



*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
Національний фармацевтичний університет*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

1(45)/2018

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University
National University of Pharmacy*

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal



- ◆ Синтез біологічно активних сполук
- ◆ Фітохімічні дослідження
- ◆ Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- ◆ Аналіз лікарських препаратів
- ◆ Інформаційні та інноваційні технології у фармації
- ◆ Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- ◆ Організація роботи аптекних підприємств
- ◆ Економіка аптекних і фармацевтичних підприємств
- ◆ Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- ◆ Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- ◆ Фармакоекономіка
- ◆ Нутриціологія
- ◆ Фармацевтичне законодавство
- ◆ Ветеринарна фармація
- ◆ Фармацевтична освіта
- ◆ Історія фармації
- ◆ Хроніка подій
- ◆ Обмін досвідом

- ◆ Synthesis of biologically active compounds
- ◆ Phytochemical researches
- ◆ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ◆ Analysis of drugs
- ◆ Informational and innovational technologies in pharmacy
- ◆ Pharmaceutical management, marketing and logistics
- ◆ Organization of pharmaceutical structures' work
- ◆ Economics of pharmaceutical structures
- ◆ Pharmacological researches of biologically active substances
- ◆ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- ◆ Pharmacoeconomics
- ◆ Nutritiology
- ◆ Pharmaceutical legislation
- ◆ Veterinary pharmacy
- ◆ Pharmaceutical education
- ◆ History of pharmacy
- ◆ Chronics of events
- ◆ Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС
PHARMACEUTICAL REVIEW
Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації Зареєстровано Міністерством юстиції України Серія КВ №13308–2192 ПП Certificate of State Registration of printed mass media Registered by Ministry of Juridice of Ukraine Series KV №13308–2192 PP

Журнал «Фармацевтичний часопис» затверджений постановою Президії ДАК України від 21.12.2015 р. № 1328 (фармацевтичні науки)

Засновники Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Національний фармацевтичний університет, Харків Founders Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky, National Pharmaceutical University, Kharkiv Журнал включено до міжнародних наукометричних баз Index Copernicus, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, JournalTOCs, ROAD, BASE (Bielefeld Academic Search Engine)

Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601

Адреса редакції:

Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА

Editorial office address:

Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18

Факс (0352) 52-80-09

<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 3 від 27 лютого 2018 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 6 від 27 лютого 2018 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Фармацевтичний часопис» посилення на журнал обов'язкове.

DOI 10.11603/2312-0967.2018.1

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2018

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2018



ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Ю. Л. Шепета, М. І. Лелюх, Б. С. Зіменковський,
І. О. Нектегаєв, Р. Б. Лесик (Вінниця, Львів)
СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ 6
АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ РОДАНІНУ З
2-(2,6-ДИХЛОРОФЕНІЛАМІНО)ФЕНІЛ-
АЦЕТАМІДНИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

К. Р. Гордей, Т. М. Гонтова, М. Ю. Золотайкіна,
Л. М. Сіра (Харків)
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНІ ОЗНАКИ ТРАВИ 16
МАРУНИ ДІВОЧОЇ (TANACETUM PARTHENIUM
(L.) SCHULTZ. VIP.)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

В. Д. Рибачук, О. А. Рубан (Харків)
РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАСТИЦЕОЛІТУ 23
ПРИРОДНОГО З КРЕМНІЮ ДІОКСИДОМ

І. А. Карпенко, Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова
(Харків)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ 29
СКЛАДУ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПІД УМОВНОЮ
НАЗВОЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС»

М. І. Федоровська, Н. П. Половко, Н. С. Леочко
(Івано-Франківськ, Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ 34
НАСТОЙКИ «СТИМУФІТ», ПРИЗНАЧЕНОЇ ДЛЯ
ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ТЕЛОГЕНОВІЙ АЛОПЕЦІЇ

Т. А. Шостак, Ю. Я. Мельник, В. Й. Скорохода
(Львів)
ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІ- 41
КУВАЛЬНОГО ГЕЛЮ НА ГІДРОФІЛЬНІЙ ОСНОВІ

О. З. Барчук, Т. А. Грошовий, О. М. Заліська,
В. Я. Шалата (Львів, Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ 47
РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ
ЧОРНИЦІ ЛИСТЯ, ЕКСТРАКТУ КОЗЛЯТНИКА
ТРАВИ ТА ТАУРИНУ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ
ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

О. В. Стадніченко, Ю. М. Краснопольський,
Т. Г. Ярних (Харків)
ТЕХНОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ ВИРОБНИЦТВА 57
ЛІПОСОМ З ОКСАЛІПЛАТИНОМ

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

М. Г. Левін, В. М. Брицун, Н. Л. Тарасенко,
Н. О. Савіна, Н. В. Останіна (Київ)
НОВИЙ ПІДХІД ДО ІДЕНТИФІКАЦІЇ 63
ОКСИБУПРОКАІНУ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Yu. L. Shepeta, M. I. Lelyukh, B. S. Zimenkovsky,
I. O. Nektegayev², R. B. Lesyk (Vinnitsia, Lviv)
SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY
EVALUATION OF RHODANINE DERIVATIVES WITH
2-(2,6-DICHLOROPHENYLAMINO)-PHENYL-
ACETAMIDE FRAGMENT IN MOLECULES

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

K. R. Hordiei, T. M. Gontova, M. Yu. Zolotaykina,
L. M. Sira (Kharkiv)
MORPHOLOGICAL ANATOMICAL SIGNS OF
THE HERB OF FEVERFEW (TANACETUM
PARTHENIUM (L.) SCHULTZ .VIP.)

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

V. D. Rybachuk, O. A. Ruban (Kharkiv)
RHEOLOGICAL STUDY OF NATURAL ZEOLITE
PASTE WITH SILICA DIOXIDE

I. A. Karpenko, T. G. Yarnykh, O. A. Rukhmakova
(Kharkiv)
EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE
NASAL GEL'S COMPOSITION UNDER THE
CONVENTIONAL NAME «PHYTORIN-PLUS»

M. I. Fedorovska, N. P. Polovko, N. S. Leochko
(Ivano-Frankivsk, Kharkiv)
STUDY ON TECHNOLOGY DEVELOPMENT
OF «STIMUPHYT» TINCTURE INTENDED FOR
TELOGEN EFFLUVIUM APPLICATION

T. A. Shostak, Yu. Ya. Melnyk, V. Y. Skorokhoda
(Lviv)
THE STUDY OF RHEOLOGICAL PROPERTIES
OF TREATMENT GEL ON HYDROPHILIC BASIS

O. Z. Barchuk, T. A. Groshovyi, O. M. Zaliska,
V. Ja. Shalata (Lviv, Ternopil)
STUDY OF THE INFLUENCE OF EXCIPIENTS
ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPER-
TIES OF TABLETS BASED ON THE EXTRACT
OF BILBERRY LEAVES, EXTRACT OF GOAT'S
RUE HERBS AND TAURINE OBTAINED BY
DIRECT COMPRESSION METHOD

A. V. Stadnichenko, Y. M. Krasnopolsky,
T. G. Yarnykh (Kharkiv)
TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF PRODUC-
TION OF LIPOSOMES WITH OXALIPLATIN

ANALYSIS OF DRUGS

M. G. Levin, V. M. Britsun, N. L. Tarasenko,
N. O. Savina, N. V. Ostanina (Kyiv)
NEW APPROACH TO THE OXYBUPROCAINE
IDENTIFICATION IN THE DRUGS



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

- Н. О. Ткаченко, Б. П. Громовик, О. Г. Алексєєв
(Запоріжжя, Львів)
СТАН І ПРОБЛЕМИ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО ПОЛЯ ФОРМУВАННЯ СОЦІАЛЬНО-ВІДПОВІДАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАХІВЦІВ (ОСВІТНІЙ ТА СПЕЦІАЛЬНИЙ РІВЕНЬ) **66**
- Г. Р. Козир, М. М. Васенда, І. Р. Міц, Р. Л. Козир
(Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В СТОМАТОЛОГІЇ **74**
- І. М. Олійник, С. М. Феденько, М. І. Федоровська
(Івано-Франківськ)
АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ РЕКТАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ **81**
- І. В. Гадяк, Б. П. Громовик, А. Р. Грицик,
В. П. Попович (Івано-Франківськ, Львів, Українка)
ІНТЕГРОВАНІЙ АВС/FMR/VED-АНАЛІЗ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРІВ (НА ПРИКЛАДІ АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ) **87**
- Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, Т. С. Безценна
(Харків)
АНАЛІЗ СЕГМЕНТА ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ **93**

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

- О. С. Самборський (Івано-Франківськ)
ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ЕКСТЕМПО-РАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ В УКРАЇНІ ТА ЗА КОРДОНОМ **102**

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

- І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь, В. В. Цивунін
(Харків)
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ *IN VIVO* СКРИНІНГУ ТА *IN SILICO* ПРОГНОЗУВАННЯ ПСИХО- ТА НЕЙРОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 3-(N-R,R'-АМІНОМЕТИЛ)-2-МЕТИЛ-1Н-КІНОЛІН-4-ОНІВ **115**
- Ж. М. Полова, Н. М. Серединська (Київ)
ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ АРГОЦИД ПРИ ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОМУ ВВЕДЕННІ **123**

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

- І. О. Федяк (Івано-Франківськ)
АНАЛІЗ ПРИЗНАЧЕНЬ СХЕМ АНТИРЕТРО-ВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМ ОСОБАМ В УКРАЇНІ **130**

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

- N. O. Tkachenko, B. P. Hromovyk, O. N. Aleksieiev
(Zaporizhzhia, Lviv)
THE STATE AND PROBLEMS OF THE NORMATIVE-LEGAL FIELD OF FORMING SOCIAL AND RESPONSIBLE BEHAVIOR OF PHARMACY SPECIALISTS (EDUCATIONAL AND SPECIAL LEVEL)
- G. R. Kozyr, M. M. Vasenda, I. R. Mits, R. L. Kozyr
(Ternopil)
RESEARCH OF THE ASSORTMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR LOCAL APPLICATION IN DENTISTRY
- I. M. Oliynyk, S. M. Fedenko, M. I. Fedorovska
(Ivano-Frankivsk)
ANALYSIS OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET OF RECTAL DRUGS USED FOR TREATMENT OF PROCTOLOGIC DISEASES
- I. V. Gadyak, B. P. Hromovyk, A. R. Grytskyk,
V. P. Popovych (Ivano-Frankivsk, Lviv, Ukrayinka)
THE INTEGRATED ABC/FMR/VED-ANALYSIS OF PROSTATE PROTECTORS REALIZATION (ON THE EXAMPLE OF THE PHARMACY NETWORK)
- L. I. Shulga, K. S. Bezкровna, T. S. Beztzena
(Kharkiv)
ANALYSIS OF THE SEGMENT OF PHYTOMEDICINES FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

- O. S. Samborskyi (Ivano-Frankivsk)
INVESTIGATION OF THE OPPORTUNITIES OF MANUFACTURING PHARMACY IN UKRAINE AND ABROAD

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

- I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. V. Tsyvunin
(Kharkiv)
COMPARATIVE ANALYSIS OF *IN VIVO* SCREENING AND *IN SILICO* PREDICTION RESULTS OF PSYCHO- AND NEUROTROPIC PROPERTIES OF 3-(N-R,R'-AMINOMETHYL)-2-METHYL-1H-QUINOLIN-4-ONES
- Zh. N. Polova, N. N. Seredinskaya (Kyiv)
ACUTE TOXICITY STUDY OF ARGOCIDE DRUG WHEN ADMINISTERED INTRAPERITONEALLY

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

- O. Fedyak (Ivano-Frankivsk)
ANALYSIS OF APPOINTMENT OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT FOR HIV-INFECTED PERSONS IN UKRAINE



І. О. Федяк, І. П. Білик, Г. Б. Матейко (Івано-Франківськ)

ФОКУС НА ВАКЦИНАЦІЮ: ПОГЛЯД ЛІКАРІВ **139**
ТА БАТЬКІВ. АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ КЕ-
РОВАНИХ ДИТЯЧИХ БАКТЕРІЙНИХ ІНФЕК-
ЦІЙ

ОГЛЯДИ

В. М. Коваль, А. І. Денис, Т. А. Грошовий,
Л. В. Вронська (Вінниця, Тернопіль)

ГУМКИ ЖУВАЛЬНІ ЛІКУВАЛЬНІ: ПРИЗНА-**152**
ЧЕННЯ, ТЕХНОЛОГІЯ І АНАЛІЗ

ЮВІЛЕЇ

ДО 80-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО, **161**
ПЕДАГОГА ТА ГРОМАДСЬКОГО ДІЯЧА ІВАНА
АНТОНОВИЧА МАЗУРА

КОРОТКИЙ НАРИС ЖИТТЄВОГО ТА **163**
ТВОРЧОГО ШЛЯХУ ПРОФЕСОРА РОМАНА
МИХАЙЛОВИЧА ПІНЯЖКА (ДО 90-РІЧЧЯ ВІД
ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

СПОМИН

СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ВІКТОРА ПЕТРОВИЧА **166**
ГЕОРГІЄВСЬКОГО

O. Fedyak, I. P. Bilyk, H. B. Mateyko (Ivano-Frankivsk)

FOCUS ON VACCINATION: THE VIEW OF DOC-
TORS AND PARENTS. ANALYSIS OF PHARMA-
CEUTICAL PROVIDING FOR IMMUNIZATION
OF VACCINE-PREVENTABLE CHILDREN'S
BACTERIAL INFECTIONS

REVIEWS

V. M. Koval, A. I. Denys, T. A. Hroshovyi,
L. V. Vronska (Vinnytsia, Ternopil)

MEDICATED CHEWING GUMS: PRESCRIP-
TION, TECHNOLOGY AND ANALYSIS

JUBILEES

TO THE 80TH ANNIVERSARY OF THE
PROMINENT SCIENTIST, TEACHER AND
PUBLIC FIGURE IVAN ANTONOVYCH MAZUR

SHORT ESSAY ON THE LIFE AND CREATIVE
PATH OF THE PROFESSOR ROMAN
MYKHAILOVYCH PINIAZHKO (TO THE 90TH
ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

MEMORY

CHERISHED MEMORY OF VIKTOR PETROVYCH
HEORHIIIEVSKYI



ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д. мед. наук, проф. О. М. Олещук
УДК 615.214:541.831.8:004.942:001.53
DOI 10.11603/2312-0967.2018.1.8616

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ *IN VIVO* СКРИНІНГУ ТА *IN SILICO* ПРОГНОЗУВАННЯ ПСИХО- ТА НЕЙРОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 3-(N-R,R'-АМІНОМЕТИЛ)-2-МЕТИЛ-1Н-ХІНОЛІН-4-ОНІВ

© І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь, В. В. Цивунін

Національний фармацевтичний університет, Харків
medchem@nuph.edu.ua

Мета роботи. Провести аналіз результатів скринінгових *in vivo* досліджень та ретроспективного *in silico* прогнозування психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів за допомогою програми PASS.

Матеріали і методи. Аналіз результатів попередніх скринінгових *in vivo* досліджень психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів ґрунтувався на опублікованих нами даних. Комп'ютерне прогнозування спектра біологічних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів проведено ретроспективно за допомогою системи PASS Online.

Результати й обговорення. Систематизація та аналіз результатів проведених раніше експериментальних фармакологічних досліджень показали, що більшість 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів має виразні ноотропні властивості, які у деяких похідних поєднуються з високою антидепресивною активністю, протитривожним ефектом, седативними або, навпаки, стимулювальними властивостями. Аналіз результатів для окремих підгруп 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів дозволив виявити певні зв'язки між хімічною будовою та характером біологічної дії сполук.

Результати PASS-прогнозу показали, що найбільш імовірними біологічними ефектами 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів є здатність виступати інгібіторами убіхінол-цитохром с редуктази, глюконат 2-дегідрогенази, пластохінол-пластоціанін редуктази, кінази рецепторів тромбоцитарного фактора росту та енхансерами експресії 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА синтази 2. Показники для ефектів, які хоча б опосередковано можуть впливати на функції ЦНС (активатори потенціалзалежних кальцієвих каналів та інгібітори вивільнення серотоніну), мають значно нижчі значення.

Висновки. За умови використання комп'ютерного прогнозування спектра фармакологічної активності 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів за допомогою програми PASS як основного підґрунтя для подальших скринінгових досліджень цей клас сполук було б втрачено як перспективний в аспекті пошуку нових речовин, здатних впливати на функції ЦНС.

Ключові слова: 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-они; нейротропна активність; атристамін; комп'ютерне прогнозування; PASS Online.

Вступ. Стрімкий розвиток медичної хімії в аспекті пошуку принципово нових класів біологічно активних сполук створив передумови для переходу від методу спроб і помилок до раціонального дизайну ліків, коли емпіричний синтез з подальшою перевіркою активності поступається місцем спрямованому конструюванню речовин із бажаними біологічними та фізико-хімічними властивостями. Методи *in silico* вже достатньо тривалий час є потужним інструментом пошуку нових біологічно активних сполук на початкових етапах дослідження [1, 2]. Вони дозволяють значною мірою оптимізувати відбір структур-кандидатів для подальших експериментальних досліджень *in vitro* та *in vivo*, скоротити витрати часу та здешевити етап доклінічного вивчення перспективних сполук.

До визнаних програм віртуального скринінгу слід віднести систему PASS Online [3]. Цей програмний продукт заснований на багатовимірному та систематичному аналізі взаємозв'язку «хімічна структура – біологічний ефект» у гетерогенній тренувальній вибірці. Вона порівнює структуру молекули з навчальною вибіркою, яка містить понад 250 тисяч сполук, що дозволяє прогнозувати понад 3500 видів біологічної активності [4]. Окрім можливих фармакологічних ефектів сполуки, система прогнозує також молекулярні механізми дії та такі небажані побічні ефекти, як мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність [5]. До того ж, вона оцінює здатність молекули виступати субстратом того чи іншого ізоферменту системи цитохрому P450, що дозволяє

припустити можливі шляхи біотрансформації. Спектр біологічної дії для речовини – це перелік видів біологічної активності, для яких значення вірогідності виявлення (Pa) і невиявлення (Pi) незалежні та коливаються від 0 до 1. При цьому, чим більше значення Pa, тим більше шанс підтвердити дану активність в експерименті [6].

Ідея дослідження 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів як сполук психо- та нейротропної дії виникла на початку 2000-х років, коли методи *in silico* не були таким звичним і рутинним інструментом первинного вивчення принципів нових сполук, як тепер. Основна гіпотеза ґрунтувалась на тому, що досліджувані речовини за хімічною будовою мають подібний до серотоніну набір структурних детермінант – і серотонін, і 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-они містять бензоконденсовану нітрогеновмісну гетероароматичну систему, що пов'язана з аміногрупою (центром оснóвності) лінкером завдовжки 1-2 метиленові групи (рис. 1).

Саме керуючись цим припущенням 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-они були піддані фармакологічному скринінгу з використанням стандартних психофармакологічних тестів, результати яких цілком підтвердили психо- та нейротропний профіль зазначеного класу сполук [7, 8].

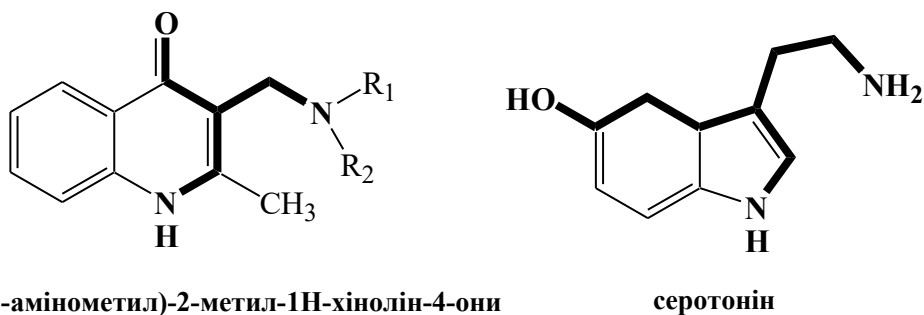
Мета роботи – проведення аналізу результатів скринінгових *in vivo* досліджень та ретроспективного *in silico* прогнозування психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів за допомогою програми PASS.

Матеріали і методи. Об'єкти дослідження (16 похідних 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів) синтезовано на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету шляхом амінометилування відповідних 2-метил-1H-хінолін-4-онів за реакцією Манніха (1a-d) [9] з подальшим переамінуванням анілінами та гетериламінами у випадку арил- та гетериламінометилзаміщених похідних (2a-h, 3a,b) та їх ацилюванням для одержання N-бензоїлпохідних (4a,b). Аналіз результатів попередніх скринінгових *in vivo* досліджень психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів ґрунтувався на опублікованих нами даних [7, 8]. Фармакологічний скринінг про-

водився на білих мишах-самцях у два етапи за однаковими протоколами у дозах 10 мг/кг та 100 мг/кг із використанням тесту відкритого поля, тесту піднесеного хрестоподібного лабіринту, тесту підвищування за хвіст, ротарод-тесту. Антиамнестичні властивості вивчали за допомогою тесту умовного рефлексу пасивного уникнення на тлі скополамін-індукованої антероградної амнезії. Комп'ютерне прогнозування спектра біологічних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів було проведене ретроспективно за допомогою онлайн-системи PASS Online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php>).

Результати й обговорення. Результати проведених скринінгових *in vivo* досліджень психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів були систематизовані та представлені у таблиці 1 з напівкількісним вираженням виявлених фармакологічних ефектів.

Як видно з даних таблиці 1, більшість досліджених сполук має виразні ноотропні властивості, які у деяких похідних поєднуються з високою антидепресивною активністю (2a), протитривожним ефектом (1b, 4a, 4b), седативними (2d, 2e) або, навпаки, стимулювальними властивостями (1d, 2a, 2g, 2h). Аналіз результатів для окремих підгруп 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів дозволив виявити певні зв'язки між хімічною будовою та характером біологічної дії сполук. Для диметиламінометильних похідних спільною рисою є поєднання антиамнестичних властивостей зі стимулювальним ефектом за повної відсутності впливу на депресивність тварин, вплив на тривожність – надчутливий до хімічної модифікації сполук у межах підкласу. Для 3-ариламінометилзаміщених хінолін-4-онів характерною є висока антиамнестична активність, яка може поєднуватись як зі стимулювальними, так і седативними властивостями, а також антидепресивною дією. N-Бензоїльовані похідні виразні ноотропні властивості поєднують із високою анксиолітичною активністю за відсутності суттєвого впливу на депресивність тварин. Найменш привабливими в аспекті подальшого пошуку нових сполук психо- та нейротропної дії в межах підкласу виглядають 3-гетериламінозаміщені похідні.

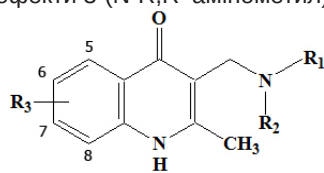


3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-они

серотонін

Рис. 1. Хімічна будова 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів і серотоніну.

Таблиця 1. Психо- та нейротропні ефекти 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів *in vivo*



| Шифр | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Ефект <i>in vivo</i> | | | |
|---|-----------------|-----------------|--------------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
| | | | | стимулювальний | антидепресивний | проти-тривожний | ноотропний/антиамнестичний |
| Диметиламінометильні похідні | | | | | | | |
| 1a | CH ₃ | CH ₃ | H | + | 0 | 0 | +++ |
| 1b | CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | + | 0 | +++ | +++ |
| 1c | CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | + | 0 | --- | +++ |
| 1d | CH ₃ | CH ₃ | 8-OCH ₃ | ++ | 0 | 0 | + |
| Ариламинометильні похідні | | | | | | | |
| 2a | | H | H | ++ | +++ | - | +++ |
| 2b | | H | H | 0 | + | 0 | +++ |
| 2c | | H | H | 0 | + | 0 | +++ |
| 2d | | H | H | - | 0 | +/- | +++ |
| 2e | | H | H | -- | 0 | 0 | +++ |
| 2f | | H | H | + | - | - | +++ |
| 2g | | H | H | ++ | 0 | + | ++ |
| 2h | | H | 6-OCH ₃ | +++ | +/- | 0 | +++ |
| Гетериламинометильні похідні | | | | | | | |
| 3a | | H | H | + | 0 | 0 | + |
| 3b | | H | H | 0 | 0 | 0 | + |
| N-Бензоїльовані ариламинометильні похідні | | | | | | | |
| 4a | | | H | +/- | - | +++ | ++ |
| 4b | | | H | 0 | +/- | +++ | ++ |

Примітка. + або -- напрямок ефекту; +++, ++, + – виразність ефекту; +/- – дозозалежна інверсія ефекту; 0 – відсутність ефекту.

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

За результатами проведених досліджень 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он **2a** у дозі 100 мг/кг під лабораторною назвою «Атристамін» поглиблено вивчається як перспективний антидепресант із ноотропними, антигіпоксичними, актопротекторними, церебропротекторними та анальгетичними властивостями [7, 10–13]. У таблиці 2 стисло наведено основні види фармакологічної активності атристаміну, що їх ілюстровано кількісними результатами відповідних тестів.

З метою підтвердження серотонінергічної гіпотези щодо механізму біологічної дії атристаміну за допомогою ELISA методів було досліджено його вплив на рівень церебральних моноамінів у головному мозку мишей. Експеримент показав, що достовірно зниження концентрації 5-гідрокситриптаміну (–16,8 %, $p < 0,05$) поєднується з підвищеним рівнем дофаміну (+22,0%) і адреналіну (+13,0%) після введення атристаміну у дозі 100 мг/кг [14].

Таким чином, аналіз даних обох скринінгових *in vivo* досліджень психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів і поглибленого вивчення фармакологічних ефектів атристаміну доводить, що цей клас сполук є перспективним для подальшого пошуку нових об'єктів. Не-

однорідність отриманих результатів підкреслює прецизійність механізмів фармакологічної дії досліджуваних сполук, оскільки мінімальні варіації хімічної структури призводять до значних змін у спектрі нейротропних ефектів.

За наявності конкретних результатів фармакологічного скринінгу 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів як сполук з психо- та нейротропними властивостями вважали за доцільне провести ретроспективне комп'ютерне прогнозування спектра біологічної активності за допомогою програмного комплексу PASS Online з метою їх зіставлення.

Основні результати PASS-прогнозу спектра біологічної активності 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів наведено у таблиці 3, де представлено п'ять найвищих показників, які систематично зустрічаються у сполук даного класу, а також найбільші показники ефектів, що можуть бути асоційовані із впливом на функції ЦНС.

Як видно з даних таблиці 3, найбільш імовірними біологічними ефектами є здатність виступати інгібіторами убіхінол-цитохром с редуктази, глюконат 2-дегідрогенази, пластохінол-пластоціанін редуктази, кінази рецепторів тромбоцитарного фактора росту (PDGF) та енхансерами експресії 3-гідрокси-3-

Таблиця 2. Основні результати вивчення фармакологічних ефектів 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну)

| Тест, показники | Інтактний контроль | Атристамін | | |
|---|---|--------------------|---------------------|----------------------|
| | | 10 мг/кг | 100 мг/кг | |
| Антидепресивна активність – тест підвищування за хвіст | 113,0±23,1 | 93,2±7,3 | 32,7±16,3* (-71,0%) | |
| Ноотропні властивості – тест УРПУ на тлі скополамін-індукованої амнезії | – | 91,6 | 84,3 | |
| Тест відкритого поля | Кількість перетнутих квадратів | 25,7±5,9 | 37,4±9,1 | 40,3±7,8 |
| | Кількість обстежених отворів | 13,3±4,0 | 16,8±1,2 | 13,7±2,1 |
| | Кількість вертикальних стійок | 4,3±0,9 | 3,2±1,1 | 10,7±1,4* |
| | Кількість фекальних болюсів | 0,1±0,1 | 0,4±0,2 | 0,7±0,5 |
| | Кількість уринацій | 0 | 0 | 0 |
| | Кількість актів грумінгу | 0,9±0,3 | 1,4±0,4 | 2,3±0,6* |
| Антигіпоксична активність – гостра нормобарична гіпоксія з гіперкапнією | Тривалість життя тварин до агонального вдиху, хв | 18,4±0,5 | н/д | 20,9±0,7* (+13,6%) |
| Актопротекторна активність – тест плавання з навантаженням | Час плавання, с | 4,3±0,8 | н/д | 12,8±4,0* (+298,0%) |
| Анальгетична дія – тест теплової імерсії хвоста | Час висмикування хвоста (90 хв та 120 хв після введення), с | 1,9±0,1 2,9±0,4 | н/д | 3,1±0,5* 5,9±1,6* |

Примітка. * – достовірно з $p < 0,05$ порівняно з інтактним контролем (Student's t-test); н/д – не досліджувалось.

Таблиця 3. Систематичні ефекти 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів, спрогнозовані за допомогою системи PASS Online

| Сполука | Прогнозована активність/ефект | | | | | | |
|---------|--|--|--|---|----------------------------|---|---------------------------------------|
| | ТОП-5 | | | | | Ефекти, асоційовані з психота нейротропним профілем дії | |
| | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor | Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor | Plastoquinol-plastocyanin reductase inhibitor | HMGCS2 expression enhancer | Calcium channel (voltage-sensitive) activator | 5-Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 1a | <u>0.775</u> 0,041 | – | <u>0.600</u> 0,122 | <u>0.632</u> 0,005 | <u>0.657</u> 0,012 | <u>0.599</u> 0,024 | – |
| 1b | <u>0.757</u> 0,048 | – | – | <u>0.571</u> 0,012 | <u>0.562</u> 0,021 | <u>0.615</u> 0,019 | – |
| 1c | <u>0.768</u> 0,044 | – | <u>0.772</u> 0,024 | <u>0.647</u> 0,005 | <u>0.573</u> 0,020 | <u>0.651</u> 0,011 | – |
| 1d | <u>0.742</u> 0,053 | – | <u>0.716</u> 0,048 | <u>0.601</u> 0,008 | <u>0.553</u> 0,022 | <u>0.658</u> 0,010 | – |
| 2a | <u>0.786</u> 0,037 | <u>0.745</u> 0,005 | <u>0.635</u> 0,098 | <u>0.674</u> 0,004 | <u>0.665</u> 0,012 | <u>0.568</u> 0,037 | <u>0.533</u> 0,021 |
| 2b | <u>0.712</u> 0,064 | <u>0.726</u> 0,005 | <u>0.541</u> 0,167 | <u>0.658</u> 0,004 | <u>0.605</u> 0,017 | <u>0.607</u> 0,021 | <u>0.516</u> 0,025 |
| 2c | <u>0.761</u> 0,046 | <u>0.736</u> 0,005 | – | <u>0.658</u> 0,004 | <u>0.605</u> 0,017 | <u>0.562</u> 0,040 | <u>0.529</u> 0,022 |
| 2d | <u>0.760</u> 0,047 | <u>0.628</u> 0,012 | <u>0.742</u> 0,035 | <u>0.684</u> 0,004 | <u>0.694</u> 0,010 | <u>0.607</u> 0,021 | – |
| 2e | <u>0.781</u> 0,039 | <u>0.673</u> 0,008 | <u>0.771</u> 0,024 | <u>0.709</u> 0,003 | <u>0.593</u> 0,018 | <u>0.641</u> 0,013 | <u>0.510</u> 0,026 |
| 2f | <u>0.602</u> 0,107 | <u>0.677</u> 0,008 | – | <u>0.586</u> 0,010 | <u>0.570</u> 0,020 | <u>0.572</u> 0,035 | – |
| 2g | <u>0.670</u> 0,080 | <u>0.631</u> 0,011 | – | <u>0.541</u> 0,017 | – | <u>0.618</u> 0,018 | <u>0.525</u> 0,023 |
| 2h | <u>0.767</u> 0,044 | <u>0.673</u> 0,008 | <u>0.792</u> 0,018 | <u>0.688</u> 0,004 | <u>0.576</u> 0,019 | <u>0.629</u> 0,015 | <u>0.500</u> 0,029 |
| 3a | – | <u>0.707</u> 0,006 | <u>0.598</u> 0,124 | – | <u>0.640</u> 0,014 | – | – |
| 3b | – | – | – | – | – | – | <u>0.547</u> 0,019 |
| 4a | <u>0.581</u> 0,115 | <u>0.507</u> 0,029 | – | <u>0.577</u> 0,011 | <u>0.567</u> 0,020 | – | – |
| 4c | <u>0.547</u> 0,130 | – | <u>0.544</u> 0,165 | – | <u>0.613</u> 0,016 | <u>0.503</u> 0,076 | – |

метилглутарил-КоА синтази 2. Показники для ефектів, які хоча б опосередковано можуть впливати на функції ЦНС (активатори потенціалозалежних кальцієвих каналів та інгібітори вивільнення серотоніну), мають значно нижчі значення. Фармакологічна користь від цих ефектів в аспекті пошуку лікарських речовин є дискусійною.

Слід зауважити, що серед результатів, які не включено до зведеної таблиці, зустрічаються поодинокі ефекти, що належать до психота та нейротропного

профілю та мають високу вірогідність. Наприклад, для сполуки **1a** спрогнозовано антигіпоксичну ($P_a=0,688$; $P_i=0,009$), антиневротичну ($P_a=0,597$; $P_i=0,072$) активності та здатність виступати інгібітором зворотного захоплення нейромедіаторів ($P_a=0,546$; $P_i=0,045$). Але внаслідок своєї несистематичності такі ефекти не привертають особливої уваги і сприймаються як спорадичні.

Отже, аналіз отриманих результатів виявив, що серед найвищих показників 3-(N-R,R'-амінометил)-2-



Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин Pharmacological researches of biologically active substances

метил-1Н-хінолін-4-онів майже не зустрічаються ефекти, що можуть бути віднесені до психо- та нейротропного профілю біологічної активності. Оскільки прийняття рішення відносно спрямованості експериментального скринінгового вивчення нових синтезованих речовин є відповідальним етапом, результати будь-якого *in silico* дослідження мають бути переконливими. У випадку комп'ютерного прогнозування 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів одержані дані категорично не дозволяють припустити у досліджених сполук психо- та нейротропні види активності та спрямувати пошук у зазначеному напрямку.

Висновки. 1. Проведено систематичний аналіз результатів двох скринінгових *in vivo* досліджень 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів та виявлено певні зв'язки між хімічною структурою та фармакологічними ефектами.

2. За допомогою системи PASS Online ретроспективно здійснено прогнозування спектра біологічної активності зазначеного класу сполук.

3. Проведено порівняльний аналіз результатів скринінгових *in vivo* досліджень та ретроспективного *in silico* прогнозування психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів з метою їх зіставлення.

4. Показано, що серед найвищих показників прогнозованих видів активності майже не зустрічаються ефекти, що можуть бути асоційовані з психо- та нейротропним профілем активності та здатні спрямувати експериментальні дослідження у цьому напрямку.

5. Доведено, що за умови використання комп'ютерного прогнозування спектра фармакологічної активності 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів за допомогою програми PASS як основного підґрунтя для подальших скринінгових досліджень цей клас сполук було б втрачено як перспективний в аспекті пошуку нових речовин, здатних впливати на функції ЦНС.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ *IN VIVO* СКРИНИНГА И *IN SILICO* ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПСИХО- И НЕЙРОТРОПНЫХ СВОЙСТВ 3-(N-R,R'-АМИНОМЕТИЛ)-2-МЕТИЛ-1Н-ХИНОЛИН-4-ОНОВ

И. Н. Подольский, С. Ю. Штрыголь, В. В. Цывунин

Национальный фармацевтический университет, Харьков
medchem@nuph.edu.ua

Цель работы. Провести анализ результатов скрининговых *in vivo* исследований и ретроспективного *in silico* прогнозирования психо- и нейротропных свойств 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онов при помощи программы PASS.

Материалы и методы. Анализ результатов предыдущих скрининговых *in vivo* исследований психо- и нейротропных свойств 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онов основывался на опубликованных нами данных. Компьютерное прогнозирование спектра биологических свойств 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онов было проведено ретроспективно при помощи системы PASS Online.

Результаты и обсуждение. Систематизация и анализ результатов проведенных ранее экспериментальных фармакологических исследований показали, что подавляющее большинство 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онов имеют выраженные ноотропные свойства, которые у некоторых производных сочетаются с высокой антидепрессивной активностью, противотревожным эффектом, седативными или, наоборот, стимулирующими свойствами. Анализ результатов для отдельных подгрупп 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онов позволил выявить определенные связи между химическим строением и характером биологического действия веществ.

Результаты PASS-прогноза показали, что наиболее вероятными биологическими эффектами 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онов являются способность выступать ингибиторами убихинол-цитохром с редуктазы, глюконат 2-дегидрогеназы, пластохинол-пластоцианин редуктазы, киназы рецепторов тромбоцитарного фактора роста и энхансерами экспрессии 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА синтазы 2. Показатели для эффектов, которые хотя бы опосредованно могут влиять на функции ЦНС (активаторы потенциалзависимых кальциевых каналов и ингибиторы высвобождения серотонина), имеют значительно более низкие значения.

Выводы. При условии использования компьютерного прогнозирования спектра фармакологической активности 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онов при помощи программы PASS в качестве предопределяющего основания для дальнейших скрининговых исследований этот класс веществ был бы потерян как перспективный в аспекте поиска новых веществ, способных влиять на функции ЦНС.

Ключевые слова: 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-оны; нейротропная активность; атристамин; компьютерное прогнозирование; PASS Online.

COMPARATIVE ANALYSIS OF *IN VIVO* SCREENING AND *IN SILICO* PREDICTION RESULTS OF PSYCHO- AND NEUROTROPIC PROPERTIES OF 3-(N-R,R'-AMINOMETHYL)-2-METHYL-1H-QUINOLIN-4-ONES

I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. V. Tsyvunin

National University of Pharmacy, Kharkiv
medchem@nuph.edu.ua

The aim of the work. To analyze and compare the results of screening *in vivo* studies and retrospective *in silico* prediction of the psycho- and neurotropic properties of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinoline-4-ones.

Materials and Methods. Analysis of the results of previous screening *in vivo* studies of the psycho- and neurotropic properties of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinoline-4-ones was based on the data published previously. Computer-aided prediction of the spectrum of the biological properties of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinoline-4-ones was carried out retrospectively using the PASS Online system.

Results and Discussion. Systematization and analysis of the results of previous experimental pharmacological studies showed that the most of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinoline-4-ones presented have pronounced nootropic properties, which for some derivatives are combined with high antidepressant activity, anti-anxiety effect, sedative or, conversely, stimulating properties. Analysis of the results for subgroups of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones allowed us to reveal certain relationships between the chemical structure and the profile of the biological action. The results of the PASS-prediction showed that the most probable biological effects of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinoline-4-ones are the ability to act as inhibitors of ubiquinol-cytochrome c reductase, gluconate 2-dehydrogenase, plastoquinol-plastocyanin reductase, platelet-derived growth factor receptor kinase and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2 expression enhancers. Parameters for effects that may even indirectly affect the functions of the CNS (calcium channel (voltage-sensitive) activator and 5-hydroxytryptamine release inhibitor) have significantly lower values.

Conclusions. It was justified, that using the computer-aided prediction of the pharmacological activity spectrum of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinoline-4-ones applying the PASS program as the fundamental basis for further screening studies this class of compounds would have been lost as a promising in the search for new substances that can influence the functions of the central nervous system.

Key words: 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinoline-4-ones; neurotropic activity; atrimastine; computer-aided prediction; PASS Online.

Список літератури

1. The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice / Eds: A. Davis, S. E. Ward. – 2014: RCS Publishing. – 753 p.
2. The Practice of Medicinal Chemistry (4th Edition) / Eds: C.G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan. – 2015: Elsevier/Academic Press. – 902 p.
3. Чекман І. С. *In silico*: новий напрям у розробці фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів / І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна, П. В. Симонов // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 4-14.
4. Filz O. A. Design of chemical compounds with desired properties using fragment libraries / O. A. Filz, V. V. Porikov // Russian Chemical Reviews. – 2012. – Vol. 81, No. 2. – P. 158–174.
5. Mathew B. Synthesis and PASS- assisted *in silico* approach of some novel 2-substituted benzimidazole bearing a pyrimidine-2,4,6 (trione) system as mucomembranous protector / B. Mathew, J. Suresh, S. Anbazhagan // J. Pharm. Bioallied Sci. – 2013. – No. 5. – P. 39–43.
6. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov [et al.] // Bioinformatics. – 2000. – Vol. 16, No. 8. – P. 747–748.
7. Скринінгові дослідження 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів як потенційних психотропних засобів / С. Ю. Штриголь, В. О. Зубков, І. С. Гриценко [та ін.] // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 35-38.
8. Podolsky I. M. The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones *in vivo* / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. O. Zubkov // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2018. – Vol. 26, No. 1. – P. 107–114.
9. 3-Диметиламинометил-2-метил-1H-хинолин-4-он – ефективний реагент в синтезі 3-амінометилзамещених хинолонов / В. А. Зубков, І. С. Гриценко, С. Г. Таран [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2005. – Т. 3, № 2 (10). – С. 23-27.
10. 2-Метил-3-фениламинометилхинолин 4-он – потенціальний антидепресант з ноотропними властивостями / С. Ю. Штриголь, В. А. Зубков, І. Н. Подольський [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 7-9.
11. Антигіпоксична активність 2-метил-3-феніламинометилхінолін-4-ону – перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями / І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь, В. Ф. Осташко [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 2 (25). – С. 46-49.



Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин Pharmacological researches of biologically active substances

12. Podolsky I. M. Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylamino-methylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 518–524.
13. Podolsky I. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-

quinolin-4-one / I. Podolsky, S. Shtrygol // *The Pharma Innovation Journal*. – 2017. – Vol. 6, No. 8 (C). – P. 156–160.

14. Вплив похідних 3-амінометил-2-метилхінолін-4-ону на рівень моноамінів у головному мозку мишей / С. Ю. Штриголь, В. О. Зубков, І. М. Подольський [та ін.] // *Вісник фармації*. – 2011. – № 1 (65). – С. 62-65.

References

1. Davis A, Ward SE (eds). *The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice*. London: RCS Publishing; 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/9781782621836>.
2. Wermuth CG, Aldous D, Raboisson P, Rognan D (eds). *The Practice of Medicinal Chemistry, 4th Edition*. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2015. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417205-0.00037-7>.
3. Chekman IS, Nebesna TYu, Symonov PV. [In silico: the new field in development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsiia*. 2012;16(2): 4-14. Ukrainian.
4. Filz OA, Poroikov VV. Design of chemical compounds with desired properties using fragment libraries. *Russian Chemical Reviews*. 2012;81(2): 158-74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1070/RC2012v081n02ABEH004222>.
5. Mathew B, Suresh J, Anbazhagan S. Synthesis and PASS- assisted in silico approach of some novel 2-substituted benzimidazole bearing a pyrimidine-2,4,6 (trione) system as mucomembranous protector. *J. Pharm. Bioallied Sci*. 2013;5: 39-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0975-7406.106563>.
6. Lagunin A, Stepanchikova A, Filimonov D, Poroikov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*. 2000;16(8): 747-8.
7. Shtrygol' SYu, Zubkov VO, Hrytsenko IS, Podolskyi IM, Shatilov OV. [Screening research of 3-aminomethyl-2-methylquinolin-4-ones as potential psychotropic agents]. *Klinichna farmatsiia*. 2010;14(1): 35-8. Ukrainian.
8. Podolskyi IM, Shtrygol' SYu, Zubkov VO. The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones in vivo. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26(1): 107-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.005>.
9. Zubkov VA, Gritsenko IS, Taran SG, Podolsky IN, Kamenetska OL. [3-Dimethylaminomethyl-2-methyl-1h-quinolin-4-one as an effective reagent in the 3-aminomethyl-substituted quinolones synthesis]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi khimii*. 2005;3(2): 23-7. Russian.
10. Shtrygol' SYu, Zubkov VA, Podolsky IN, Gritsenko IS. [2-Methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-on as potential antidepressant with nootropic properties]. *Eksperymental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012;75(4): 7-9. Russian.
11. Podolsky IM, Shtrygol' SYu, Ostashko VF, Bezditko NV. [The research of antihypoxic activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one – perspective antidepressant with nootropic properties]. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*. 2013;2(25): 46-9. Ukrainian.
12. Podolsky IM, Shtrygol' SYu. Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylamino-methylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015;7(4): 518-24.
13. Podolsky I, Shtrygol' S. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one. *The Pharma Innovation Journal*. 2017;6(8): 156-60.
14. Shtrygol' SYu, Zubkov VO, Podolsky IM, Hrytsenko IS. [The influence of 3-aminomethyl-2-methylquinolin-4-one derivatives on monoamines levels in the brain of mice]. *Visnyk farmatsii*. 2011;1(65): 62-5. Ukrainian.

Отримано 10.01.2018