

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНИХ ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ
2-МЕТИЛ-3-[(4-МЕТИЛАНІЛІНО)МЕТИЛ]-1Н-ХІНОЛІН-4-ОНУ –
ПОТЕНЦІЙНОГО АФІ НООТРОПНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм18(5,6з)-01а
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Анастасія КОЛІСНИЧЕНКО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, д.фарм.н., професор Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, д.фарм.н., професор Ганна СЕВЕРІНА

АНОТАЦІЯ

Проведено комп'ютерне прогнозування ймовірних шляхів метаболізму потенційного АФІ ноотропної дії 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону. Доведено, що молекула досліджуваної речовини може інтенсивно метаболізуватись за участю ферментних систем цитохрому Р450. Найбільш імовірними шляхами біотрансформації є ароматичне гідроксилювання за участю атомів карбону як гетероциклічної системи хінолону, так і фенільного замісника, аліфатичне гідроксилювання метильних груп та N-деалкілювання амінометильного фрагменту. Прогнозований напрямок аліфатичного гідроксилювання за метильною групою в положенні 2 гетероциклу до похідних кінуренової кислоти свідчить, що доведені фармакодинамічні ефекти можуть частково забезпечуватись саме цими фармакологічно активними метаболітами.

Ключові слова: 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-он, комп'ютерне прогнозування, метаболізм, біотрансформація, фармакологічна активність.

ANNOTATION

The computer prediction of the possible pathways of metabolism of a potential API with nootropic effects, 2-methyl-3-[(4-methylanilino)methyl]-1H-quinoline-4-one, was performed. It was proved, that the molecule of the test substance can be intensively metabolized by cytochrome P450 enzyme systems. The most probable pathways of biotransformation are aromatic hydroxylation involving carbon atoms of both the quinolone heterocyclic system and the phenyl substituent, aliphatic hydroxylation of methyl groups, and N-dealkylation of the aminomethyl fragment. The predicted direction of aliphatic hydroxylation at the methyl group at position 2 of the heterocycle to kynurenic acid derivatives indicates that the proven pharmacodynamic effects may be partially provided by these pharmacologically active metabolites.

Key words: 2-methyl-3-[(4-methylanilino)methyl]-1H-quinoline-4-one, computer prediction, metabolism, biotransformation, pharmacological activity.

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. КІЛЬКІСНІ МОДЕЛІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ СТРУКТУРА–ТОКСИЧНІСТЬ (QSTR) ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ (Огляд літератури)	7
1.1. Дослідження феномену біотрансформації ксенобіотиків у печінці	8
1.2. Молекулярні дескриптори, що використовуються в QSTR-моделях печінкової біотрансформації	11
1.3. Обмеження QSTR-моделей для печінкової біотрансформації	16
1.4. Можливості вдосконалення QSTR-моделей печінкової біотрансформації	20
1.5. Важливість QSTR-моделей у прогнозуванні печінкової біотрансформації ксенобіотиків	21
1.6. Потенціал для подальшого удосконалення QSTR-моделей печінкової біотрансформації	24
<i>Висновки до розділу 1</i>	26
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	27
2.1. Синтез 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону	27
2.2. Фармакологічні властивості 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону	29
2.3. Застосовані онлайн системи комп'ютерного прогнозування метаболізму	31
<i>Висновки до розділу 2</i>	37
РОЗДІЛ 3. ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНИХ ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ 2-МЕТИЛ-3-[(4-МЕТИЛАНІЛІНО)- МЕТИЛ]-1Н-ХІНОЛІН-4-ОНУ	38
<i>Висновки до розділу 3</i>	50
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53
ДОДАТКИ	61

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ADME	Параметри абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення
CL	Кліренс лікарського засобу
CYP	Ферменти цитохрому P450
DDI	Взаємодія лікарських засобів (drug-drug interaction)
FDA	Food and Drug Administration, USA
<i>in silico</i>	Методи дослідження із застосуванням математичних розрахункових методів
<i>in vitro</i>	Методи дослідження із застосуванням клітинних культур
<i>in vivo</i>	Методи дослідження в живому організмі
PBPK	Фізіологічно обґрунтована фармакокінетика
PD	Фармакодинаміка
PK	Фармакокінетика
QSAR	Моделі співвідношення структура-активність
QSTR	Кількісний взаємозв'язок між структурою і токсичністю
SULT	Сульфотрансфераза
UGT	Уридиндифосфат-глюкурононілтрансферази
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
АА	Антиамнестична активність
ВП	Відкрите поле
НГТГ	Нормобарична гіпоксична гіпоксія з гіперкапнією
ПХЛ	Піднесений хрестоподібний лабіринт
УРПУ	Умовна реакція пасивного уникнення

ВСТУП

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню можливих шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону як перспективного кандидата в АФІ з ноотропними властивостями.

Оскільки небажана фармакокінетика і токсичність є основними причинами невдач у розробці лікарських засобів на «дорогих» пізніх стадіях, широко визнано, що фармакокінетичні та токсикологічні властивості молекул-кандидатів слід враховувати якомога раніше, щоб знизити рівень невдач на клінічній стадії розробки лікарських засобів. Водночас, останніми роками почастишали випадки відкликання лікарських засобів, що спонукає фармацевтичні компанії приділяти більше уваги оцінці безпеки на доклінічних стадіях розробки. Саме тому застосування комп'ютерного прогнозування можливих шляхів метаболізму потенційного кандидата у ліки на початкових етапах є цілком виправданим та ефективним підходом, який дозволяє ідентифікувати сайти метаболізму, прогнозувати структури метаболітів, що утворюються, інтенсивність метаболізму та специфічність субстратів до ензимів цитохрому P450. Обрана тематика кваліфікаційної роботи спрямована на вирішення цих питань, що визначає її актуальність.

Мета дослідження. Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону як перспективного кандидата в АФІ з ноотропними властивостями.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Провести систематизацію та аналіз наукової літератури, присвяченої основним математичним та статистичним підходам та методам, які застосовуються для прогнозування можливих шляхів метаболізму хімічних речовин в організмі людини.

2. Провести комп'ютерне прогнозування можливих шляхів біотрансформації перспективної сполуки – 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону (лабораторний шифр VAZ16_p09) із застосуванням п'яти онлайн-систем, що знаходяться у вільному доступі.

3. На основі систематизації одержаних результатів визначити основні можливі шляхи метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-

ону. Узагальнити дані, одержані методами *in silico*, та визначити потенційне коло метаболітів для подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*.

4. На основі аналізу співпадінь та розбіжностей у результатах, одержаних за допомогою різних програмних продуктів, визначити співвіднесеність основних тенденцій у напрямках біотрансформації.

Об'єкт дослідження. Перспективні біологічно активні речовини ноотропної дії.

Предмет дослідження. Можливі шляхи метаболізму потенційного АФІ ноотропної дії 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону в організмі людини.

Методи дослідження:

1. Аналіз та систематизація наукової та патентної літератури.
2. *In silico* прогнозування можливих шляхів біотрансформації ксенобіотиків в організмі людини.
3. Методи екстраполяції та візуалізації результатів прогнозування можливих метаболітів.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані результати дослідження розширюють знання щодо можливих шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону, речовини що є перспективним АФІ ноотропної дії. Одержані результати можуть значно розширити та поглибити розуміння як фармакодинамічних, так і фармакокінетичних особливостей перспективного кандидата в АФІ за умов подальшого поглибленого фармакологічного дослідження та впровадження сполуки в медичну практику.

Елементи наукових досліджень. Уперше проведено комп'ютерне прогнозування можливих шляхів біотрансформації 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону як перспективного кандидата в АФІ з ноотропними властивостями.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (67 найменувань), додатків. Загальний обсяг роботи – 52 сторінки. Робота містить 1 схему та 13 рисунків.

**РОЗДІЛ 1. КІЛЬКІСНІ МОДЕЛІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ
СТРУКТУРА–ТОКСИЧНІСТЬ (QSTR) ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ
БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ
(Огляд літератури)**

Печінка відіграє вирішальну роль у метаболізмі та детоксикації широкого спектру чужорідних сполук, відомих як ксенобіотики. Ці сполуки включають ліки, хімікати, забруднювачі та харчові компоненти. Ксенобіотики, які є чужорідними сполуками, що потрапляють в організм різними шляхами, здебільшого біотрансформуються в печінці [1].

У процесі біотрансформації ці хімічні речовини перетворюються на гідрофільні метаболіти, які легше виводяться з організму [2]. Деякі з цих метаболітів можуть бути отруйними і мати негативні наслідки. Тому для визначення безпечності та можливої токсичності ксенобіотиків дуже важливо передбачити печінкову біотрансформацію цих речовин [3]. Ферменти цитохрому P450 (CYP450) є особливо важливими серед основних ферментів, що беруть участь у цьому процесі. Ці ферменти перетворюють ксенобіотики на більш розчинні у воді молекули, які можуть бути легко виведені з організму. Однак генетичні відмінності в ферментах CYP450, зокрема, у варіантах р-цитохрому P450, можуть впливати на ефективність та результативність детоксикації ксенобіотиків. Ферменти цитохрому P450 – це підродина гемовмісних ферментів, які містяться переважно в печінці, а також в інших органах. Вони беруть участь в окиснювальному метаболізмі деяких ендогенних молекул, таких як стероїди, жирні кислоти та жовчні кислоти. Крім того, вони беруть участь у метаболізмі екзогенних речовин, таких як ліки, забруднювачі навколишнього середовища та канцерогени.

Ферментна система CYP450 складається з багатьох ізоформ, включаючи CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4. Генетичні варіації генів ферментів CYP450 можуть призводити до зміни активності ферментів, що змінює метаболізм ксенобіотиків.

Прогнозувати токсичність ксенобіотиків можна за допомогою методів, які називаються моделями кількісного взаємозв'язку між структурою і токсичністю (QSTR), що дозволяють прогнозувати їхню токсичність [5]. QSTR-моделі прогнозують токсичність багатьох хімічних речовин, таких як пестициди, гербіциди та ліки. Використання QSTR-моделей для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків набуло популярності в останні роки.

1.1 Дослідження феномену біотрансформації ксенобіотиків у печінці

Прогнозувати токсичність ксенобіотиків можна за допомогою методів, які називаються моделями кількісного взаємозв'язку структура-токсичність (QSTR), що дозволяють прогнозувати їхню токсичність [6]. QSTR-моделі прогнозують токсичність багатьох хімічних речовин, таких як пестициди, гербіциди та ліки. Використання QSTR-моделей для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків набуло популярності [7]. Для оцінки зв'язку між структурою і токсичністю ксенобіотиків QSTR-моделі використовують ряд фізичних параметрів, таких як молекулярна маса, ліпофільність та електронні властивості. За допомогою цих дескрипторів можна математично ідентифікувати нові сполуки на основі їхньої структурної схожості з відомими токсикантами. QSTR-моделі, які можуть прогнозувати печінкову біотрансформацію ксенобіотиків, були продемонстровані в кількох дослідженнях. Наприклад, гостра пероральна токсичність фосфорорганічних пестицидів для самців щурів була оцінена за допомогою QSTR-моделі [8]. Печінкова біотрансформація – це ферментативні та хімічні зміни, що відбуваються в печінці, перетворюючи ксенобіотики (чужорідні хімічні речовини) на більш водорозчинні молекули для виведення з організму. QSTR-моделі відіграють ключову роль у розробці ліків, тестуванні токсичності, прогнозуванні ADME та вивченні взаємозв'язку структура-активність, надаючи цінну інформацію про печінкову біотрансформацію різних речовин [9]. Вони дають можливість дослідникам робити обґрунтований вибір щодо

вибору сполук, оптимізації та визначення пріоритетів, що призводить до ефективної розробки безпечніших та ефективніших лікарських засобів.

Дослідження представило переконливі докази ефективності QSTR-моделі для точної оцінки токсичності пестицидів на основі їхніх структурних характеристик. Для прогнозування шкідливого впливу нітроароматичних сполук (НАС) в іншому дослідженні використовувалася QSTR-модель [10]. Дослідження продемонструвало, що, використовуючи хімічні характеристики, включаючи молекулярну масу, поляризуємість і здатність до акцептування водневих зв'язків, QSTR-модель може точно прогнозувати токсичність НАС. Крім того, за допомогою QSTR-моделей можна передбачити шляхи біотрансформації ксенобіотиків у печінці. Наприклад, біотрансформація поліхлорованих дибензофуранів (ПХДФ) у печінці була досліджена за допомогою QSTR-моделі [11].

Дослідження показали, що, використовуючи квантово-хімічні дескриптори ПХДФ, QSTR-модель може прогнозувати шляхи біотрансформації цих сполук [12]. Отже, QSTR-моделі є ефективним ресурсом для прогнозування біотрансформації ксенобіотиків у печінці. Ці моделі можуть допомогти в розробці безпечніших сполук, пропонуючи корисну інформацію про можливу токсичність речовин. Для підвищення точності та надійності QSTR-моделей у прогнозуванні печінкової біотрансформації ксенобіотиків необхідні подальші дослідження.

Прогрес у QSTR-моделях для прогнозування шляхів печінкової біотрансформації

У кількох експериментах *in vitro* та *in vivo* моделі QSTR були використані для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків [13]. QSTR-моделі були використані для прогнозування печінкової біотрансформації в різних моделях тварин, включаючи гризунів і нелюдиноподібних приматів. Ці моделі враховують зміни в експресії, активності та метаболічних шляхах ферментів у різних видів тварин.

На рисунку 2 зображено детальну блок-схему, яка докладно описує покроковий метод побудови QSTR-моделей, призначених для прогнозування біотрансформації ксенобіотиків у печінці. Для побудови цих моделей використовуються молекулярні дескриптори, процедури валідації моделі та подальше застосування для прогнозування *in silico*. Блок-схема призначена слугувати довідником для науковців і практиків, які працюють у цій галузі. Вона висвітлює критичні етапи і фактори, необхідні для точних прогнозів.

QSTR-моделі розширюють метаболічні дані, отримані на тваринних моделях, на людей, що дає змогу розробляти ліки та оцінювати їхню безпеку. Це досягається шляхом об'єднання структурних характеристик ксенобіотиків з фармакокінетичними факторами. Ось деякі нещодавні зміни в цій галузі:

- Було розроблено метод, який використовує показники печінкової біотрансформації *in vitro* у тварин для прогнозування печінкового кліренсу *in vivo* [14]. Цей метод застосовується для оцінки хімічного ризику, оцінки кандидатів на лікарські засоби та вивчення ідіосинкратичних реакцій на лікарські засоби. Оцінки печінкового кліренсу можуть бути успішно включені в компартментні моделі "кліренс - об'єм".

- Розуміння траєкторії руху лікарського засобу вимагає усвідомлення ступеня печінкового метаболізму та можливості прогнозування печінкового кліренсу [15]. Переклад доклінічних фармакокінетичних і фармакодинамічних даних покращився завдяки нещодавнім досягненням у моделях *in vitro* та *in vivo*.

- Для параметризації моделей 1-CoTK були створені та валідовані QSAR для прогнозування періодів напівперетворення біотрансформації *in vivo* в цілісному організмі [16]. Ці моделі можуть бути використані для прогнозування хімічної токсичності та сприяти розробці безпечніших сполук.

- Для оцінки можливих взаємодій між рослинами та лікарськими засобами часто проводять тести кліренсу на печінкових моделях *in vitro* [17]. Ці моделі можуть допомогти у розробці безпечніших сполук, пропонуючи корисну інформацію про можливу токсичність речовин.

- Кількісні структурно-фармакокінетичні взаємозв'язки (QSPR), які пов'язують біологічну активність з епітеліальною та печінковою біотрансформацією першого проходження, також можуть бути створені за допомогою QSTR-моделей [18]. Ці моделі можуть бути використані для прогнозування фармакокінетики лікарських засобів і сприяти створенню більш потужних лікарських засобів.

Таким чином, в декількох моделях *in vitro* та *in vivo* біотрансформація ксенобіотиків у печінці була передбачена за допомогою QSTR-моделей. Моделі біотрансформації ксенобіотиків у печінці *in vitro* та *in vivo* продемонстрували цінність QSTR-моделей. Ці моделі встановлюють зв'язок між структурою та активністю, допомагають в оцінці токсичності та прогнозуванні ADME, а також дозволяють проводити віртуальний скринінг. Вони також проливають світло на метаболічні шляхи. Наше розуміння печінкової біотрансформації покращується завдяки поєднанню QSTR-моделей з експериментальними дослідженнями, що допомагає у розробці ліків та оцінці безпеки. Ці моделі можуть допомогти у розробці безпечніших хімічних речовин і потужніших ліків, пропонуючи корисну інформацію про можливу токсичність речовин. Щоб підвищити точність і надійність QSTR-моделей для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків, необхідно провести додаткові дослідження.

1.2 Молекулярні дескриптори, що використовуються в QSTR-моделях печінкової біотрансформації

У кількісних моделях взаємозв'язку структура-активність (QSAR) для прогнозування метаболізму в печінці молекулярні дескриптори відіграють вирішальну роль у визначенні швидкості метаболізму та кліренсу лікарського засобу [19]. Ліпофільність визначає швидкість пасивної дифузії лікарського засобу через клітинну мембрану та його розподіл в організмі [20]. Молекулярна маса впливає на метаболізм і кліренс лікарського засобу. Поляризуємість і водневий зв'язок впливають на взаємодію лікарського засобу

з ферментом і швидкість його метаболізму [21]. Топологічні показники враховують структурну складність молекули та її вплив на метаболізм. Площа молекулярної поверхні впливає на метаболізм і швидкість кліренсу лікарських засобів. Однак важливо зазначити, що кожен молекулярний дескриптор має свій власний набір обмежень [22]. Наприклад, сама по собі ліпофільність не може дати уявлення про метаболізм сполук, які мають високу ліпофільність. Аналогічно, хоча молекулярна маса є корисним дескриптором, вона не враховує структурну складність молекул. З іншого боку, поляризуємість не може точно передбачити метаболізм високополярних сполук. Крім того, прогностична здатність водневого зв'язку обмежена, коли мова йде про сполуки зі слабкими водневими взаємодіями [23]. Топологічні індекси не можуть оцінити метаболізм сполук. Площа молекулярної поверхні має обмежену здатність оцінювати метаболізм високоліпофільних сполук [23]. Для подолання цих обмежень можна використовувати інші молекулярні дескриптори в поєднанні зі згаданими вище. Наприклад, якщо ліпофільність має обмежену здатність прогнозувати метаболізм високоліпофільних сполук, можна розглянути інші молекулярні дескриптори, такі як поляризуємість і водневий зв'язок. Аналогічно, якщо молекулярна маса не враховує структурну складність молекули, можна використовувати інші молекулярні дескриптори, такі як топологічні індекси та площа молекулярної поверхні [24].

На рис. 1.1 зображено теплову карту зв'язку між численними молекулярними дескрипторами та швидкістю біотрансформації ксенобіотиків у печінці. На тепловій карті використано кольоровий градієнт, де різні відтінки або кольори відображають інтенсивність та напрямок зв'язку. Позитивні кореляції часто представлені більш теплими кольорами (наприклад, червоним і помаранчевим), тоді як негативні кореляції, як правило, представлені більш холодними кольорами (наприклад, синім і зеленим). На обох осях представлені молекулярні дескриптори, назви яких описують їхні унікальні властивості та характеристики. Кореляційна теплова карта дає змогу детально розглянути

зв'язок між молекулярними дескрипторами та швидкістю біотрансформації ксенобіотика в печінці.

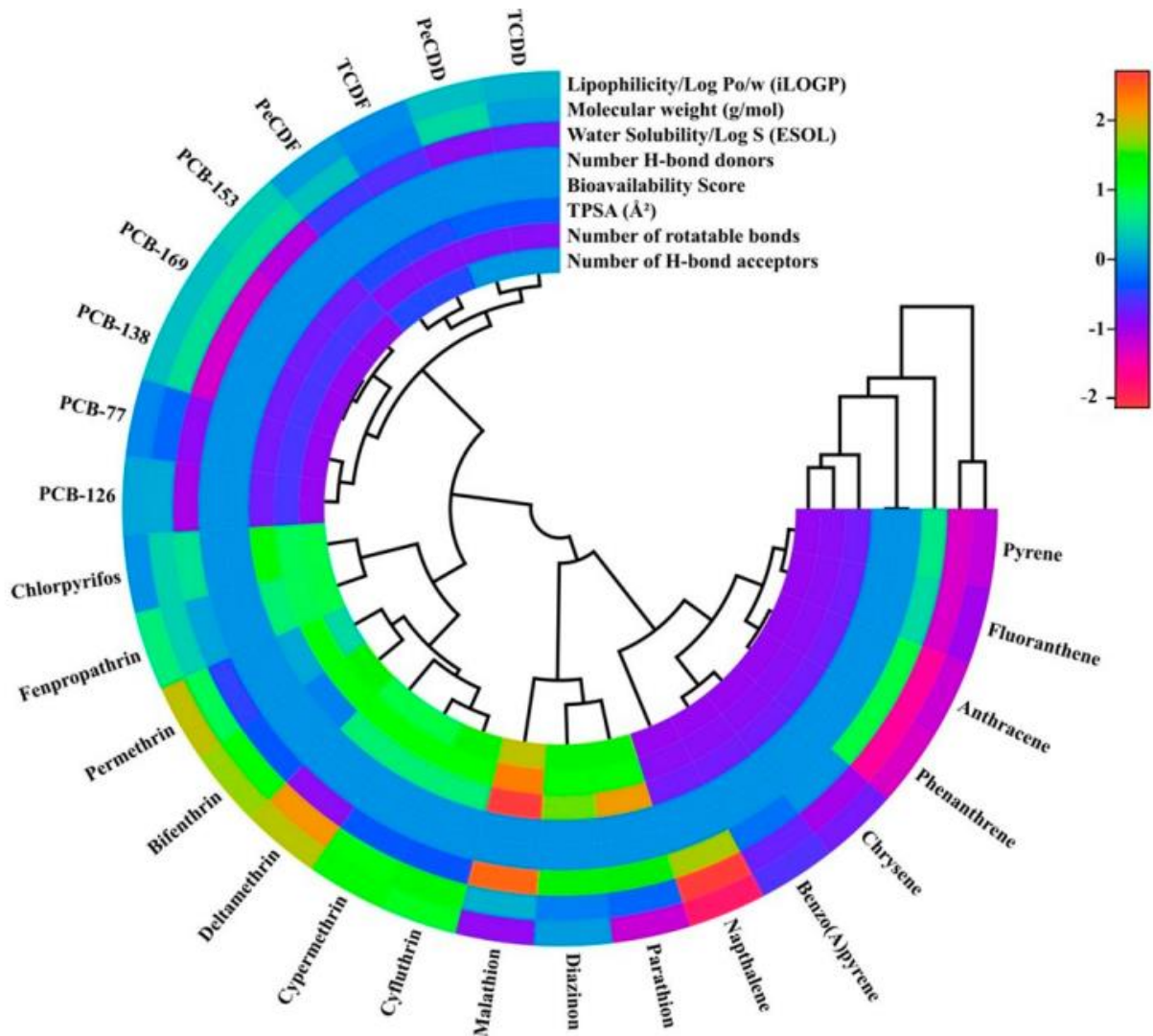


Рис. 1.1 Теплова карта, що показує кореляцію між молекулярними дескрипторами та швидкістю печінкової біотрансформації ксенобіотиків, з виділенням найбільш важливих дескрипторів для прогнозування метаболізму [25]

Для покращення пошуку ліків, токсикологічних досліджень та оцінки ризиків ксенобіотиків дуже важливо визначити фундаментальні предиктори метаболізму ксенобіотиків. Дослідження та визначення цих важливих факторів дозволить розробити більш точні моделі прогнозування. Кількісна оцінка взаємозв'язку між структурою і токсичністю ксенобіотиків передбачає використання QSTR-моделей, які базуються на фізико-хімічних дескрипторах [26]. Нижче наведено кілька молекулярних характеристик, які часто

використовуються в QSTR-моделях для прогнозування печінкової біотрансформації:

Ліпофільність

Ліпофільність відіграє ключову роль і зазвичай розглядається в моделях кількісного співвідношення структура-токсичність (QSTR). Вона описує здатність молекули розділятися або розчинятися в середовищах на основі ліпідів, таких як клітинні мембрани або ліпідні бішари. Для точного представлення гідрофобних властивостей сполуки ліпофільність часто вимірюють експериментально або за допомогою різноманітних молекулярних дескрипторів у QSTR-моделюванні [27]. Цей термін описує схильність речовини розчинятися в ліпідах або жирах. Ліпофільність суттєво впливає на ADME (абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення) ксенобіотиків. Речовини з високою ліпофільністю мають довший період напіввиведення з організму і накопичуються в жировій тканині. Для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків ліпофільність є важливим молекулярним дескриптором [18].

Молекулярна маса

Термін "молекулярна маса" описує, яку масу має молекула. У QSTR-моделюванні молекулярна маса часто використовується як дескриптор для характеристики розміру і маси лікарського засобу. Це може впливати на його біологічну активність, фармакокінетику та інші аспекти. Фізико-хімічні характеристики ксенобіотиків, такі як розчинність, проникність і біодоступність, суттєво залежать від їхньої молекулярної маси. Високомолекулярні речовини часто мають знижену розчинність і проникність, що може впливати на те, як вони поглинаються і розподіляються в організмі. Як наслідок, молекулярна маса є вирішальним дескриптором молекули для визначення того, як ксенобіотики будуть метаболізуватися в печінці [28].

Поляризуємість

Поляризуємість часто використовується як дескриптор у QSTR-моделюванні для опису електричних і структурних особливостей сполук. Це може впливати на те, як вона взаємодіє з біологічними мішенями і проявляє певні властивості. Під впливом зовнішнього електричного поля здатність молекули миттєво створювати диполі вимірюється властивістю, яка називається поляризуємість. Поляризуємість є вирішальним фактором у визначенні того, як молекула взаємодіє з навколишнім середовищем, зокрема, чи може вона проходити крізь біологічні мембрани. Здатність передбачити печінкову біотрансформацію ксенобіотиків за допомогою поляризуємісті має вирішальне значення [29].

Водневий зв'язок

Термін "водневий зв'язок" описує, наскільки добре молекула створює водневі зв'язки з іншими молекулами. Водневий зв'язок є ключовим фактором у визначенні розчинності та реакційної здатності. Як наслідок, водневий зв'язок є важливим молекулярним дескриптором для визначення того, як ксенобіотики будуть трансформуватися в печінці [30].

Топологічні показники

Це математичні дескриптори, які оцінюють розгалуженість, зв'язаність і симетрію молекул, а також інші аспекти їхньої топології. Фізико-хімічні характеристики ксенобіотиків, такі як розчинність, проникність і біодоступність, суттєво залежать від топологічних індексів. Топологічні показники є важливими молекулярними дескрипторами для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків [31].

Молекулярна поверхня

Цей термін описує площу поверхні молекули. Ключовим фактором у визначенні того, як молекула взаємодіє з навколишнім середовищем, наприклад, чи може вона проходити через біологічні мембрани, є її молекулярна поверхня. Для того, щоб передбачити печінкову

біотрансформацію ксенобіотиків, площа молекулярної поверхні є вирішальним молекулярним дескриптором [32].

Зрозуміло, що, використовуючи фізико-хімічні дескриптори, QSTR-моделі є важливими для вимірювання зв'язку між структурою і токсичністю ксенобіотиків. Для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків важливими молекулярними дескрипторами є ліпофільність і молекулярна маса [33]. Ці моделі мають величезний потенціал для розкриття важливих деталей хімічної токсичності та сприяння у створенні безпечніших сполук. Необхідно визнати, що для підвищення точності та надійності QSTR-моделей у прогнозуванні печінкової біотрансформації ксенобіотиків потрібні подальші дослідження [34].

QSAR також прогнозують внутрішній печінковий кліренс органічних сполук у людини. Ці QSAR використовують кілька лінійних моделей і мікросоми для прогнозування кліренсу *in vitro* (CLINT) ксенобіотиків, що метаболізуються в гепатоцитах людини. Ці моделі обирають до 6 предикторів з понад 2000 можливих молекулярних дескрипторів. Пояснена дисперсія ($R_{adj}(2)$) і прогностична сила ($R_{ext}(2)$) QSAR гепатоцитів становили 67 % і 62 % відповідно. З іншого боку, QSAR мікросом показав $R_{adj}(2)$ 50 % і $R_{ext}(2)$ 30 % [28]. На закінчення, QSAR полегшує прогнозування внутрішнього печінкового кліренсу, тоді як моделі QSTR допомагають кількісно оцінити зв'язок між структурою і токсичністю. Обидві ці моделі надають глибоку інформацію про хімічну токсичність [35]. Вони полегшують оцінку хімічного ризику, скринінг потенційних терапевтичних кандидатів і допомагають створювати безпечніші хімічні речовини. Однак для підвищення точності та надійності QSTR-моделей для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків необхідні постійні дослідження.

1.3 Обмеження QSTR-моделей для печінкової біотрансформації

Використовуючи набір фізико-хімічних дескрипторів, наведених у Таблиці 1, які кількісно визначають зв'язок між структурою і токсичністю цих

хімічних речовин, для прогнозування токсичності ксенобіотиків застосовують моделі кількісного взаємозв'язку структура-токсичність (QSTR) [36]. Ключовим фактором токсичності ксенобіотиків є їхня печінкова біотрансформація, яку можна передбачити за допомогою QSTR-моделей. Однак QSTR-моделі печінкової біотрансформації мають певні недоліки [37]. Нижче наведено їхні обмеження:

Обмежена можливість прогнозування метаболізму надзвичайно ліпофільних сполук

QSTR-моделі базуються на фізико-хімічних характеристиках, пов'язаних з розчинністю та проникністю сполук. Це обмежує їхню здатність прогнозувати метаболізм надзвичайно ліпофільних сполук [38]. Низька розчинність і проникність є загальними характеристиками високоліпофільних речовин, що може впливати на їх метаболізм і кліренс. Як наслідок, QSTR-моделі можуть не прогнозувати метаболізм високоліпофільних речовин [39].

Неможливість врахувати структурну складність молекули

QSTR-моделі не враховують складність структурної будови молекули. QSTR-моделі побудовані на наборі фізико-хімічних дескрипторів, які вимірюють зв'язок між структурою та токсичністю молекули [40]. Однак на метаболізм і кліренс молекули може впливати її структурна складність. Наприклад, порівняно з молекулою з одним хіральним центром, молекула з кількома хіральною центрами може мати різні шляхи метаболізму та швидкість кліренсу [41]. Як наслідок, QSTR-моделі можуть неадекватно враховувати структурну складність.

Обмежені можливості прогнозування метаболізму високополярних сполук

Прогнозування метаболізму високополярних речовин обмежене через залежність моделей кількісного співвідношення структура-токсичність (QSTR) від фізико-хімічних характеристик, пов'язаних з розчинністю та проникністю сполуки. Залежність цих моделей від цих характеристик обмежує

їхню здатність точно прогнозувати метаболізм таких речовин [42]. Ці моделі часто стикаються з проблемами, коли мають справу з речовинами, що демонструють низьку розчинність і проникність, які є поширеними характеристиками серед надзвичайно полярних сполук. Як наслідок, метаболізм та елімінація таких сполук можуть бути порушені. Як наслідок, QSTR-моделі можуть не прогнозувати метаболізм високополярних речовин [43].

Обмежені можливості прогнозування метаболізму сполук зі слабкою здатністю до утворення водневих зв'язків

Здатність до утворення водневих зв'язків відіграє ключову роль у визначенні фізико-хімічних властивостей сполук, зокрема розчинності та проникності. Отже, прогнозування метаболізму молекул зі слабкими водневими зв'язками є складним завданням [44]. Як наслідок, сполуки зі слабкими водневими зв'язками можуть демонструвати прискорені метаболічні процеси та швидкість кліренсу порівняно зі сполуками з міцними водневими зв'язками. Важливо визнати, що QSTR-моделі не можуть ефективно прогнозувати метаболічну долю молекул, що характеризуються слабкими водневими зв'язками [45–49]. Хоча кожен дескриптор має свої обмеження, їх можна подолати шляхом інтеграції інших релевантних дескрипторів, що підвищить їхню ефективність у прогнозуванні хімічного ураження печінки і сприятиме більш точній оцінці метаболізму сполук.

Обмежені можливості прогнозування метаболізму сполук з незвичайною структурою

Зважаючи на обмежені можливості прогнозування метаболізму високоліпофільних сполук, QSTR-моделі базуються на фізико-хімічних характеристиках, пов'язаних з розчинністю та проникністю лікарських засобів, що обмежує їхню здатність прогнозувати метаболізм сполук з новими структурами [50]. Для речовин з унікальною структурою можуть застосовуватися різні шляхи метаболізму та швидкості кліренсу порівняно з

більш типовими структурами. Як наслідок, QSTR-моделі можуть не прогнозувати метаболізм речовин з унікальною структурою [51].

Обмежена можливість прогнозування метаболізму високоліпофільних сполук

QSTR-моделі базуються на фізико-хімічних характеристиках, пов'язаних з розчинністю та проникністю сполук. Це обмежує їхню здатність прогнозувати метаболізм високоліпофільних сполук [52]. Низька розчинність і проникність є загальними характеристиками високоліпофільних речовин, що може впливати на їх метаболізм і кліренс. Як наслідок, QSTR-моделі можуть не прогнозувати метаболізм високоліпофільних речовин [53].

QSTR-моделі, що включають більш складні молекулярні дескриптори: QSTR-моделі тепер використовують групу фізико-хімічних дескрипторів, які вимірюють зв'язок між структурою і токсичністю молекули. Однак більш складні молекулярні дескриптори, такі як квантово-хімічні дескриптори, можуть забезпечити більш точні прогнози щодо біотрансформації ксенобіотиків у печінці [54]. Створення моделей для певних метаболічних шляхів: На даний момент QSTR-моделі прогнозують загальну біотрансформацію ксенобіотиків у печінці. Токсикологічні прогнози для окремих метаболічних шляхів можуть бути зроблені з більшою точністю [55]. Валідація моделі за допомогою даних *in vivo*: наразі QSTR-моделі перевіряються за допомогою даних *in vitro*. Однак токсичність речовин можна передбачити більш точно, порівнюючи ці моделі з даними *in vivo* [56]. Як наслідок, QSTR-моделі мають ряд обмежень при прогнозуванні печінкової біотрансформації ксенобіотиків. Ці обмеження включають їх низьку здатність передбачати метаболізм високополярних хімічних речовин і молекул зі слабким водневим зв'язком. Проте за допомогою цих моделей все ще можна прогнозувати хімічну токсичність і створювати безпечніші сполуки. Щоб підвищити точність і надійність QSTR-моделей для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків, потрібні додаткові дослідження.

1.4 Можливості вдосконалення QSTR-моделей печінкової біотрансформації

Використання інших молекулярних дескрипторів у поєднанні зі згаданими вище

У QSTR-моделях тепер використовується набір фізико-хімічних дескрипторів, які оцінюють зв'язок між структурою і токсичністю молекули. Для підвищення точності та надійності QSTR-моделей для прогнозування печінкової біотрансформації ксенобіотиків інші молекулярні дескриптори, такі як топологічні дескриптори, можуть запропонувати додаткову інформацію.

Розробка більш точних і надійних моделей метаболізму in silico

Комп'ютерні моделі, які називають "моделями метаболізму *in silico*", імітують метаболічні процеси в печінці [57]. Ці моделі можуть прогнозувати токсичність і метаболізм ксенобіотиків. Однак точність і надійність цих моделей потребують підвищення. Включення більш складних молекулярних дескрипторів, таких як квантово-хімічні дескриптори, які можуть забезпечити більш точні прогнози печінкової біотрансформації ксенобіотиків, є однією зі стратегій для покращення цих моделей.

Розгляд передбачуваних низькомолекулярних метаболітів у комп'ютерній токсикології

Вважається, що ксенобіотики піддаються біотрансформації в печінці. Однак метаболіти ксенобіотиків, які утворюються під час їх біотрансформації, також можуть підвищувати їх токсичність. Для того, щоб надати більш точні прогнози щодо токсичності речовин, комп'ютерна токсикологія може враховувати прогнозовані низькомолекулярні метаболіти.

Створення додаткових моделей класифікації субстратів/несубстратів

Наразі QSTR-моделі прогнозують біотрансформацію ксенобіотиків у печінці. Однак не всі ксенобіотики слугують основою для перетворення ксенобіотиків на біологічно активні сполуки в печінці. Для більш точного

прогнозування токсичності речовин можуть бути створені додаткові моделі субстратної/несубстратної категоризації.

Використання підходів QSAR для прогнозування сайтів метаболізму

Сайти метаболізму ксенобіотиків можна передбачити за допомогою методів QSAR. Ці методи оцінюють ймовірність того, що речовина буде метаболізуватися в певному місці, використовуючи молекулярні дескриптори. Печінкову біотрансформацію ксенобіотиків можна передбачити більш точно, включивши ці методи в QSTR-моделі. Для печінкової біотрансформації існує кілька потенційних вдосконалень QSTR-моделей. Ми можемо підвищити прогностичну здатність цих моделей, включивши в них більше наборів даних, в тому числі ширший спектр хімічних сполук і метаболічних шляхів. Крім того, поєднання передових стратегій машинного навчання, таких як глибоке навчання та ансамблеві підходи, може покращити здатність моделі вловлювати складні зв'язки між молекулярними властивостями та результатами біотрансформації. Ці моделі також можуть бути перевірені та вдосконалені за допомогою експериментальних даних *in vitro* та *in vivo*, що підтверджує їх надійність та застосовність у реальних ситуаціях. Скориставшись цими можливостями, ми можемо вдосконалити науку прогнозування біотрансформації печінки і допомогти у створенні безпечніших і потужніших лікарських засобів [58].

1.5 Важливість QSTR-моделей у прогнозуванні печінкової біотрансформації ксенобіотиків

При прогнозуванні печінкової біотрансформації ксенобіотиків, які є чужорідними речовинами, що потрапляють в організм, моделі QSTR є надзвичайно важливими. Розуміння цих біотрансформацій ксенобіотиків необхідне для розробки ліків, токсикології та оцінки екологічних ризиків. Печінка є основним органом, відповідальним за це. Порівняно з іншими *in silico* підходами моделі QSTR продемонстрували конкурентоспроможну точність у прогнозуванні швидкості печінкової біотрансформації. QSTR-

моделі успішно відображають складні кореляції між характеристиками ксенобіотиків та швидкістю їх біотрансформації. Це свідчить про їх використання як надійних інструментів прогнозування при розробці ліків та дослідженні токсичності. Методи машинного навчання, зокрема архітектури глибокого навчання, також дають багатообіцяючі результати, але зі значно більшими наборами даних для навчання. Хоча моделі РВРК надають вичерпні знання про властивості ксенобіотиків, вони є неточними у прогнозуванні швидкості біотрансформації. Ця робота демонструє ефективність QSTR-моделей як надійної та достовірної стратегії *in silico* для прогнозування біотрансформації ксенобіотиків у печінці. QSTR-моделі є економічно вигідною та ефективною альтернативою експериментальним підходам для ідентифікації перспективних кандидатів на лікарські засоби та оцінки їхніх профілів токсичності. Однак методи машинного навчання та моделі РВРК дають корисну інформацію і можуть бути використані в тандемі для підвищення точності прогнозування в певних сценаріях. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на розробці та тестуванні цих алгоритмів *in silico* на значно більших і різноманітніших наборах даних, щоб підвищити їхню здатність до прогнозування.

Значення QSTR-моделей у прогнозуванні печінкової біотрансформації можна підсумувати наступним чином:

Прогностична сила

QSTR-моделі використовують статистичні та математичні методи для встановлення зв'язків між структурними характеристиками ксенобіотиків та швидкістю їх біотрансформації або результатами їх метаболічної дії. За допомогою цих моделей дослідники можуть оцінювати хімічну безпеку, ефективність і токсичність. Ці моделі можуть точно передбачити, як певна молекула буде оброблятися печінкою.

Економічна та часова ефективність

Традиційні експериментальні методи оцінки біотрансформації ксенобіотиків вимагають багато часу та грошей і часто включають тестування

на тваринах. Роблячи швидкі прогнози на основі комп'ютерного вивчення хімічних структур, QSTR-моделі є альтернативою, що заощаджує час і гроші. На ранніх стадіях розробки ліків або оцінки ризиків це допомагає дослідникам відібрати і перевірити величезну кількість молекул [59].

Механістичне розуміння

QSTR-моделі можуть запропонувати глибоку механістичну інформацію про процеси біотрансформації, що відбуваються в печінці. Дослідники можуть краще зрозуміти основні біохімічні шляхи та ферментативну активність, вивчаючи кореляції між різними структурними характеристиками ксенобіотиків та їхніми метаболічними перетвореннями. Ця інформація допомагає виявити важливі метаболічні "гарячі точки" та можливі зони токсичності.

Взаємозв'язок між структурою та активністю

Встановлення структурно-активних взаємозв'язків (SAR) між хімічною структурою ксенобіотиків та результатами їхньої біотрансформації стало можливим завдяки QSTR-моделям [57]. Аналіз SAR дозволяє точно визначити основні молекулярні елементи, відповідальні за певний метаболічний шлях або реакцію. Ці знання можуть допомогти хімікам-фармацевтам підвищити метаболічну стабільність або бажані характеристики біотрансформації кандидатів у лікарські засоби.

Додатки для віртуального скринінгу та дизайну

QSTR-моделі можна використовувати у віртуальному скринінгу та дизайні. Дослідники можуть оцінити можливу метаболічну відповідальність нових сполук на ранній стадії процесу розробки ліків, використовуючи ці моделі для прогнозування печінкової біотрансформації існуючих молекул. Це дає змогу знайти потенційні лідери з вигідними профілями біотрансформації та допомагає вченим створювати нові молекули з покращеними метаболічними властивостями. QSTR-моделі забезпечують потужний та ефективний метод прогнозування біотрансформації ксенобіотиків у печінці. Вони сприяють розробці ліків, полегшуючи ідентифікацію сполук свинцю з

найбільш перспективними метаболічними профілями. Вони допомагають в оцінці ризиків і дають уявлення про метаболічну долю сполук. QSTR-моделі допомагають нам дізнатися більше про метаболізм ксенобіотиків і сприяють розробці безпечніших та ефективніших ліків.

1.6 Потенціал для подальшого удосконалення QSTR-моделей печінкової біотрансформації

Інтеграція різноманітних джерел даних

Удосконалення моделей QSAR передбачає включення різноманітних джерел даних, включаючи молекулярні дескриптори, хімічні характеристики, біологічну інформацію, а також дані оміки, такі як транскриптоміка, протеоміка і метаболоміка. Інтеграція різних джерел даних дає змогу отримати глибші знання про процеси біотрансформації в печінці, що може призвести до створення більш точних моделей прогнозування.

Інтеграція ферментів і метаболічних шляхів

Печінкова біотрансформація вимагає складної взаємодії різних ферментів і метаболічних процесів. Майбутні моделі QSAR можуть включати широкий спектр печінкових ферментів і метаболічних шляхів, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, таких як ферменти цитохрому P450, УДФ-глюкуронозилтрансферази (UDP-GTs) і сульфотрансферази (SULTs). Точність прогнозування шляхів біотрансформації та утворення метаболітів можна підвищити за допомогою інформації про ферменти.

Врахування міжіндивідуальної варіативності

Генетичні, екологічні та фармакологічні впливи при одночасному застосуванні сприяють міжіндивідуальній гетерогенності печінкової біотрансформації. Майбутні моделі QSAR можуть включати генетичні поліморфізми, лікарські взаємодії та інші відповідні змінні, які впливають на міжіндивідуальні варіації печінкового метаболізму, щоб врахувати цю гетерогенність. Більш точні прогнози, засновані на унікальних

характеристиках кожного пацієнта, можуть бути отримані за допомогою персоналізованих моделей QSAR. Майбутній розвиток технологій оцифрування та секвенування зменшить розрив у знаннях, що зробить підходи персоналізованої медицини більш успішними, що призведе до ширшого охоплення населення [33].

Впровадження методів системної біології

Моделі QSAR часто концентруються на молекулярному рівні, враховуючи структурні характеристики молекул. Однак клітинні та фізіологічні змінні [33] відіграють значну роль у складному процесі печінкової біотрансформації. Більш повне уявлення про печінкову біотрансформацію можна отримати, інтегруючи методи системної біології, такі як механістичне моделювання або фізіологічно обґрунтоване фармакокінетичне (PBPK) моделювання, які відображають взаємодію між речовинами та їхнім біологічним оточенням.

Розширення тренувальних даних

Щоб забезпечити надійні прогнози, QSAR-моделі значною мірою покладаються на високоякісні навчальні дані. Узагальнюваність і надійність QSAR-моделей можна підвищити, збільшивши кількість навчальних даних, включивши в них добре вивчені і менш вивчені речовини. Удосконаленню моделей суттєво сприятимуть зусилля, спрямовані на створення більш широких і всеосяжних баз даних з інформацією про печінкову біотрансформацію.

Валідація та відкритість

Щоб оцінити точність і надійність QSAR-моделей, важливо систематично їх перевіряти. Ефективність моделі можна оцінити ззовні, використовуючи методи перехресної перевірки та незалежні набори даних. Крім того, для того, щоб моделі QSAR широко використовувалися і були прийняті, необхідно гарантувати прозорість та інтерпретованість. Надання

прогнозів моделей, конкретних обґрунтувань може підвищити їхню корисність у фармацевтичній промисловості.

Подальший розвиток QSAR-моделей печінкової біотрансформації може бути досягнутий шляхом об'єднання даних з різних джерел, включаючи пов'язані з метаболізмом ферменти і шляхи, врахування міжіндивідуальних відмінностей, включення методів системної біології, розширення навчальних даних, а також застосування суворої валідації і прозорості. Ці розробки можуть покращити точність, застосовність і надійність QSAR-моделей, підвищуючи їхню корисність для розробки лікарських засобів та оцінки безпеки.

Висновки до розділу 1

1. Проведено систематизацію та аналіз сучасної наукової літератури, що присвячена основним методам *in silico*, які застосовуються в тому числі й для прогнозування можливих шляхів метаболізму хімічних речовин в організмі людини.

2. Проведений аналіз підтверджує перспективність застосування програмного забезпечення з метою прогнозування можливих метаболітів потенційного лікарського засобу на ранніх етапах його дослідження.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження є 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1H-хінолін-4-он (лабораторний шифр VAZ16_p09), синтезований доцентом кафедри медичної хімії, д. фарм. н. Зубковим В. О (рис. 2.1).

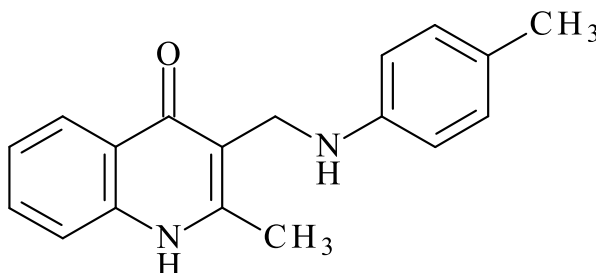


Рис. 2.1 Структурна формула 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1H-хінолін-4-ону (VAZ16_p09)

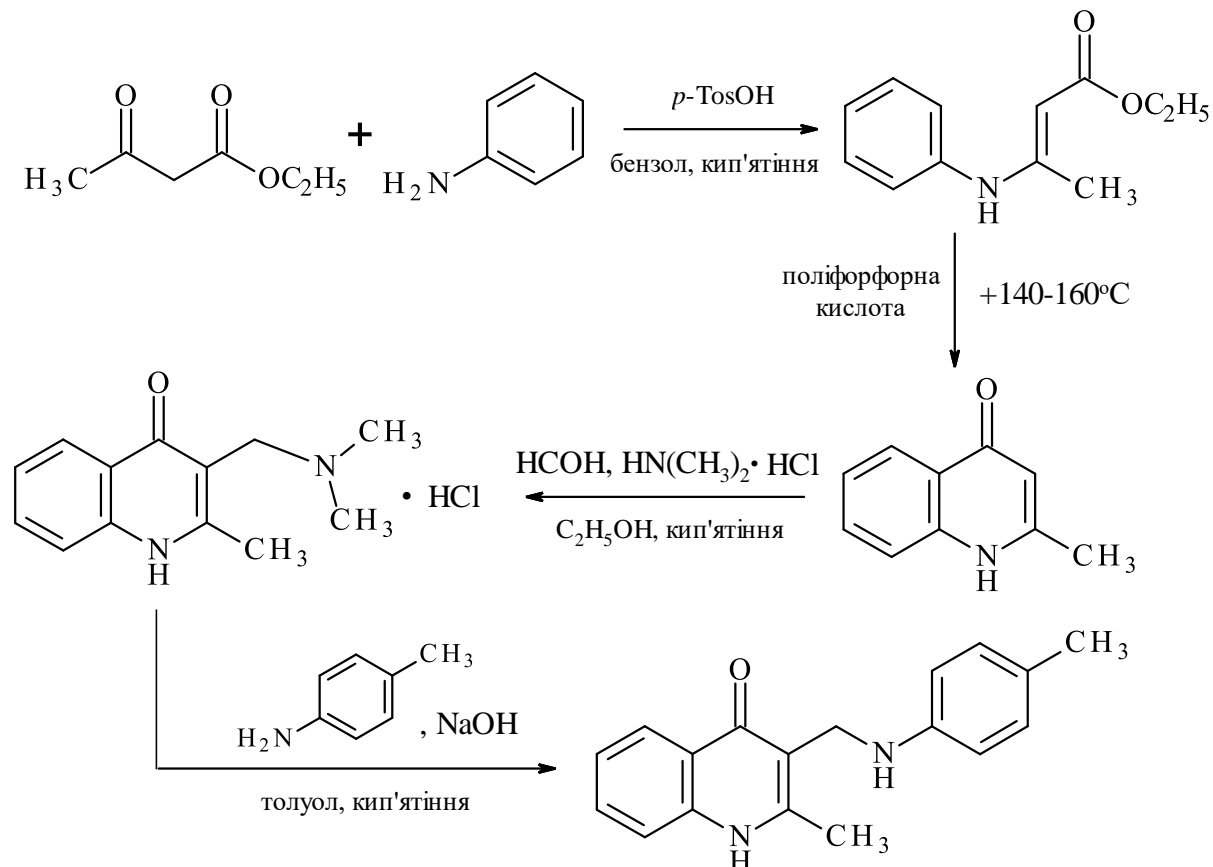
2.1 Синтез 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1H-хінолін-4-ону

Як вихідну сполуку для синтезу 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1H-хінолін-4-он використано 2-метилхінолін-4-он, який амінометилували в умовах реакції Манніха [60]. Одержана основа Манніха (3-диметиламінометил-2-метилхінолін-4-ону гідрохлорид) при переамінуванні *n*-толуїдином (4-метиланіліном) утворює 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1H-хінолін-4-он (схема 2.1).

Відомо, що однозначно реакція Манніха перебігає лише при використанні вторинних амінів, тоді як амоніак та первинні аміни можуть реагувати із заміною усіх атомів водню, що стоять біля нітрогену. Підтверджено, що взаємодія 2-метилхінолін-4-ону з первинними аліфатичними амінами, анілінами, а також з діетиламіном в класичних умовах реакції Манніха призводить до утворення здебільшого побічних продуктів, нерозчинних у більшості органічних розчинників. Відомо також, що основи Манніха можуть бути використані як алкілуєчі агенти в реакціях з амінами та метиленактивними сполуками. Особливо легко таке алкілування відбувається в тому випадку, якщо основа Манніха утворена аміном, котрий у подальшому

може легко відщеплюватися, наприклад, диметиламіном. У зв'язку з цим був здійснений синтез 3-диметиламінометил-2-метил-1Н-хінолін-4-ону, а також подальший синтез на його основі 3-ариламінопохідних 2-метилхінолін-4-ону.

Схема 2.1



Гідрохлорид 3-диметиламінометил-2-метил-1Н-хінолін-4-ону було отримано двома способами: кип'ятінням в етанолі 2-метилхінолін-4-ону з формальдегідом та диметиламіну гідрохлоридом (спосіб I), а також амінометилуванням 2-метилхінолін-4-ону хлоридом N,N-диметилімонію (спосіб II). Використання солей імонію дозволяє однозначно провести синтез, підвищити вихід цільових продуктів у порівнянні зі звичайною реакцією Манніха, а також спрощує проведення самої реакції [60]. Отже, спосіб II є більш прийнятним для синтезу гідрохлориду. Отримана сіль при кип'ятінні в толуолі, в присутності порошкоподібного NaOH, легко вступає в реакцію переамінування з первинними аліфатичними амінами, анілінами та діетиламіном, утворюючи цільові 3-N-R-амінометильні хінолони. Кінець

реакції визначають по закінченню виділення диметиламіну з реакційного середовища.

Ключовий інтермедіат можна отримати при взаємодії вільної основи з первинними амінами та діетиламіном у киплячому толуолі (спосіб Б). Однак сумарний вихід кінцевих продуктів за цим способом у перерахунку на гідрохлорид виявився значно нижчим, аніж виходи синтезів із використанням безпосередньо самого гідрохлориду. Це, вочевидь, пов'язано з гарною розчинністю 3-диметиламінометил-2-метил-1Н-хінолін-4-ону у воді та відповідно із втратами сполуки на стадії отримання вільної основи [60].

Структура та індивідуальність 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону підтверджені методами спектроскопії ЯМР ^1H та тонкошарової хроматографії.

2.2 Фармакологічні властивості 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону

Перспективним об'єктом для фармакологічного вивчення досліджувана молекула стала на основі результатів комплексного скринінгового дослідження його психо- та нейротропних властивостей, проведеного професором кафедри медичної хімії, д. фарм. н. Подольським І. М.

Скринінг проведено на білих нелінійних мишах у дозах 10 та 100 мг/кг із використанням тестів відкритого поля, піднесеного хрестоподібного лабіринту, ротарод-тесту, іммобілізаційного тесту Порсолта та умовної реакції пасивного уникнення на тлі скополамін-індукованої амнезії. Наприкінці скринінгу досліджували вплив на тривалість життя мишей на моделі гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією [61].

Результатами дослідження VAZ16_p09 у тесті відкритого поля була виявлена психотропна неіндиферентність досліджуваної сполуки. Але результати тварин, що одержували досліджувану речовину достовірно не відрізнялись від таких у групи контролю внаслідок великої дисперсії результатів.

Анксиолітичні властивості VAZ16_p09 були досліджені у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту. Проте достовірних відмінностей у поведінці тварин за показниками, що є маркерами тривожності, виявлено не було.

За результатами тесту умовної реакції пасивного уникнення на тлі скополамін-індукованої амнезії VAZ16_p09 в обох застосованих дозах 10 мг/кг та 100 мг/кг достовірно виявив антиамнестичний ефект, а антиамнестична активність відповідно склала 67,9 % ($p < 0,05$) та 87,5 % ($p < 0,01$) (рис. 2.2).

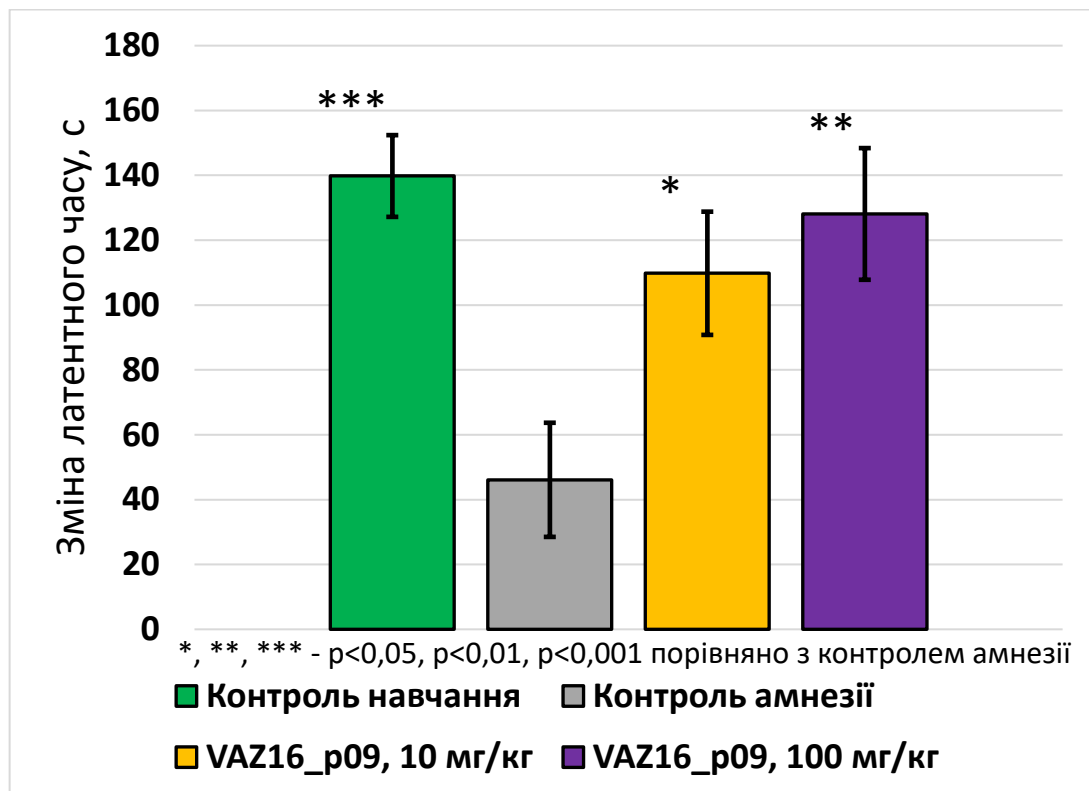


Рис. 2.2 Результати дослідження VAZ16_p09 у тесті умовної реакції пасивного уникнення на тлі скополамін-індукованої амнезії

Таким чином, результати проведеного комплексного скринінгового дослідження [61] окреслили перспективність поглибленого дослідження VAZ16_p09 у дозі 100 мг/кг як перспективного АФІ з ноотропними властивостями.

2.3 Застосовані онлайн системи комп'ютерного прогнозування метаболізму

Xenosite (<https://xenosite.org>)

XenoSite – модель прогнозування CYP SOM, заснована на нейронних мережах, яка покращує RSP різними способами [62]. XenoSite використовує набори субстратів і дескрипторів, створені RSP, як вихідну точку і робить такі вдосконалення:

1. Розроблені нові дескриптори рівня молекули, які дозволяють методам машинного навчання внутрішньо визначати, які атомні дескриптори є найбільш релевантними для конкретного субстрату при прогнозуванні.

2. Для побудови моделей використовуються нейронні мережі, а не технологія SVM, що застосовувалась RSP. Однією з переваг нейронних мереж є те, що вони мають набагато швидший час виконання навчальних моделей, ніж SVM. Друга перевага полягає в тому, що їх вихідний коефіцієнт вірогідності окислення має кількісне вираження в числовому форматі, яке можна трактувати як ймовірність, на відміну від SVM RSP, які передбачають лише рангове упорядкування SOM, що містяться в тому самому субстраті. Оцінка SOM, отримана з нейронної мережі, суттєво корелює з ймовірністю окислення SOM, тоді як оцінка SOM, отримана з рангових упорядкувань RSP, ні. Отже, оцінки XenoSite служать віддзеркаленням як для достовірності прогнозування моделі, так і для точності прогнозування. Це означає, що споживачі можуть переглядати оцінки SOM для цілого субстрату та приймати зважені рішення щодо надійності прогнозування [62].

Xenosite використовує попередньо зібраний набір з 680 субстратів CYP, розподілених між дев'ятьма ферментами CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4. Крім того, аналізується набір мікросом печінки людини (HLM), при цьому враховуються всі 680 субстратів та всі спостережувані метаболіти, незалежно від метаболізуючої ізоформи. Цей набір HLM не представляє всіх метаболічних функцій мікросом печінки, але віддзеркалює сукупність відомого метаболізму CYP [62].

У молекулі кожен атом, здатний метаболізуватися в субстраті CYP, є потенційним SOM. Кожен атом асоційований з вектором чисел, при цьому кожне число кодує хімічні властивості цього SOM; ці коди хімічної інформації відомі як дескриптори. Потім алгоритми машинного навчання аналізують ці кодовані дескриптори SOM, щоб визначити функцію підрахунку, яка надає експериментально спостережуваним CYP-опосередкованим SOM високі бали, а неспостережуваним SOM – низькі бали. Використовується комбінація раніше визначених дескрипторів – топологічних (TOP) та квантово-хімічних (QC) дескрипторів, дескриптора реактивності SMARTCyp (SCR) на додаток до уточненої підмножини дескрипторів QC (SQC), молекулярні (MOL) дескриптори та дескриптори схожості відбитків пальців (FP). Дескриптори MOL і FP не так давно застосовуються для прогнозування SOM і кодують інформацію про молекули в цілому на додаток до локального атомного середовища [62].

Оптимальні моделі XenoSite в середньому мають точність на 87% для всіх аналізованих наборів підкладок, рівень продуктивності на 3% вищий, ніж у раніше існуючого оптимального методу RSP. Це підвищення продуктивності походить від представлення передбачуваних SOM з двома новими класами дескрипторів на рівні молекули та обрізання дескрипторного складу раніше розробленого класу дескрипторів на рівні атома для видалення шуму при збереженні сигналу; жодне з цих удосконалень не відповідає за повне збільшення точності прогнозування.

SMARTCyp (https://smartcyp.sund.ku.dk/mol_to_som)

Більшість раніше опублікованих методів прогнозування метаболізму CYP вимагають експериментальних даних для створення моделей. Такі дані є неповними, оскільки вони завжди включають ділянки, які є «помилково негативними» (реакційноздатні ділянки, для яких метаболіти не знайдені, оскільки метаболіт знайдений для ще більш реакційноздатного сайту), і часто включають сполуки з відсутніми метаболітами, що призводить до значних «шумів» в навчальних даних.

SMARTCyp не вимагає тривимірних структур молекули, і хоча він підтверджений експериментальними даними, його реалізація не залежить від них [63]. Ідея SMARTCyp полягає в тому, що енергії активації CYP, що реагують з фрагментами лігандів, розраховані квантово-хімічними методами, є найкращим можливим посиланням на реакційну здатність фрагмента. Довідкові дані квантово-хімічних розрахунків для речовин мають дуже високе відношення сигнал/шум, оскільки в даних відсутні експериментальні помилки або так звані «помилкові негативи». Результати дуже легко інтерпретувати, оскільки чим нижче енергії активації, тим більша ймовірність того, що сайт буде метаболізований.

Однією з нових функцій, реалізованих в SMARTCyp 3.0, є функція «Подібність», яка на основі «відбитків пальців Моргана» порівнює схожість узгодженої підструктури з повним фрагментом молекули, для якого було зроблено розрахунок DFT. Оцінка «1,0» вказує на ідеальний збіг, тоді як оцінка «0,0» означає відсутність відповідного фрагмента, що означає, що атом або не вважається реактивним, або призначена реакційна здатність не базується на розрахункових даних, а отже, не настільки надійна [63].

Той факт, що SMARTCyp працює досить добре, показує, що реактивність є головним фактором метаболізму CYP3A4 і підкреслює важливість використання точних методів для формування правил реактивності. SMARTCyp добре виявляє сполуки з метаболічним становищем, що посідає найвище місце, зокрема, тому що це чистий 2D-метод, який дає надзвичайно швидкий прогноз. Дві основні переваги методу полягають у тому, що створення методу надає фізичний сенс і низьке відношення сигнал/шум у вхідних даних. Обидва вони випливають з того, що модель реакційної здатності обчислюється на основі висококваліфікованих квантово-хімічних розрахунків енергії активації для реакцій окислення. Інші методи часто використовують більшу кількість дескрипторів, що призводить до значної кількості шумів у вхідних даних, і відносний вплив дескрипторів часто важко зрозуміти. Ще однією перевагою методу є те, що його легко реалізувати,

використовуючи будь-яку з доступних бібліотек хімічного програмування, безкоштовну чи комерційну, і його можна інтегрувати в робочі процеси, що використовуються іншим програмним забезпеченням.

Biotransformer (<http://biotransformer.ca>)

BioTransformer – програмний засіб з відкритим доступом та веб-сервіс із вільним доступом для точного та всебічного прогнозування метаболізму *in silico* та ідентифікації метаболітів [64].

BioTransformer складається з інструменту прогнозування метаболізму (ВМРТ) та інструменту ідентифікації метаболітів (ВМІТ). ВМРТ складається з п'яти незалежних модулів прогнозування, що називаються «трансформерами», а саме:

- 1) трансформер на основі спрямованості ферменту;
- 2) трансформер CYP450 (фаза I);
- 3) трансформер фази II;
- 4) трансформер мікробіоти кишечника людини;
- 5) трансформер мікробного навколишнього середовища.

Для прогнозування метаболітів BioTransformer застосовує два підходи – підхід, заснований на правилах або знаннях, та підхід машинного навчання. Система, заснована на знаннях, в BioTransformer складається з трьох основних компонентів: (1) база даних про біотрансформацію (звана MetXBioDB), що містить докладні анотації експериментально підтверджених метаболічних реакцій, (2) база знань про реакції, що містить загальні правила біотрансформації, правила переваг та інші обмеження для прогнозування метаболізму та (3) механізм відбору, який реалізує як загальні, так і специфічні для трансформера алгоритми для прогнозування та відбору метаболітів. Система машинного навчання ВМРТ використовує набір випадкових моделей прогнозування лісів та ансамблів для прогнозування селективності субстрату CYP450 та для фільтрації молекул фази II. Інструмент ідентифікації метаболітів BioTransformer спирається на ВМРТ для ідентифікації конкретних

метаболітів за допомогою даних мас-спектрометрії (MS), а саме точної інформації про масу або хімічну формулу [64].

База знань про реакцію BioTransformer містить описи хімічних реакцій та правила, закодовані рядками SMARTS та SMIRKS, які використовуються механізмом відбору для прогнозування біотрансформації. Ця база знань кодує інформацію про п'ять різних понять і містить дані, що відображають: (1) біосистему, (2) метаболічний фермент, (3) метаболічну реакцію, (4) метаболічний шлях та (5) хімічний клас.

Система обґрунтування ВМРТ використовує правила в базі знань про реакції, щоб вибрати найбільш вірогідну з усіх застосовних метаболічних біотрансформацій або шляхів. Загалом для відбору та ранжування передбачуваних метаболітів використовуються два типи міркувань: абсолютні та відносні [64]. Абсолютні міркування зосереджуються виключно на ймовірності біотрансформації та використовуються для вибору біотрансформацій із коефіцієнтом зустрічальності вище заданого порогу.

GLORYx (<https://nerdd.zbh.uni-hamburg.de>)

GLORY включає новий набір правил реакції для CYP-опосередкованого метаболізму, завдяки чому загальні типи реакцій відрізняються від більш незвичних реакцій [65]. Важливо, що GLORY дослідив, як прогнозування SoM може бути ефективно використано в контексті прогнозування структури метаболітів.

Програмним забезпеченням для прогнозування SoM, яке застосовувалось в GLORY, було FAME 2 – програма прогнозування SoM на основі машинного навчання, яка використовує надзвичайно рандомізовані класифікатори дерев у поєднанні з двовимірними (2D) круговими дескрипторами для прогнозування SoM для метаболізму, опосередкованого CYP. З моменту розробки GLORY стала доступною наступниця FAME 2. FAME 3 продовжує використовувати концепцію додаткових класифікаторів дерев та двовимірних кругових дескрипторів, розроблену в FAME 2, і

застосовує цей підхід для створення всебічних моделей прогнозування SoM як для метаболізму фази 1, так і для фази 2 [65].

На основі розширеного підходу, розроблений у GLORY, створено новий інструмент, який називається GLORYx, який поєднує прогнозування SoM із набором правил реакції для прогнозування метаболітів як метаболізму фази 1, так і фази 2. GLORYx використовує FAME 3 для прогнозування SoM, результати якої застосовуються для оцінки та ранжування передбачуваних метаболітів. Порівняно з GLORY, GLORYx вимагає більшої кількості правил реакцій, щоб охопити метаболічні реакції фази 1, які не є CYP, а також метаболічні реакції фази 2.

У GLORYx ваговий коефіцієнт 1 використовується для правил реакції, позначених як «загальні», а коефіцієнт ваги 0,2 використовується для правил реакцій, позначених як «незвичні». Таким чином, ці вагові коефіцієнти підтримують те саме співвідношення 5: 1, але масштабуються таким чином, що кінцевий бал пріоритету більше відображає імовірнісну концепцію, значення яких варіюються від 0 до 1.

Way2Drug SOMP/RA (<http://www.way2drug.com/RA>)

Для визначення SOM підходи машинного навчання повинні враховувати основні механізми дії ферментів. Але не завжди така інформація доступна, і результати прогнозування SOM можна правильно інтерпретувати для розуміння структури продуктів реакцій. Наприклад, у багатьох випадках дослідники воліють розглядати атом карбону групи, що відходить, прилеглої до нітрогену, як SOM для N-деалкілування. Це припущення базується на механізмі абстракції атома гідрогену, але не враховує інших можливих одноелектронних механізмів переносу реакції N-деалкілування [66]. Ми розглядаємо нітроген як «реагуючий атом» у разі реакції N-деалкілування. Інша проблема з невизначеністю виявлення ділянки молекули, яка атакується цитохромами P450, пов'язана з механізмом ароматичного гідроксилування, який може бути реалізований утворенням епоксидного проміжного продукту або «NIH зсувом». Тому безпосереднє визначення SOM для створення

навчальних наборів у підходах машинного навчання є проблематичним, а інтерпретація передбачуваних результатів неоднозначна.

У підході Way2Drug SOMP та RA [66] не намагаються змоделювати або імітувати гіпотетичний процес утворення проміжних сполук, що реалізується P450. Використовується лише відома інформація про структури субстрату та метаболіту реакцій для створення тренувальних наборів для прогнозування реагуючих атомів дев'яти класів реакцій. У підході Way2Drug SOMP та RA розглядаються класи реакцій аліфатичного та ароматичного гідроксилювання, N-, S- та C-окислення, N- та O-деалкілювання, які, згідно з базою даних Biocvia Metabolite, охоплюють приблизно 70% усіх реакцій, каталізованих п'ятьма основними ізоферментами P450 (CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19). Крім того, розглядаються реакції N- та O-глюкуронування, які охоплюють майже всі реакції, що каталізуються сімейством УДФ-глюкуронілтрансфераз.

У підході Way2Drug SOMP та RA реагуючі атоми автоматично визначені в кожній структурі субстрату з вибраних біотрансформацій. Для автоматичної ідентифікації реагуючих атомів використовуються бібліотеки APGL та python-igraph. Спочатку виявляються всі субізоморфізми між субстратом та продуктом. Потім алгоритм перевіряє, чи графічна різниця структур субстрату та продукту реакції пов'язана з процесом, що вивчається. Якщо це так, то шукають атоми із зміненою кількістю сусідів в ізоморфному оточенні [66].

Висновки до розділу 2

1. Наведено методи синтезу 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону (лабораторний шифр VAZ16_p09).
2. Обґрунтовано перспективність поглибленого фармакологічного вивчення 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону як потенційного кандидата в АФІ з ноотропними властивостями.
3. Обґрунтовано вибір та проведено аналіз розрахункових алгоритмів застосованих в роботі онлайн систем комп'ютерного прогнозування можливих шляхів метаболізму в організмі людини.

РОЗДІЛ 3. ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНИХ ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ 2-МЕТИЛ-3-[(4-МЕТИЛАНІЛІНО)МЕТИЛ]-1Н-ХІНОЛІН-4-ОНУ

З метою прогнозування можливих шляхів біотрансформації перспективної сполуки – 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону (лабораторний шифр VAZ16_p09), застосовано п'ять різних онлайн ресурсів, що знаходяться у вільному доступі, а саме:

- 1) Xenosite (<https://xenosite.org/>);
- 2) SMARTCyp (https://smartcyp.sund.ku.dk/mol_to_som);
- 3) Biotransformer 3.0 (<http://biotransformer.ca>);
- 4) GLORYx (<https://nerdd.zbh.uni-hamburg.de>);
- 5) Way2Drug RA (<http://www.way2drug.com/RA>).

За результатами прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за допомогою онлайн сервісу Xenosite найбільш імовірним напрямком є стабільне окиснення, тобто ароматичне гідроксилювання за участю атомів карбону як гетероциклічної системи, так і фенільного замісника, або аліфатичне гідроксилювання метильних груп (рис. 3.1). Також можливим є окисне дезамінування амінометильного фрагменту в положенні 3 хінолонового кільця за класичним механізмом – утворення відповідного альдегіду та аміну.

За результатами прогнозу метильна група в положенні 2 хінолонового циклу є найбільш реакційноздатною. За такого розвитку подій в результаті подальшого окиснення гідроксиметильної групи до карбоксильної, прогнозується утворення генерації метаболітів з новими фармакологічними властивостями – похідних кінуренової кислоти. Кінуренова кислота (4-гідроксихінолін-2-карбонова кислота) є метаболітом триптофану та утворюється з кінуреніну під дією кінуренін-амінотрансферази [67].

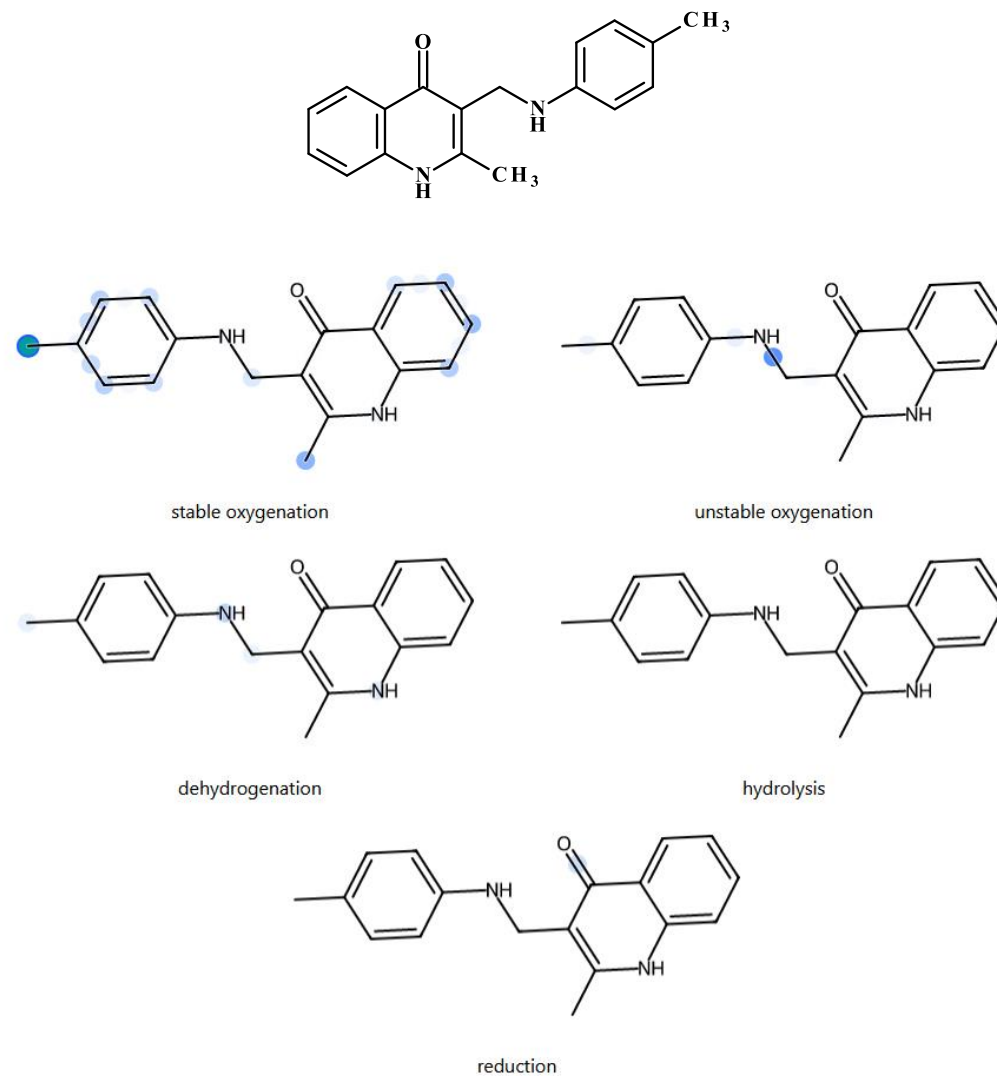


Рис. 3.1 Результати прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за допомогою онлайн сервісу Xenosite

Кінуренова кислота в головному мозку виступає ендogenous антагоністом гліцинового сайту NMDAR, що обумовлює інтерес до кінуренової кислоти як потенційного фармакокоректора патологічних станів, що супроводжуються та обтяжуються ексайтотоксичністю. Значною проблемою при дослідженнях *in vivo* стала незначна проникність зазначеної молекули крізь гематоенцефалічний бар'єр [67], тому зусилля дослідників переважно зосереджені на її хімічній модифікації з метою пошуку похідних кінуренової кислоти з фізико-хімічними властивостями, що здатні подолати це обмеження.

Отже, результати розрахунків свідчать, що частина ефектів фармакодинаміки VAZ16_p09, зокрема її антиамнестичні властивості можуть бути пов'язані не тільки з прямою дією сполуки на певні рецепторні системи головного мозку, а і з активними метаболітами, що утворюються внаслідок біотрансформації.

Окрім прогнозування можливих напрямків біотрансформації молекул в межах I фази метаболізму програмний комплекс Xenosite дозволяє оцінити певним чином безпечність перспективної сполуки в аспекті реактивності, а також можливості утворення токсичних метаболітів.

За результатами проведеного прогнозування VAZ16_p09 має низькі показники ймовірності утворення епоксидів (рис. 3.2), але зазначена молекула з певним ступенем імовірності може утворювати хінони, що є достатньо реакційноздатними окисниками. Цей факт має бути врахований при плануванні експериментів з дослідження безпечності *in vitro* та *in vivo*.

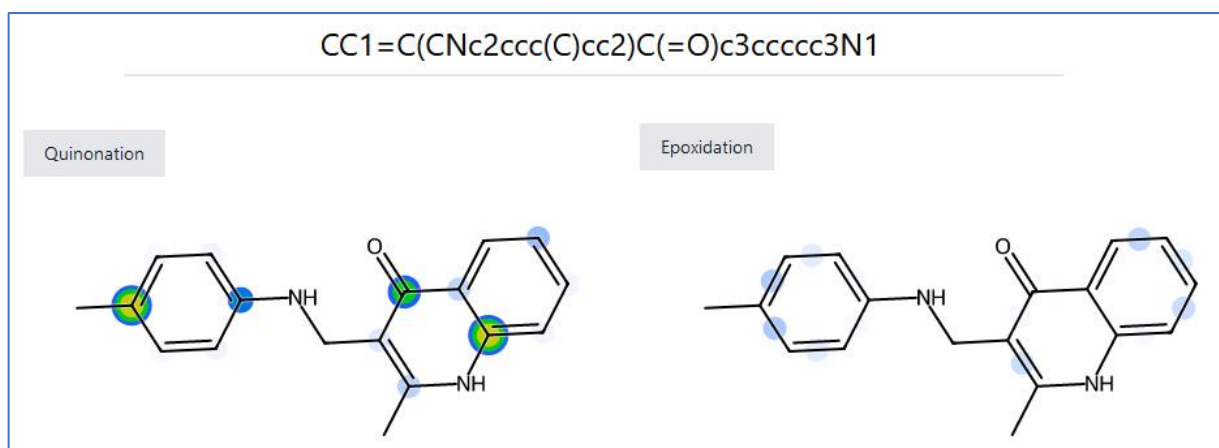
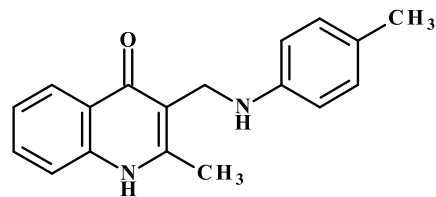


Рис. 3.2 Результати прогнозування можливості утворення високореактивних хінонів та епоксидів як метаболітів VAZ16_p09 (онлайн сервіс Xenosite)



CC1=C(CNc2ccc(C)cc2)C(=O)c3ccccc3N1

Epoxidation Quinonation **Reactivity** Phase 1 N-Dealkylation UGT Conjugation

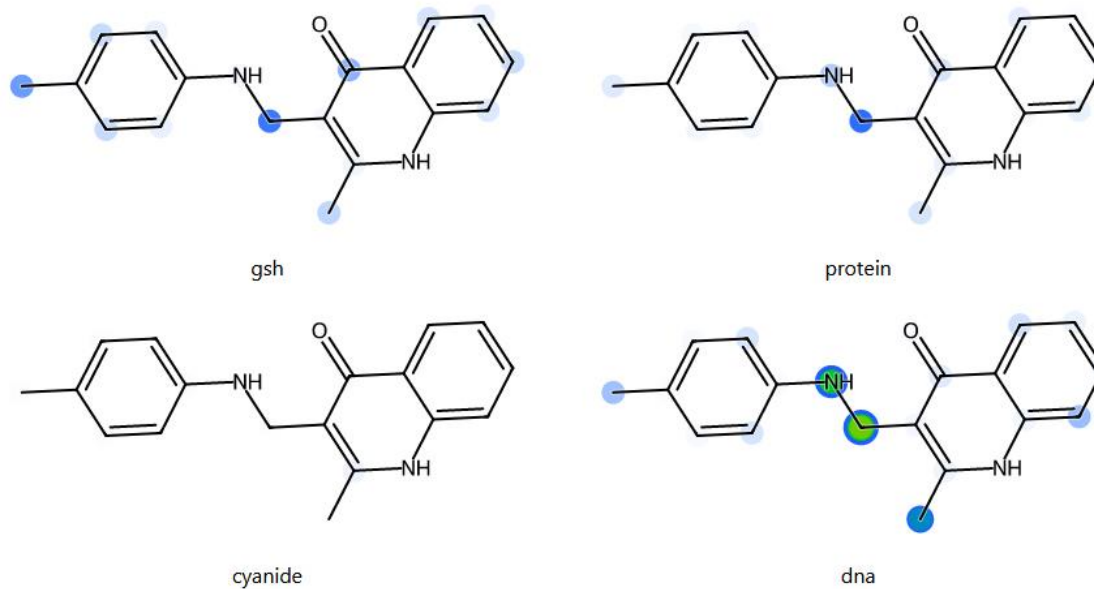


Рис. 3.3 Результати прогнозування реактивності VAZ16_p09 в організмі людини за допомогою онлайн сервісу Xenosite

На рис. 3.3 наведено результати прогнозування реактивності досліджуваної молекули, тобто потенційної взаємодії з певними структурами в організмі людини. Показано, що VAZ16_p09 має низькі показники потенційної взаємодії з системою відновленого глутатіону, білками та низький потенціал до утворення ціанідів. Проте, існує певна ймовірність взаємодії з ДНК-матеріалом клітин, яка швидше за все в умовах *in vivo* не буде відбуватись, оскільки навряд чи зазначена молекула зможе, принаймні в незміненому вигляді, проникати безпосередньо до ядра клітини.

Аналіз результатів прогнозування за допомогою онлайн системи SMARTCyp показав, що різноманітні ізоформи CYP можуть каталізувати процеси окиснення, а саме окиснювальне дезамінування, ароматичного гідроксилування по різних положеннях та аліфатичного гідроксилування метильних груп (рис. 3.4, 3.5 та 3.6).

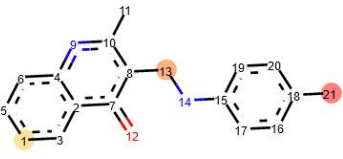
За участі ізоформи CYP3A4 найбільш імовірними напрямками біотрансформації VAZ16_p09 є окиснювальне дезамінування амінометильного фрагменту в положенні 3 хінолонового кільця, ароматичне гідроксилування *орто*-положень фенільного замісника, а також аліфатичне гідроксилування метильних груп (рис. 3.4).

3A4 Ranking	Atom	3A4 Score	Energy	2DSASA	Span2end	Relative Span	Similarity
1	C.13	36.3	41.1	20.8	6	0.5	0.4
2	N.14	48.9	54.1	12.2	5	0.6	0.3
3	C.17	52.4	59.5	28.0	3	0.8	0.7
4	C.21	55.8	66.4	64.6	0	1.0	1.0
5	C.11	58.2	66.4	54.4	3	0.8	0.7
6	C.1	59.6	68.2	32.7	1	0.9	1.0
7	N.9	69.1	75.6	13.5	3	0.8	0.3
8	C.5	71.5	80.8	33.5	0	1.0	1.0
9	C.3	73.1	80.8	26.9	2	0.8	1.0
10	C.6	77.8	86.3	28.5	1	0.9	1.0
11	C.16	78.4	86.3	30.2	2	0.8	0.7

Рис. 3.4 Результати прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за участі CYP3A4 (програмний комплекс SMARTCyp)

3A4 2D6 2C9

1

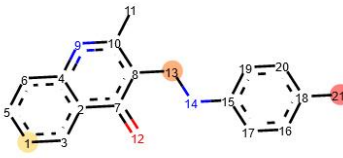


2C9 Ranking	Atom	2C9 Score	Energy	2DSASA	Span2end	COO-Dist	Similarity
1	C.21	63.8	66.4	64.6	0	0	1.0
2	C.13	63.9	41.1	20.8	6	0	0.4
3	C.1	72.8	68.2	32.7	1	0	1.0
4	C.17	76.1	59.5	28.0	3	0	0.7
5	N.14	77.3	54.1	12.2	5	0	0.3
6	C.5	79.5	80.8	33.5	0	0	1.0
7	C.11	81.9	66.4	54.4	3	0	0.7
8	C.6	91.1	86.3	28.5	1	0	1.0
9	C.3	91.5	80.8	26.9	2	0	1.0
10	N.9	92.8	75.6	13.5	3	0	0.3
11	C.16	96.9	86.3	30.2	2	0	0.7

Рис. 3.5 Результати прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за участі CYP2C9 (програмний комплекс SMARTCyp)

3A4 2D6 2C9

1



2D6 Ranking	Atom	2D6 Score	Energy	2DSASA	Span2end	N+dist	Similarity
1	C.21	63.8	66.4	64.6	0	0	1.0
2	C.13	67.1	41.1	20.8	6	0	0.4
3	C.1	73.6	68.2	32.7	1	0	1.0
4	C.17	78.5	59.5	28.0	3	0	0.7
5	C.5	79.5	80.8	33.5	0	0	1.0
6	N.14	80.5	54.1	12.2	5	0	0.3
7	C.11	84.3	66.4	54.4	3	0	0.7
8	C.6	91.9	86.3	28.5	1	0	1.0
9	C.3	93.1	80.8	26.9	2	0	1.0
10	N.9	95.2	75.6	13.5	3	0	0.3
11	C.16	98.5	86.3	30.2	2	0	0.7

Рис. 3.6 Результати прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за участі CYP2D6 (програмний комплекс SMARTCyp)

Якщо окиснювальне дезамінування прогностично призводить повної втрати початкової архітектури молекули, аліфатичне гідроксилування метильної групи фенільного замісника суттєво не впливає на профіль активності і може розглядатись як проміжний етап подальшого окиснення та кон'югації, ароматичне гідроксилування з точки зору фармакологічної активності метаболітів також навряд чи є цікавим, то гідроксилування метильної групи в положенні 2 гетероциклу знову відкриває перспективу подальшого окиснення до біологічно активних похідних кінуренової кислоти.

Результати прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за участі CYP2C9 та CYP2D6 вказують переважно на такі само напрямки, що і за участі CYP3A4 (рис. 3.5 та 3.6), але слід відмітити зміну пріоритетності: за участю цих ізоформ більшу ймовірність має напрямок гідроксилування метильної групи фенільного замісника та ароматичне гідроксилування положення 6 гетероциклу.

Слід зауважити, що результати прогнозування напрямків біотрансформації VAZ16_p09 за допомогою різних систем з різними алгоритмами значною мірою збігаються або добре корелюють між собою.

На рис. 3.7 наведено фрагмент протоколу прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за допомогою онлайн системи Biotransformer. Загалом системою розрахована можливість утворення 11 різноманітних метаболітів, переважна більшість з яких є продуктами ароматичного гідроксилування по різних положеннях як гетероциклічної системи хінолону, так і фенільного замісника. Це цілком передбачувано з огляду на біохімічну природу процесів, які каталізують ферменти CYP.

Одним з можливих напрямків також є N-деалкілування амінометильного фрагменту. Серед прогнозованих метаболітів є також 2-гідроксиметильне похідне, що є продуктом аліфатичного гідроксилування реакційноздатної метильної групи в положенні 2 хінолонового кільця. Таким чином можна констатувати, що основні напрямки біотрансформації, прогнозовані за допомогою системи Biotransformer, повністю збігаються з результатами попередніх програм, не зважаючи на відмінності в алгоритмах розрахунків.

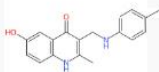
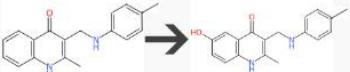
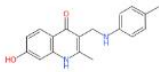
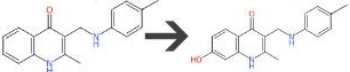
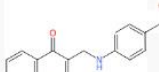

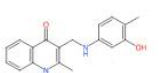
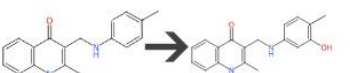
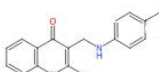
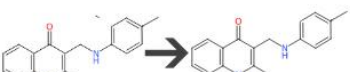
Result ID	Predicted Result	SMILES	Chemical Formula	Major Isotope Mass (Da)	Reaction Type	Reaction Info	Biotransformation Reaction
1		<chem>C1=CC=2C(=O)C(CNC=3C=CC=CC3C)=C(C)NC2C=C1)O</chem>	C18H18N2O2	294.1368	Aromatic hydroxylation of fused benzene ring AndFromCyProduct	Enzyme: Cytochrome P450 1A2 BioSystem: HUMAN	
2		<chem>C1=CC=2C(=O)C(CNC=3C=CC=CC3C)=C(C)NC2C=C1O</chem>	C18H18N2O2	294.1368	Aromatic hydroxylation of fused benzene ring AndFromCyProduct	Enzyme: Cytochrome P450 1A2 BioSystem: HUMAN	
3		<chem>C1=CC=2C(=O)C(CNC=3C=CC=CC3C)O=C(C)NC2C=C1</chem>	C18H18N2O2	294.1368	Aliphatic hydroxylation of methyl carbon adjacent to aromatic ring AndFromCyProduct	Enzyme: Cytochrome P450 1A2 BioSystem: HUMAN	
4		<chem>C1=CC=2C(=O)C(CNC=3C=CC=C(C3C)O)=C(C)NC2C=C1</chem>	C18H18N2O2	294.1368	Hydroxylation of benzene on carbon ortho to electron donating group	Enzyme: Cytochrome P450 1A2 BioSystem: HUMAN	
5		<chem>C1=CC=2C(=O)C(CNC=3C=CC=CC3C)=C(CO)NC2C=C1</chem>	C18H18N2O2	294.1368	Hydroxylation of methyl carbon adjacent to aliphatic ring AndFromCyProduct	Enzyme: Cytochrome P450 2B6 BioSystem: HUMAN	

Рис. 3.7 Фрагмент протоколу прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за допомогою онлайн системи Biotransformer

Аналіз прогнозованих метаболітів VAZ16_p09 за допомогою онлайн системи GLORYx підтверджує, що можливими шляхами метаболічних перетворень досліджуваної молекули є ароматичне гідроксилювання, гідроксилювання або окиснення метильних груп, окиснювальне дезамінування амінометильного фрагменту в положенні 3, N-глюкононування та N-гідроксилювання аміногрупи (рис. 3.8).

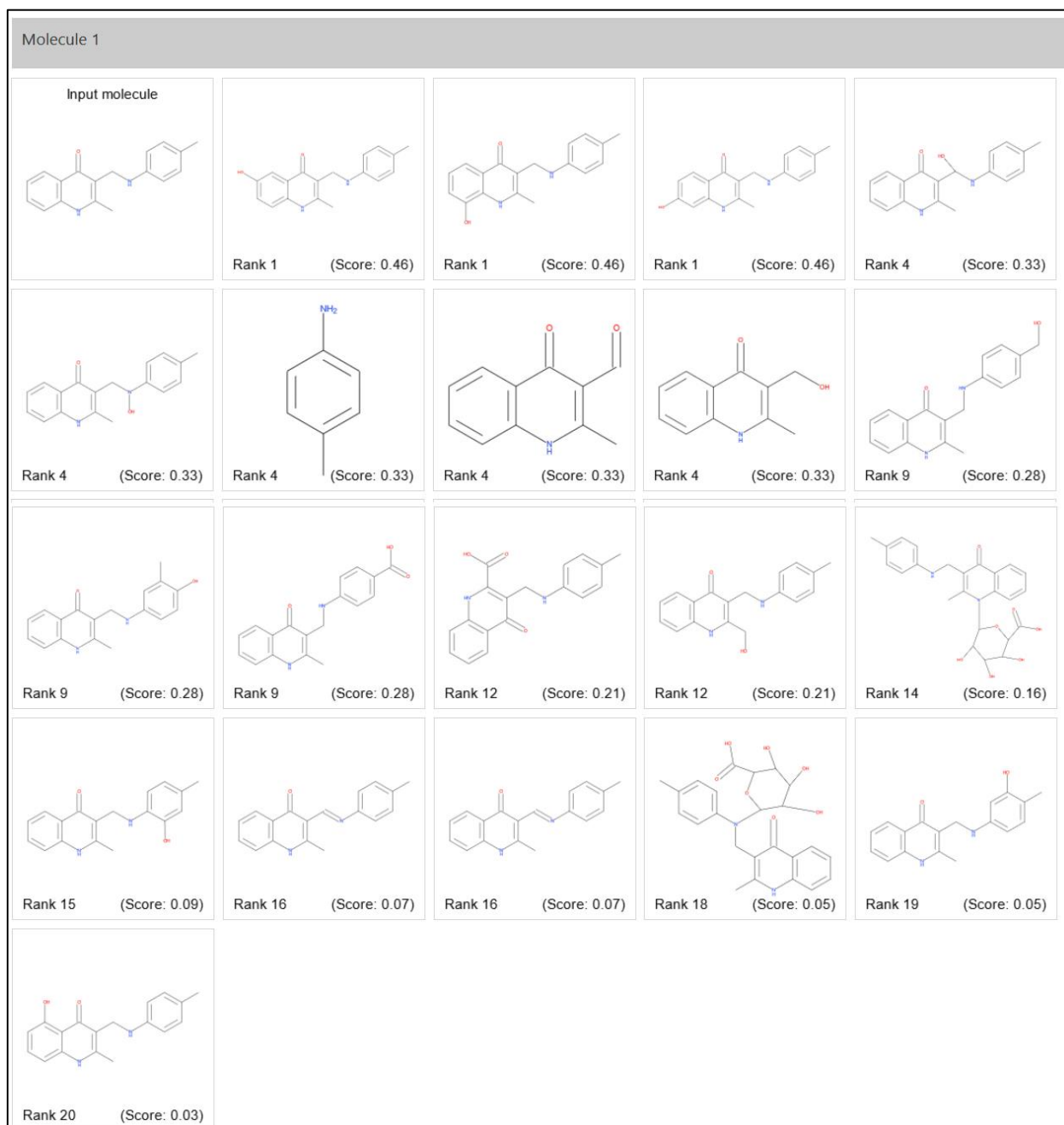


Рис. 3.8 Результати прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за допомогою онлайн системи GLORYx

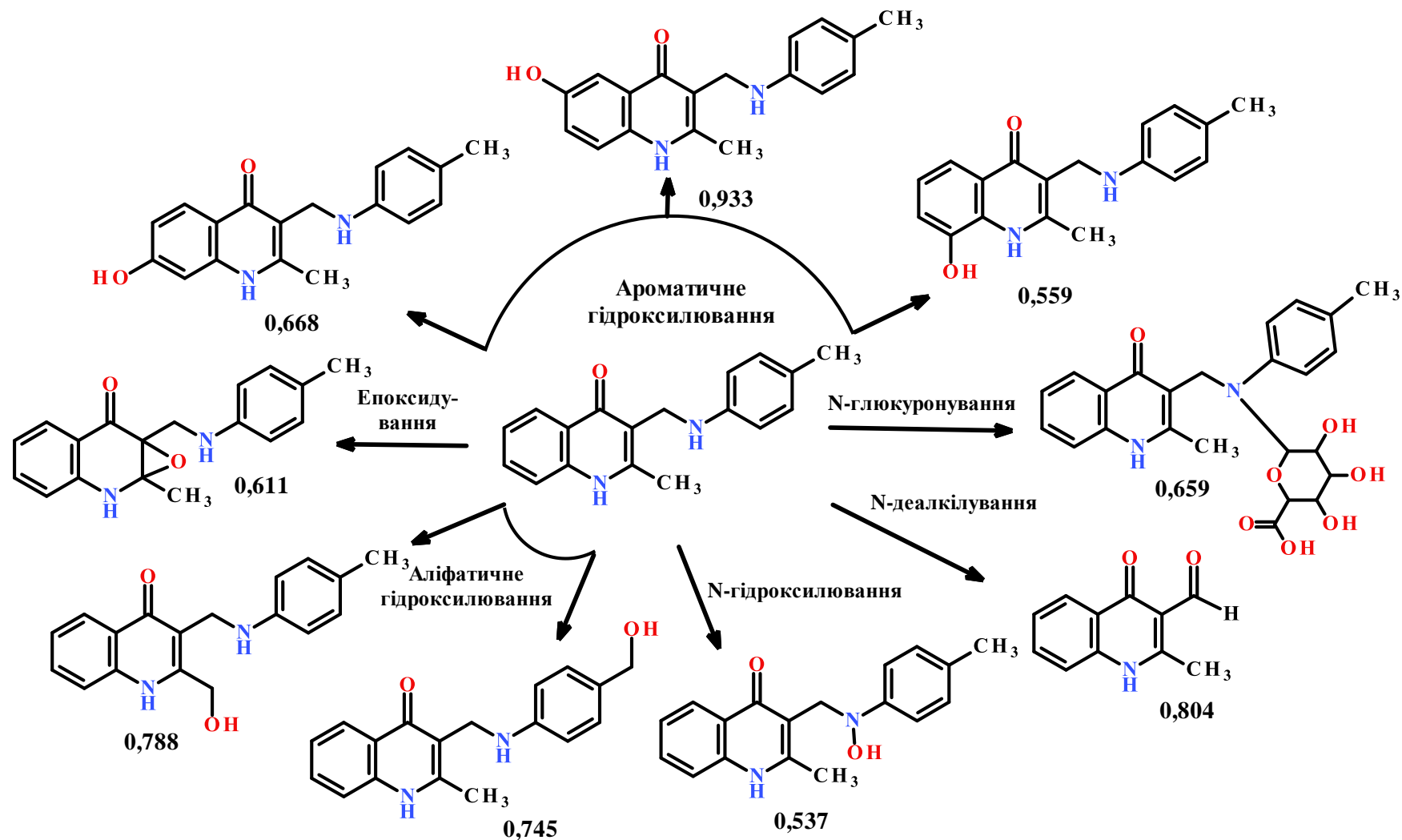


Рис. 3.9 Результати прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за допомогою системи Way2Drug RA (наведено тільки напрямки, що мають найвищі показники DeltaP)

Одними з найбільш інформативних є результати прогнозування за допомогою онлайн сервісу Way2Drug RA, які графічно репрезентовані на рис. 3.9. Цей програмний продукт надає тільки показники ймовірності перебігу того чи іншого процесу, тому візуалізація одержаних результатів вимагає певного експертного розуміння характеру біотрансформаційних змін для екстраполяції конкретних процесів, що можуть відбуватись відносно досліджуваної сполуки.

Результати прогнозування наведено на рис. 3.9, а основними шляхами прогнозуються варіанти ароматичного гідроксилювання за участю атомів карбону в положеннях 6, 7 та 8 гетероциклічної системи хінолону, а також аліфатичне гідроксилювання метильних груп. Особливо реакційноздатним в аспекті ароматичного гідроксилювання є положення 6 системи хінолін-4-ону (рис. 3.9). Слід відзначити, що за результатами системи Way2Drug RA ймовірність ароматичного гідроксилювання фенільного замісника є невисокою. Аліфатичне гідроксилювання більш імовірно може відбуватись по метильній групі в положенні 2 хінолонового циклу. За прогнозом програми Way2Drug RA високу ймовірність має також напрямок N-деалкілювання за участю аміногрупи. До того ж, окрім реакцій I фази метаболізму, зазначена система дозволяє припустити процеси синтетичної фази – кон'югація з глюкуроновою кислотою за атомом нітрогену амінометильного фрагменту.

Окремої уваги заслуговує модуль системи GLORYx, який дозволяє прогнозувати субстратну специфічність сполуки до певних ізоформ CYP (рис. 3.10). Така оцінка дозволяє вже на ранніх етапах дослідження перспективних молекул спрогнозувати можливі метаболічні взаємодії речовини з відомими субстратами цитохромів при одночасному застосуванні.

Як видно з рис. 3.10, VAZ16_p09 з високою ймовірністю метаболізується за участю цитохрому CYP1A2.


2D structure	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
	Substrate	Non-substrate	No prediction	No prediction	No prediction	No prediction	No prediction	Non-substrate	No prediction

Рис. 3.10 Субстратна специфічність VAZ16_p09 до ізоформ цитохрому P450 за результатами онлайн системи GLORYx

Отже, комплексний аналіз результатів прогнозування можливих шляхів метаболізму VAZ16_p09 за допомогою п'ятьох різних онлайн систем дозволяє зробити висновок, що молекула 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1H-хінолін-4-ону може інтенсивно метаболізуватись за участю ферментних систем цитохрому P450. Основними напрямками можна вважати ароматичне гідроксилювання молекули досліджуваної речовини за участю атомів карбону як гетероциклічної системи хінолону, так і фенільного замісника, аліфатичне гідроксилювання метильних груп, N-деалкілювання амінометильного фрагменту. В даному випадку прогнозовані метаболіти навряд чи суттєво впливають на загальний профіль фармакологічної активності материнської молекули. Проте, можливі напрямки аліфатичного гідроксилювання за метильною групою в положенні 2 гетероциклу до похідних кінуренової кислоти свідчать на користь припущення, що доведені фармакодинамічні ефекти VAZ16_p09, зокрема ноотропний, можуть, принаймні частково, забезпечуватись саме цими фармакологічно активними метаболітами.

Загальні закономірності біотрансформаційних перетворень 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1H-хінолін-4-ону повністю збігаються та цілковито укладаються в сучасні погляди медичної хімії щодо реакційної здатності ксенобіотиків під впливом ферментних систем цитохрому P450 організму людини. Результати, одержані з використанням різних систем, дещо відрізняються між собою, що цілком пояснюється різницею в алгоритмах розрахунків, покладених в основу програмних продуктів.

Висновки до розділу 3

1. Проведено комп'ютерне прогнозування можливих шляхів метаболізму перспективної сполуки – 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону (лабораторний шифр VAZ16_p09) із застосуванням п'яти різних онлайн-систем, що знаходяться у вільному доступі.

2. Одержані результати свідчать, що молекула 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону в організмі людини може інтенсивно метаболізуватись за участю ферментних систем цитохрому P450.

3. Найбільш імовірними шляхами метаболізму досліджуваної сполуки є ароматичне гідроксилювання молекули за участю атомів карбону як гетероциклічної системи хінолону, так і фенільного замісника, аліфатичне гідроксилювання метильних груп та N-деалкілювання амінометильного фрагменту.

4. Прогнозований напрямок аліфатичного гідроксилювання за метильною групою в положенні 2 гетероциклу до похідних кінуренової кислоти свідчить на користь припущення, що доведені фармакодинамічні ефекти VAZ16_p09 можуть частково забезпечуватись саме цими фармакологічно активними метаболітами.

5. За результатами модулю системи GLORYx, який дозволяє прогнозувати субстратну специфічність сполуки до певних ізоформ CYP, досліджувана сполука з високою ймовірністю метаболізується за участю цитохрому CYP1A2.

6. За результатами програми Xenosite 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-он має низькі показники потенційної взаємодії з системою відновленого глутатіону, білками та слабкий потенціал до утворення ціанідів та епоксидів. Проте, існує певна ймовірність взаємодії з ДНК клітин, а також утворення реакційноздатних хінонів.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено систематизацію та аналіз сучасної наукової літератури, що присвячена основним методам *in vitro* та *in silico*, які застосовуються для прогнозування можливих шляхів метаболізму хімічних речовин в організмі людини. Проведений аналіз підтверджує перспективність застосування програмного забезпечення з метою прогнозування можливих метаболітів потенційного лікарського засобу на ранніх етапах його дослідження.

2. Наведено методи синтезу 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону (лабораторний шифр VAZ16_p09). Обґрунтовано перспективність поглибленого фармакологічного вивчення VAZ16_p09 як потенційного АФІ з ноотропними властивостями. Обґрунтовано вибір та проведено аналіз розрахункових алгоритмів застосованих в роботі онлайн-систем комп'ютерного прогнозування можливих шляхів метаболізму в організмі людини.

3. Проведено комп'ютерне прогнозування можливих шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону із застосуванням п'яти різних онлайн-систем, що знаходяться у вільному доступі.

4. Найбільш імовірними шляхами метаболізму досліджуваної сполуки є ароматичне гідроксилювання молекули досліджуваної речовини за участю атомів карбону як гетероциклічної системи хінолону, так і фенільного замісника, аліфатичне гідроксилювання метильних груп та N-деалкілювання амінометильного фрагменту. Прогнозовані напрямки аліфатичного гідроксилювання за метильною групою в положенні 2 гетероциклу до похідних кінуренової кислоти свідчать на користь припущення, що доведені фармакодинамічні ефекти VAZ16_p09 можуть частково забезпечуватись саме цими фармакологічно активними метаболітами.

5. За результатами модулю системи GLORYx, який дозволяє прогнозувати субстратну специфічність сполуки до певних ізоформ CYP, досліджувана сполука з високою ймовірністю метаболізується за участю цитохрому CYP1A2.

6. За результатами програми Xenosite VAZ16_p09 має низькі показники потенційної взаємодії з системою відновленого глутатіону, білками та слабкий потенціал до утворення ціанідів та епоксидів. Проте, існує певна ймовірність взаємодії з ДНК клітин, а також утворення реакційноздатних хінонів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. McGinnity D. F., Grime K. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017. Vol. 4–8. P. 34–44.
2. Interfacial water in the SARS spike protein: Investigating the interaction with human ACE2 receptor and in vitro uptake in A549 cells / A. V. Singh, A. Kayal, A. Malik et al. *Langmuir*. 2022. Vol. 38. P. 7976–7988.
3. Johnson C. H., Patterson A. D., Idle J. R., Gonzalez F. J. Xenobiotic metabolomics: Major impact on the metabolome. *Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 52. P. 37–56.
4. Gregg C. R. *Cytochrome P450*. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2004.
5. Toogood H. S., Tait S., Jervis A., Cheallaigh A. N., Humphreys L., Takano E., Gardiner J. M., Scrutton N. S. Natural Product Biosynthesis in *Escherichia coli*: Mentha Monoterpenoids. In *Methods in Enzymol.* Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2016. Vol. 575. P. 247–270.
6. Voutchkova A. M., Osimitz T. G., Anastas P. T. Anastas Toward a comprehensive molecular design framework for reduced hazard. *Chem. Rev.* 2010. Vol. 110. P. 5845–5882.
7. Water quality objectives for mixtures of toxic chemicals: Problems and perspectives / M. Vighi, R. Altenburger, Å. Arrhenius et al. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2003. Vol. 54. P. 139–150.
8. Can A. Quantitative structure–toxicity relationship (QSTR) studies on the organophosphate insecticides. *Toxicol. Lett.* 2014. Vol. 230. P. 434–443.
9. Herbal Concoction Unveiled: A Computational Analysis of Phytochemicals' Pharmacokinetic and Toxicological Profiles using Novel Approach Methodologies (NAMs) / A. V. Singh, G. Bansod, M. Mahajan et al. *ACS Omega*. 2023. Vol. 8. P. 21377–21390.
10. Rott E., Kuch B., Lange C., Richter P., Kugele A., Minke R. Removal of Emerging Contaminants and Estrogenic Activity from Wastewater Treatment Plant

Effluent with UV/Chlorine and UV/H₂O₂ Advanced Oxidation Treatment at Pilot Scale. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. Vol. 15, №5. Art. № 935. doi: <https://10.3390/ijerph15050935>

11. Khan Z. G., Bari S. B., Patil D. D. Lurasidone: A Review of analytical methods for Estimation in Pharmaceutical formulation. *Rev. Artic. Int. J. Life Sci. Rev.* 2016. Vol. 2. P. 17–22.

12. Pandith A. H., Giri S., Chattaraj P. K. A comparative study of two quantum chemical descriptors in predicting toxicity of aliphatic compounds towards tetrahymena pyriformis. *Org. Chem. Int.* 2010. Art. ID 545087. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/545087>

13. *In vitro* screening of environmental chemicals for targeted testing prioritization: The ToxCast project / R. S. Judson, K. A. Houck, R. J. Kavlock et al. *Environ. Health Perspect.* 2010. Vol. 118. P. 485–492.

14. Nitric oxide (NO) involved in Cd tolerance in NHX1 transgenic duckweed during Cd stress / Q. Ren, N. Li, R. Liu et al. *Plant Signal. Behav.* 2022. Vol. 17, № 1. Art. № e2065114. doi: <https://10.1080/15592324.2022.2065114>

15. Yadav J., El Hassani M., Sodhi J., Lauschke V. M., Hartman J. H., Russell L. E. Recent developments in *in vitro* and *in vivo* models for improved translation of preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics data. *Drug Metab. Rev.* 2021. Vol. 53. P. 207–233.

16. Horst H., Ernest C. Structure-activity relationships in ecotoxicology. *Environ. Toxicol. Chem.* 1985. Vol. 4. P. 255–257.

17. *In Vitro* Hepatic Models to Assess Herb–Drug Interactions: Approaches and Challenges / N. Hlengwa, C. Masilela, T. R. Mtambo et al. *Pharmaceuticals*. 2023. Vol. 16. Art. № 409. doi: <https://doi.org/10.3390/ph16030409>

18. Mayer J. M., van de Waterbeemd H. Development of quantitative structure-pharmacokinetic relationships. *Environ. Health Perspect.* 1985. Vol. 61. P. 295–306.

19. Feng B., LaPerle J. L., Chang G., Varma M. V. Renal clearance in drug discovery and development: Molecular descriptors, drug transporters and disease state. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010. Vol. 6. P. 939–952.

20. Pignatello R., Musumeci T., Basile L., Carbone C., Puglisi G. Biomembrane models and drug-biomembrane interaction studies: Involvement in drug design and development. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2011. Vol. 3. P. 4–14.

21. Pajouhesh H., Lenz G. R. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx.* 2005. Vol. 2. P. 541–553.

22. Pardridge W. M. The blood-brain barrier and neurotherapeutics. *NeuroRx.* 2005. Vol. 2. P. 1–2.

23. Kidambi S., Yarmush R. S., Novik E., Chao P., Yarmush M. L., Nahmias Y. Oxygen-mediated enhancement of primary hepatocyte metabolism, functional polarization, gene expression, and drug clearance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. P. 15714–15719.

24. Crivori P., Cruciani G., Carrupt P. A., Testa B. Predicting Blood–Brain barrier permeation from three-dimensional molecular structure. *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43. 2204–2216.

25. Rai M., Paudel N., Sakhrie M., Gemmati D., Khan I. A., Tisato V., Kanase A., Schulz A., Singh A. V. Perspective on Quantitative Structure–Toxicity Relationship (QSTR) Models to Predict Hepatic Biotransformation of Xenobiotics. *Livers.* 2023. Vol. 3, № 3. P. 448–462. doi: <https://doi.org/10.3390/livers3030032>

26. Gironés X., Amat L., Carbó-Dorca R. Using Molecular Quantum Similarity Measures as Descriptors in Quantitative Structure-Toxicity Relationships. *SAR and QSAR in Environmental Research.* 1999. Vol. 10, № 6. P. 545–556. doi: <https://10.1080/10629369908033223>

27. Tripathi D., Ray P., Singh A. V., Kishore V., Singh S. L. Durability of Slippery Liquid-Infused Surfaces: Challenges and Advances. *Coatings.* 2023. Vol. 13, № 6. Art. № 1095. doi: <https://doi.org/10.3390/coatings13061095>

28. Modification of the nutritional quality and oxidative stability of lupin (*Lupinus mutabilis* Sweet) and sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L.) oil blends /

E. H. Acosta-Jiménez, L. A. Zárate-Hernández, R. L. Camacho-Mendoza et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 21. Art. № 7315. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27217315>

29. Tandon H., Ranjan P., Chakraborty T., Suhag V. Polarizability: A promising descriptor to study chemical–biological interactions. *Mol. Divers.* 2021. Vol. 25. P. 249–262.

30. Tinkov O. V., Grigorev V. Y., Polishchuk P. G., Yarkov A. V., Raevsky O. A. QSAR investigation of acute toxicity of organic compounds during oral administration to mice. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2019. Vol. 65. P. 123–132.

31. Gu X., Manautou J. E. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev. Mol. Med.* 2012. Vol. 14. Art. № e4. doi: <https://doi.org/10.1017/S1462399411002110>

32. Omiecinski C. J., Vanden Heuvel J. P., Perdew G. H., Peters J. M. Xenobiotic metabolism, disposition, and regulation by receptors: From biochemical phenomenon to predictors of major toxicities. *Toxicol. Sci.* 2011. Vol. 120. S49–S75.

33. Overcoming Challenges and Innovations in Orthopedic Prosthesis Design: An Interdisciplinary Perspective / P. G. Kulkarni, N. Paudel, S. Magar et al. *Biomed. Mater. Devices*. 2023. Vol. 1. P. 1–12.

34. Peffers K., Tuunanen T., Rothenberger M. A., Chatterjee S. A design science research methodology for information systems research. *J. Manag. Inf. Syst.* 2007. Vol. 24. P. 45–77.

35. Singh A. V., Rosenkranz D., Ansari M. H. D., Singh R., Kanase A., Singh S. P., Johnston B. Machine-learning-based approach to decode the influence of nanomaterial properties on their interaction with cells. *Adv. Intell. Syst.* 2021. Vol. 13, № 1. P. 1943–1955.

36. Roy K., Ghosh G. Exploring QSARs with Extended Topochemical Atom (ETA) indices for modeling chemical and drug toxicity. *Curr. Pharm. Des.* 2010. Vol. 16. P. 2625–2639.

37. Singh P. K., Negi A., Gupta P. K., Chauhan M., Kumar R. Toxicophore exploration as a screening technology for drug design and discovery: Techniques, scope and limitations. *Arch. Toxicol.* 2016. Vol. 90. P. 1785–1802.
38. *In silico* ADME/T modelling for rational drug design / Y. Wang, J. Xing, Y. Xu et al. *Q. Rev. Biophys.* 2015. Vol. 48. P. 488–515.
39. Bohets H., Annaert P., Mannens G., van Beijsterveldt L., Anciaux K., Verboven P., Meuldermans W., Lavrijsen K. Strategies for Absorption Screening in Drug Discovery and Development. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005. Vol. 1. P. 367–383.
40. Khan K., Roy K. Ecotoxicological modelling of cosmetics for aquatic organisms: A QSTR approach. *SAR QSAR Environ. Res.* 2017. Vol. 28, № 7. P. 567–594.
41. Kean W. F., Howard-Lock H. E., Lock C. J. L. Chirality in antirheumatic drugs. *Lancet.* 1991. Vol. 338, № 8782–8783. P. 1565–1568.
42. Fiehn O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks. *Comp. Funct. Genom.* 2001. Vol. 2. P. 155–168.
43. Phelps T. J., Palumbo A. V., Beliaev A. S. Metabolomics and microarrays for improved understanding of phenotypic characteristics controlled by both genomics and environmental constraints. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2002. Vol. 13. P. 20–24.
44. Norinder U., Bergström C. A. Prediction of ADMET properties. *ChemMedChem.* 2006. Vol. 1. P. 920–937.
45. Garg D., Gandhi T., Mohan C. G. Exploring QSTR and toxicophore of hERG K⁺ channel blockers using GFA and HypoGen techniques. *J. Mol. Graph. Model.* 2008. Vol. 26, № 6. P. 966–976.
46. Mannava M. C., Garai A., Nangia A. K. Diffusion and Flux Improvement of Drugs through Complexation. *Mol. Pharm.* 2023. Vol. 20, № 5. P. 2293–2316.

47. Agatonovic-Kustrin S., Ling L. H., Tham S. Y., Alany R. G. Molecular descriptors that influence the amount of drugs transfer into human breast milk. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002. Vol. 29, № 1–2. P. 103–119.

48. Van De Waterbeemd H., Gifford E. ADMET *in silico* modelling: Towards prediction paradise? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003. Vol. 2. P. 192–204.

49. Biopharmaceutic Classification System: A Scientific Framework for Pharmacokinetic Optimization in Drug Research / M. Varma, S. Khandavilli, Y. Ashokraj et al. *Curr. Drug Metab.* 2005. Vol. 5. P. 375–388.

50. Pye C. R., Bertin M. J., Lokey R. S., Gerwick W. H., Linington R. G. Retrospective analysis of natural products provides insights for future discovery trends. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. Vol. 114. P. 5601–5606.

51. Hidalgo I. J. Assessing the absorption of new pharmaceuticals. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005. Vol. 1. P. 385–401.

52. Hallifax D., Houston J. B. Uptake and intracellular binding of lipophilic amine drugs by isolated rat hepatocytes and implications for prediction of *in vivo* metabolic clearance. *Drug Metab. Dispos.* 2006. Vol. 34. P. 1829–1836.

53. Arnott J. A., Planey S. L. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opin. Drug Discov.* 2012. Vol. 7. P. 863–875.

54. Klopman G., Dimayuga M., Talafous J. META. 1. A program for the evaluation of metabolic transformation of chemicals. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1994. Vol. 34. P. 1320–1325.

55. Bruce E. D., Autenrieth R. L., Burghardt R. C., Donnelly K. C., McDonald T. J. Using quantitative structure-activity relationships (QSAR) to predict toxic endpoints for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). *J. Toxicol. Environ. Health Part A Curr. Issues.* 2008. Vol. 71, № 16. P. 1073–1084.

56. Toxicity prediction based on artificial intelligence: A multidisciplinary overview / E. Pérez Santín, R. Rodríguez Solana, M. González García et al. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 2021. Vol. 11. P. 1–32.

57. Investigation of the Associations between a Nanomaterial's Microrheology and Toxicology / R. S. Maharjan, A. V. Singh, J. Hanif et al. *ACS Omega*. 2022. Vol. 7. P. 13985–13997.

58. Integrative toxicogenomics: Advancing precision medicine and toxicology through artificial intelligence and OMICs technology / A. V. Singh, V. Chandrasekar, N. Paudel et al. *Biomed. Pharmacother.* 2023. Vol. 163. Art. № 114784. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114784>

59. Perspectives on the Technological Aspects and Biomedical Applications of Virus-Like Particles/Nanoparticles in Reproductive Biology: Insights on the Medicinal and Toxicological Outlook / V. Chandrasekar, A. V. Singh, R. S. Maharjan et al. *Adv. NanoBiomed Res.* 2022. Vol. 2. Art. № 2200010. doi: <https://doi.org/10.1002/anbr.202200010>

60. Зубков В. А., Гриценко И. С., Таран С. Г., Подольский И. Н., Каменецакая О. Л. 3-Диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-он – эффективный реагент в синтезе 3-аминометилзамещенных хинолонов. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2005. Т. 3, № 2(10). С. 23–27.

61. Podolsky I. M., Shtrygol' S. Yu., Zubkov V. O. The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones *in vivo*. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018. Vol. 26. P. 107–114.

62. Matlock M. K., Hughes T. B., Swamidass S. J. XenoSite server: a web-available site of metabolism prediction tool. *Bioinformatics*. 2015. Vol. 31, № 7. P. 1136–1137.

63. Olsen L., Montefiori M., Tran K. P., Jørgensen F. S. SMARTCyp 3.0: enhanced cytochrome P450 site-of-metabolism prediction server. *Bioinformatics*. 2019. Vol. 35, № 17. P. 3174–3175.

64. Djoumbou-Feunang Y., Fiamoncini J., Gil-de-la-Fuente A., Greiner R. BioTransformer: a comprehensive computational tool for small molecule metabolism prediction and metabolite identification. *J. Cheminform.* 2019. Vol. 11, № 1. Art. № E02.

65. de Bruyn Kops C., Šicho M., Mazzolari A., Kirchmair J. GLORYx: Prediction of the Metabolites Resulting from Phase 1 and Phase 2 Biotransformations of Xenobiotics. *Chem. Res. Toxicol.* 2021. Vol. 34, № 2. P. 286–299.

66. Rudik A. V., Dmitriev A. V., Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. Prediction of reacting atoms for the major biotransformation reactions of organic xenobiotics. *J. Cheminform.* 2016. № 8. Art. № E68.

67. Lovelace M. D, Varney B., Sundaram G., Lennon M. J., Lim C. K., Jacobs K., Guillemin G. J., Brew B. J. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology.* 2017. Vol. 112, part B. P. 373–388.

ДОДАТКИ

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

Продовження додатку А

Секція 1
«СИНТЕЗ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН»

виводиться нирками з організму протягом 24 годин. Сполука витримує високі температури і тому може використовуватися у виробництві продуктів, які піддаються інтенсивній термічній обробці, включаючи стерилізацію.

Наведені приклади органічних речовин, які призначені для надання солодкого смаку продуктам без додавання калорій, мають як переваги так і недоліки.

Однією з головних переваг використання синтетичних замінників цукру є їхня низька калорійність. Це особливо важливо для тих, хто стежить за своєю вагою та здоров'ям. Можливість отримувати солодкий смак, не накопичуючи зайві калорії, стає важливою альтернативою традиційному цукру. Ще однією перевагою є те, що синтетичні замінники цукру рекомендовано людям, хворим на діабет. Багато з цих замінників не впливають на рівень глюкози в крові, вони дозволяють людям, які мають цю хворобу, насолоджуватися солодким без ризику підвищення цукру в організмі. Крім того, замінники цукру можуть сприяти зменшенню ризику карієсу. Оскільки вони не піддаються розкладанню бактеріями в ротовій порожнині, що стимулює ріст карієс-сприятливих мікроорганізмів, це може мати позитивний ефект на стан зубів.

Проте, разом з перевагами, синтетичні замінники цукру мають і свої недоліки. По-перше, деякі з них можуть викликати алергічні реакції та індивідуальні несприйняття. Реакція на синтетичні речовини може бути різною для кожної людини, і важливо враховувати цей аспект. Також, замінники цукру можуть мати специфічний смак або післясмак, який може не влаштовувати всіх споживачів. Це може впливати на вживання продуктів, що містять ці замінники.

Висновки. У підсумку варто сказати, що обираючи синтетичні замінники цукру, важливо дотримуватися рекомендацій щодо безпечного споживання та враховувати індивідуальні особливості організму. Вибір використання цукрозамінників або відмова від них повинні базуватися на особистих потребах, фізіологічних характеристиках та порад лікаря.

PREDICTION OF METABOLIC DIRECTIONS OF 2-METHYL-3-[(4-METHYLANILINO)METHYL]-1H-QUINOLIN-4-ONE – A POTENTIAL API WITH NOOTROPIC ACTION

Kolishnischenko A.V.

Scientific supervisor: Podolsky I.M.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

medchem@nuph.edu.ua

Introduction. Because undesirable pharmacokinetics and toxicity are significant reasons for the failure of drug development in the costly late stage, it has been widely recognized that drug ADMET properties should be considered as early as possible to reduce failure rates in the clinical phase of drug discovery. Concurrently, drug recalls have become increasingly common in recent years, prompting pharmaceutical companies to increase attention toward the safety evaluation of preclinical drugs. *In vitro* and *in vivo* drug evaluation techniques are currently more mature in preclinical applications, but these technologies are costly. In recent years, with the rapid development of computer science, *in silico* technology has been widely used to evaluate the relevant properties of drugs in the preclinical stage and has produced many software programs and *in silico* models, further promoting the study of ADMET *in vitro*. That is why the use of computer-aided prediction of probable

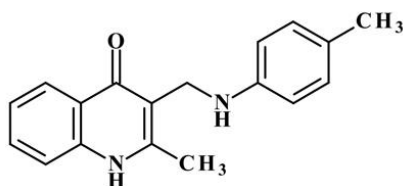
Продовження додатку А

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

metabolic pathways of a potential drug candidate at the early stages is an effective approach that allows us to identify metabolic sites, predict the structures of the metabolites formed, the intensity of metabolism and the specificity of substrates to cytochrome P450 enzymes.

Aim. Prediction of probable metabolic pathways of 2-methyl-3-[(4-methylanilino)methyl]-1H-quinolin-4-one as a promising candidate for APIs with nootropic properties.

Materials and methods. The object of the study is 2-methyl-3-[(4-methylanilino)methyl]-1H-quinolin-4-one (figure), synthesized by Vadym Zubkov, Associate Professor of the Department of Medicinal Chemistry.



The investigated molecule became a promising object for pharmacological study based on the results of a comprehensive screening study of its psycho- and neurotropic properties carried out by Ilya Podolsky, Professor of the Department of Medicinal Chemistry.

In order to predict the possible pathways of biotransformation of 2-methyl-3-[(4-methylanilino)methyl]-1H-quinolin-4-one, five different online resources that are freely available were used, namely: Xenosite, SMARTCyp, Way2Drug RA, Biotransformer, and GLORYx.

Research results. A comprehensive analysis of the results of predicting the possible metabolic pathways of 2-methyl-3-[(4-methylanilino)methyl]-1H-quinolin-4-one using five different online systems leads to the conclusion that the molecule can be intensively metabolized by cytochrome P450 enzymes. The main directions can be considered aromatic hydroxylation of the test substance molecule with the participation of carbon atoms of both the quinolone heterocyclic system and the phenyl substituent, as well as N-dealkylation of the aminomethyl fragment. In this case, the predicted metabolites are unlikely to significantly affect the overall pharmacological activity profile of the parent molecule. However, the possible directions of aliphatic hydroxylation, especially at the methyl group at position 2 of the heterocycle, to kynurenic acid derivatives, suggest that the proven pharmacodynamic effects of the test molecule may be at least partially provided by these pharmacologically active metabolites.

Conclusions. Using five different online resources that are freely available, a computer prediction of possible pathways of biotransformation of a promising compound, 2-methyl-3-[(4-methylanilino)methyl]-1H-quinolin-4-one, was performed. The general regularities of metabolic transformations of the test molecule completely coincide and fit into the current views of medicinal chemistry on the reactivity of xenobiotics under the influence of cytochrome P450 enzymes in the human body.

Продовження додатку А





Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

Цим засвідчується, що

Kolisnischenko A.V.
Scientific supervisor:
Podolsky I.M.

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.
м. Харків,
Україна

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії
проф. Ліна ПЕРЕХОДА

«23» серпня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону – потенційного АФІ ноотропної дії», керівник кваліфікаційної роботи: Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233.
2. Строк подання здобувачкою вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: біотрансформація лікарських засобів в організмі людини, перспективна біологічно активна речовина, фармакологічна активність, комп'ютерні онлайн системи прогнозування метаболізму ксенобіотиків, реакції I фази метаболізму, реакції II фази метаболізму, окиснення, ароматичне гідроксилювання, аліфатичне гідроксилювання, деалкілювання, сайт метаболізму, біологічно активні метаболіти.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): обґрунтування необхідності дослідження можливих шляхів біотрансформації потенційного АФІ з ноотропними властивостями; аналіз та відбір систем комп'ютерного прогнозування; характеристика матеріалів і методів дослідження, використаних в експерименті; проведення комп'ютерного прогнозування; обробка одержаних результатів.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 0; рисунків – 13; схем – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, д.фарм.н., професор	01.09.2023	01.09.2023
2	Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, д.фарм.н., професор	28.09.2023	28.09.2023
3	Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, професор закладу вищої освіти кафедри медичної хімії, д.фарм.н., професор	09.10.2023	09.10.2023

7. Дата видачі завдання: «22» серпня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Підбір та вивчення інформаційних джерел для написання кваліфікаційної роботи, складання бібліографічного списку джерел інформації	серпень-вересень 2023 р.	виконано
2	Ознайомлення, аналіз алгоритмів комп'ютерних онлайн систем прогнозування метаболізму ксенобіотиків. Вибір програмних продуктів та аналіз особливостей роботи з ними	вересень 2023 р.	виконано
3	Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону – потенційного АФІ ноотропної дії	жовтень 2023 р.	виконано
4	Аналіз отриманих результатів	листопад 2023 р.	виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи та подання до Екзаменаційної комісії	грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

_____ Анастасія КОЛІСНИЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету

від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Колісниченко Анастасія Валеріївна	Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону - потенційного АФІ ноотропної дії	Prediction of the probable metabolic pathways of 2-methyl-3-[(4-methyl-anilino)methyl]-1H-quinolin-4-one - a potential API with nootropic action	проф. Подольський І. М.	проф. Северіна Г. І.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 125158 від « 29 » січня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Колісниченко Анастасії Валеріївни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону - потенційного АФІ ноотропної дії / Prediction of the probable metabolic pathways of 2-methyl-3-[(4-methylanilino)methyl]-1H-quinolin-4-one - a potential API with nootropic action», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

0%

17%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО

на тему: «Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону – потенційного АФІ ноотропної дії».

Актуальність теми. З метою зменшення ризиків відкликання сполук-кандидатів у ліки на стадії клінічних випробувань внаслідок несприятливих метаболічних характеристик молекул необхідні ефективні та надійні способи прогнозування метаболізму молекули біологічно активної сполуки *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Експериментальні дослідження можливих шляхів біотрансформації нових молекул *in vitro* та *in vivo* завжди є нетривіальними та ресурсозатратними задачами. Саме тому застосування комп'ютерного прогнозування можливих шляхів метаболізму потенційного кандидата у ліки на початкових етапах є цілком виправданим та ефективним підходом, який дозволяє ідентифікувати сайти метаболізму, прогнозувати структури метаболітів, що утворюються, інтенсивність метаболізму та специфічність субстратів до ензимів цитохрому P450. Обрана тематика кваліфікаційної роботи спрямована на вирішення цих питань, що визначає її актуальність.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Одержані результати дослідження розширюють знання щодо можливих шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону, речовини що є перспективним ноотропом. Одержані результати можуть значно розширити та поглибити розуміння як фармакодинамічних, так і фармакокінетичних особливостей перспективного кандидата в АФІ за умов подальшого поглибленого фармакологічного дослідження та впровадження сполуки в медичну практику.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота має класичну структуру: вступна частина, 3 розділи (огляд літератури і 2 розділи експериментальних досліджень), висновки та список використаних літературних джерел. В роботі докладно обґрунтована актуальність теми, детально описані матеріали та методи досліджень, послідовно репрезентовані результати комп'ютерного прогнозування, проведено ґрунтовний аналіз одержаних результатів та логічно

сформульовані висновки. Дослідження виконані на сучасному та високому рівні, а сформульовані висновки не викликаються сумнівів.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО виконана на високому рівні з науковою новизною та практичною значимістю отриманих результатів. За актуальністю, рівнем виконання та обґрунтованістю висновків робота відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр і може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник

Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

«05» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО

на тему: «Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону – потенційного АФІ ноотропної дії».

Актуальність теми. Подана на рецензування робота Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО присвячена комп'ютерному прогнозування можливих шляхів біотрансформації потенційного активного фармацевтичного інгредієнта з ноотропними властивостями 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону. Під час метаболічних перетворень біологічно активних молекул в організмі людини можуть виникати метаболіти з фізико-хімічними та фармакологічними властивостями, які суттєво відрізняються від таких у "материнських" сполук, що має важливе значення як з огляду на ефективність, так і в аспекті безпечності лікарських засобів. Експериментальні дослідження можливих шляхів біотрансформації нових молекул *in vitro* та *in vivo* завжди є нетривіальними та ресурсозатратними задачами. Саме тому застосування комп'ютерного прогнозування можливих шляхів метаболізму потенційного кандидата у ліки на початкових етапах є цілком виправданим та ефективним підходом, який дозволяє ідентифікувати сайти метаболізму, прогнозувати структури метаболітів, що утворюються, інтенсивність метаболізму та специфічність субстратів до ензимів цитохрому Р450. Особливе значення такі дослідження мають саме на ранніх етапах вивчення властивостей кандидата в АФІ з метою зменшення ризиків відкликання сполук-кандидатів у ліки на стадії клінічних випробувань внаслідок метаболічних характеристик молекул. Обрана тематика кваліфікаційної роботи спрямована на вирішення саме таких питань, що визначає її актуальність.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні, оскільки її результати окрім практичної значущості, має значний методологічний потенціал. Розроблений під час виконання роботи методичний підхід до прогнозування можливих шляхів метаболізму ксенобіотиків в організмі людини із застосуванням різних алгоритмів доцільно рекомендувати використовувати науковцям у своїх прикладних дослідженнях.

Пропозиції автора по темі дослідження. Одержані автором результати свідчать, що молекула 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону

може інтенсивно метаболізуватись за участю ферментних систем цитохрому P450. Найбільш імовірними шляхами метаболізму досліджуваної сполуки є ароматичне гідроксилювання молекули за участю атомів карбону як гетероциклічної системи хінолону, так і фенільного замісника, аліфатичне гідроксилювання метильних груп, N-деалкілювання амінометильного фрагменту. Прогнозований напрямок аліфатичного гідроксилювання за метильною групою в положенні 2 гетероциклу до похідних кінуренової кислоти свідчить на користь припущення, що доведені фармакодинамічні ефекти досліджуваної сполуки можуть частково забезпечуватись саме цими фармакологічно активними метаболітами.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Одержані результати дослідження розширюють знання щодо можливих шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1H-хінолін-4-ону, речовини що є перспективною сполукою з ноотропними властивостями. Одержані результати можуть значно розширити та поглибити розуміння як фармакодинамічних, так і фармакокінетичних особливостей перспективного кандидата в АФІ за умов подальшого поглибленого фармакологічного дослідження та впровадження сполуки в медичну практику. Висновки логічно сформульовані на основі одержаних даних і не викликають сумнівів.

Недоліки роботи. В роботі зустрічаються граматичні помилки, русизми та окремі недоліки в оформленні літературних посилань, проте вони є незначними і не знижують загальну цінність роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Подана на рецензування робота Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО за обсягом та змістом відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр і може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____

проф. Ганна СЕВЕРІНА

«11» грудня 2023 р.

ВИТЯГ
з протоколу № 6 від 21 грудня 2023 р.
засідання кафедри медичної хімії
Національного фармацевтичного університету

Засідання проводилось з використанням ZOOM технологій з 12 год. 05 хв. по 12 год. 50 хв.

Чисельний склад кафедри: 12 штатних науково педагогічних працівників, з них присутні – 12 осіб.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, проф. Сергій БАЮРКА, доц. Вадим ЗУБКОВ, доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Наталія КОБЗАР, доц. Маргарита СУЛЕЙМАН, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Зоя КОВАЛЕНКО, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм18(5,6з)-01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО на тему: «Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону – потенційного АФІ ноотропної дії».

СЛУХАЛИ: доповідь здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм18(5,6з)-01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО на тему: «Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону – потенційного АФІ ноотропної дії», керівник – професор ЗВО кафедри медичної хімії, д.фарм.н. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Анастасії КОЛІСНИЧЕНКО до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Анастасія КОЛІСНИЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Прогнозування ймовірних шляхів метаболізму 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону – потенційного АФІ ноотропної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Анастасія КОЛІСНИЧЕНКО обґрунтувала актуальність дослідження з прогнозування можливих шляхів біотрансформації потенційного АФІ з ноотропними властивостями 2-метил-3-[(4-метиланіліно)метил]-1Н-хінолін-4-ону, проаналізувала доступні у вільному доступі онлайн-системи прогнозування біотрансформації ксенобіотиків в організмі людини, набула практичних навичок роботи з обраними для роботи програмними продуктами та здійснила прогнозування можливих шляхів метаболізму досліджуваної сполуки, проаналізувала та узагальнила результати досліджень. Під час виконання кваліфікаційної роботи виявила здібності до наукового пошуку, аналізу та систематизації даних. Отримані результати розширюють відомості щодо можливих шляхів біотрансформації перспективного кандидата в АФІ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

«05» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Анастасія КОЛІСНИЧЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«21» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«5» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/