

14. Virtual Computational Chemistry Lab: <http://www.vcclab.org>

15. Ying Zhang. Tuberculosis Drug Targets // Current Drug Targets. – 2002. – Vol. 3. – P. 131-154.

Yves L. Janin. Antituberculosis drugs: Ten years of research // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 15. – P. 2479-2513.

## ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**И.В. Драпак, Б.С. Зименковский**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** на основе результатов квантово-химических расчетов, QSAR-анализа и докинга был произведен виртуальный скрининг и компьютерное прогнозирование противотуберкулезной активности производных пиридинкарбоновых кислот. В результате было отобрано 8 гипотетических соединений с наивысшей прогнозируемой противотуберкулезной активностью.

**Ключевые слова:** производные пиридинкарбоновых кислот, QSAR, виртуальный скрининг, противотуберкулезная активность.

## VIRTUAL SCREENING AND COMPUTER PREDICTION OF ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY OF PYRIDINECARBOXYLIC ACIDS DERIVATIVES

**I. V. Drapak, B. S. Zimenkovsky**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

**Summary:** the virtual screening and computer prediction of pyridinecarboxylic acids antituberculosis activity have been carried out on the basis of quantum-chemical calculations, data of docking and QSAR analysis. The group of 8 hypothetical compounds with the highest antituberculosis activity was selected as a result of virtual screening.

**Key words:** derivatives of pyridinecarboxylic acids, QSAR, virtual screening, antituberculosis activity.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Р.Б. Лесиком*

УДК 615.074:547.583.5:543.432

## СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N-(R-БЕНЗОІЛ)-3,5-ДИБРОМАНТРАНИЛАТІВ ЗАМІЩЕНИХ 8-ОКСИХІНОЛІНІЮ ТА 5-НІТРО-9-АМІНОАКРИДИНІЮ

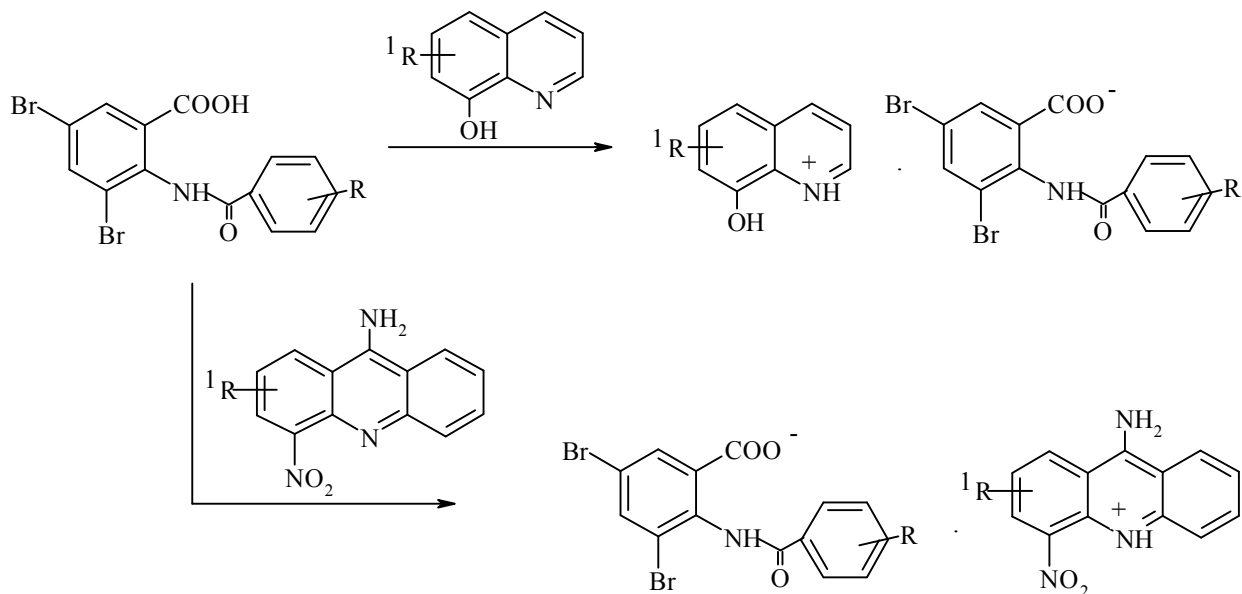
© **Д.О. Мамедова, С.Г. Ісаєв**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

Серед багатьох досліджень із пошуку лікарських засобів значне місце займають роботи, присвячені синтезу та вивченню фармакологічної активності похідних хіноліну та акридину. У

світовій медичній практиці вже давно і успішно використовуються лікарські засоби, структурною основою яких є хінолінова або акридинова система. Проте в деяких випадках їх використан-

ню перешкоджає доволі високий рівень токсичності та погана розчинність у біологічних рідинах організму. Як показують раніше проведені дослідження, дані недоліки можна значно зменшити шляхом створення сполук катіонно-аніонного характеру.



Синтез солей здійснювали шляхом зливання гарячих ацетонних або спиртових розчинів відповідних кислот з заміщеними 8-оксихіноліну або 5-нітро-9-аміноакридину. Одержані сполуки – це дрібнокристалічні речовини, забарвлені в жовті, зелені, червоні кольори, розчинні у воді (1:30,1:100,), діоксані, ДМФА, ДМСО. Будову солей підтверджено сучасними фізико-хімічними методами.

За результатами проведених досліджень переконливо підтверджена на скринінговому рівні наявність широкого спектра антимікробних властивостей.

Аналіз мікробіологічних досліджень свідчить, що заміщені 8-оксихіноліну N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілати проявляють високу бактеріостатичну активність (МПК=1,8-31,2 мкг/мл) та більш вибірково діє на ріст золотистого стафілококу (МПК=3,9 мкг/мл) та кишкової палички (МПК=1,8-7,8 мкг/мл). Всі солі за бактеріостатичним ефектом перевищують активність етакридину лактату. Солі 8-оксихіноліну проявляють також фунгістатичну активність відносно *Candida albicans*, *C. triadis*.

Грунтуючись на вищенаведеному, об'єктами для хімічних та фармакологічних досліджень нами були обрані солі, що містять у своєму складі в якості катіонної частини заміщені 8-оксихіноліну і 9-аміноакридину та N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти в якості аніонної частини:

Солі 9-аміно-5-нітроакридинію N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілати більш вибірково діють на ріст золотистого стафілококу (МПК=31,2-62,5 мкг/мл) та кишкової палички (МПК=7,8-31,2 мкг/мл). Факт наявності досить високої бактеріостатичної дії на кишкову паличку став поштовхом для дослідження впливу сполук на кишкову групу патогених бактерій. Для цього було використано 4 штами роду сальмонел. Результати досліджень показали, що синтезовані солі інгібують ріст сальмонел (*S. dublin*, *S. choleraesuis*, *S. typhimurium*, *S. thyphisuis*) у концентрації 31,2 мкг/мл.

У дослідях *in vitro* встановлено, що бактеріостатичні концентрації солей 9-аміноакридинію підвищують специфічну активність бензилпеніциліну натрієвої солі у 2,57-4,5 рази відносно золотистого стафілококу та в 2,05-2,84 рази відносно синьогнійної палички. Для даної групи речовин також характерна висока фунгістатична активність відносно *Candida albicans*. Доведено також, що введення в якості аніонної частини N-(R-бензоїл)-3,5-дибромантранілової кислоти в склад солі сприяє зменшенню гострої токсичності ( $DL_{50} >3000$  мг/кг).