlja khimichnykh rozrakhunkiv. URL: <https://chemicalize.com>
23. Internet platforma dlja khimichnykh rozrakhunkiv. URL: <http://www.molinspiration.com>
24. Internet platforma dlja khimichnykh rozrakhunkiv. URL: <http://www.vcclab.org/lab/alogps/>
25. Baljon Ja.Gh., Samson O.V., Simurov O.V., Tronjko M.D. Endokryghologhija: mynule j sjoghodennja poshuku novykh likarsjkykh zasobiv. *Mizhnarodnyj endokrynologhichnyj zhurnal*. 2013. Vol. 55, № 7. S. 109-117.
26. Ghencheva V.I. Doslidzhennja lipofiljnosti 4-S-pokhidnykh khinolinu. *Visnyk ZNU*. 2013. № 3. S. 173-178.
27. Protopopov M.V., Nyporko O.Ju., Bdzholo V.Gh., Starosyla S.A., Jarmoljuk S.M. Validacija in silico metodiv vyznachennja lipofiljnosti/rozchynnosti dlja racionaljnogho dyzajnu likarsjkykh zasobiv. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2013. Vol. 11, P. 44-52.
28. Zavghorodnii M.P., Brazhko O.A., Omeljjanchyk L.O., Novosad N.V., Ghencheva V.I., Petrusha Ju.Ju. Lipofiljnistj S-pokhidnykh nitroghenvmisnykh ghetero cykliv. *Visnyk ZNU*. 2012. № 2. S. 150-156.
29. Redjkin R.Gh., Chernykh V.P., Shemchuk L.A., Cubanova N.A., Shtrygholj C.Ju. Doslidzhennja zalezhnosti «khimichna struktura – antyghipoksychna dija» v rjadu pokhidnykh indolu ta 2-oksindolu, jaki mistjatj etylaminovyj fraghment. *Zhurnal orghanichnoji ta farmacevtychnoji khimiji*. 2014. Vol. 12, № 45. S. 28-38.
30. Agnieszka Zagorska, Anna Czopek, Karolina Pelka, Marek Bajda, Krystyna Stanisz-Wallis, Maciej Pawłowski. Reversed-phase high-performance liquid chromatography study of lipophilicity of imidazo[2,1-f]theophylline derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica c Drug Research*. 2015. Vol. 72, № 4. S. 663-669.
31. Krysjkiv O.S. Kolychestvennyje otnoshenija struktura – byologhicheska ja aktyvnostj v rjadu 2-R-3-ghydroksy-4-okso(3,4-dyghydro)khynazolyn-4-onov. *Ukrajins'kyj zhurnal klinichnoji ta laboratornoji medycyny*. 2013. Vol. 8. № 2. S. 169-172.
32. Ali Shayanfar, Abolghasem Jouyban. Comparison of Four Models to Predict Intrinsic Solubility of Drugs. *Lat. Am. J. Pharm.* 2011. Vol. 30, № 8, S. 1525-1530.
33. [Raimund Mannhold](#), [Gennadiy I. Poda](#), [Claude Ostermann](#), [Igor V. Tetko](#). Calculation of molecular lipophilicity: State-of-the-art and comparison of log *P* methods on more than 96,000 compounds. *J.Pharm.Sci.* 2009. Vol. 98, № 3. S. 862-893.
34. Jacek Kujawski, Hanna Popielarska, Anna Myka, Beata Drabińska, Marek K. Bernard. The log *P* Parameter as a Molecular Descriptor in the Computer-aided Drug Design – an Overview. *Computational Methods in Science and Technology*. 2012. Vol. 18, № 2. S. 81-88.
35. Clarke, E. D., Delaney, J. S. Evaluation of Structure Based Methods for the Prediction of Log*P* octanol for Agrochemicals. *Chimia*. 2003. Vol. 57, S. 731-734.

36. Ridha Ahmedi, Touhami Lanez. AlogP calculation of octanol/water partition coefficient of ferrocene derivatives. [*International Journal of PharmTech Research*](#). 2015. Vol. 8, № 3. S. 408-414.

Рецензенти: Панасенко О.І., д.фарм.н., професор, зав. кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету,
Копійка В.В., .к.б.н., доцент кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини Запорізького національного університету