

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І.А. Мазуром

УДК 615.281.012.1:615.9:547.826.2

## ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

© І.В. Драпак, Б.С. Зіменковський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** на основі даних квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгу проведено віртуальний скринінг та комп'ютерне прогнозування протитуберкульозної активності похідних піридинкарбонних кислот. У результаті було відібрано 8 сполук з найвищою прогнозованою протитуберкульозною активністю.

**Ключові слова:** похідні піридинкарбонних кислот, QSAR, віртуальний скринінг, протитуберкульозна активність.

**Вступ.** Створення нових лікарських препаратів є дуже об'ємним, вартісним та довгим процесом. За даними досліджень *Lehrman Brothers Pharmaceutical Research*, співвідношення між синтезованими сполуками і сполуками, що стають лікарськими засобами, становить 10000:1. Час від початку синтезу до впровадження на ринок займає 10-15 років, при цьому витрати на один лікарський засіб складають близько мільярда доларів. Останнім часом створення нових лікарських препаратів тісно пов'язують з віртуальним скринінгом, що допомагає заощадити не лише час та кошти, а і вибрати з великого обсягу віртуальних бібліотек найбільш перспективні сполуки. Віртуальний скринінг неможливий без QSAR (quantitative structure – activity relationships) досліджень, що характеризують кількісний взаємозв'язок між структурою та активністю досліджуваних сполук [4].

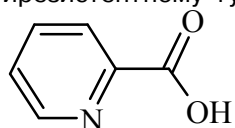
Актуальність пошуку протитуберкульозних засобів обумовлена різким зростанням туберкульозу та появою резистентних мікобактерій до відомих протитуберкульозних засобів [6,16]. Одними з найефективніших лікарських засобів в терапії туберкульозу є похідні  $\gamma$  – піридинкарбонної (ізонікотинової) кислоти [5]. Тому актуальним є пошук нових засобів цієї групи, які б мали високу протитуберкульозну активність при нижчій токсичності та відсутності інших побічних ефектів. Також перспективним є пошук протитуберкульозних агентів похідних  $\alpha$  – піридинкарбонної (піколінової) кислоти, оскільки встановлений зовсім інший механізм їх протитуберкульозної дії, виявлена ефективність при мультирезистентному туберкульозі, туберкульозі,

викликаному *Mycobacterium avium complex*, який не піддається лікуванню відомими протитуберкульозними засобами, та туберкульозі поєднаному з імунодефіцитом [13]. Встановлена також протитуберкульозна активність похідних  $\beta$  – піридинкарбонної (нікотинової) кислоти [9].

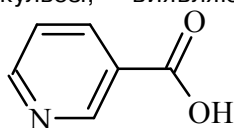
Мета роботи – на основі даних квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгу провести віртуальний скринінг та комп'ютерне прогнозування протитуберкульозної активності гіпотетичних структур похідних піридинкарбонних кислот.

**Методи дослідження.** Молекулярне моделювання досліджуваних сполук проводилось методами молекулярної механіки (MM+) та напівемпіричними квантово-хімічними методами AM1, з використанням програмного пакету HyperChem 7.5 [10]. Молекулярні дескриптори досліджуваних сполук були одержані з використанням програми HyperChem та Dragon [10,14]. Докінгові дослідження здійснювали за допомогою програмного пакету "Quantum 3.3.0.Demo" [12]. Побудова математичних QSAR-моделей проводилась за методикою GA-MLRA з використанням програми BuildQSAR, що дозволяє вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції ( $r$ ), мінімальною величиною стандартного відхилення ( $s$ ) та суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS) методом кросс-валідації. Адекватність моделей оцінювали на основі критерію Фішера (F) [8].

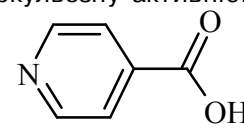
Об'єктами дослідження в даній роботі були похідні  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - піридинкарбонних кислот, які виявляють протитуберкульозну активність.



Піколінова кислота



Нікотинова кислота



Ізонікотинова кислота

Досліджувалися гідразиди піколінової, нікотинової та ізонікотинової кислот, а також гідразони, заміщені гідразиди, аміди, гідроксиаміди, тіоаміди [9]. Як показник протитуберкульозної активності використана величина  $pC_{\text{ММК}}$ , де  $C_{\text{ММК}}$  – значення мінімальної молярної інгібуючої концентрації речовин.

**Результати й обговорення.** Після оптимізації структур проведено розрахунок молекулярних дескрипторів похідних піридинкарбонових кислот. Було визначено електронні, електростатичні, геометричні, стеричні, топологічні, конституційні та енергетичні параметри [3]. Зокрема було розраховано величини зарядів на окремих атомах досліджуваних сполук: ізонікотиногідразидної групи – Оксигену ( $Ch\_O$ ), Нітрогену піридинового циклу ( $Ch\_N$ ), атомів Нітрогену гідразидної групи ( $Ch\_N_1$ ,  $Ch\_N_2$ ), сума атомних вандервальсових об'ємів ( $Sv$ ), сума атомних електронегативностей ( $Se$ ), сума атомних поляризованостей ( $Sp$ ), число зв'язків ( $nBT$ ), ароматичне співвідношення ( $ARR$ ), кількість поворотних зв'язків в молекулі ( $RBN$ ), топологічна відстань між атомами азоту та азоту і кисню ( $T(N..N)$ ,  $T(N..O)$ ), ліпофільність ( $\log P$ ), загальна енергія молекули ( $TE$ ), енергія зв'язків ( $E3$ ), електронна енергія ( $EE$ ), енергія ізольованих атомів ( $EIA$ ), енергія між'ядерних взаємодій ( $EMB$ ), енергія деформації ( $ED$ ), енергія гідратації ( $EG$ ), енергії вищої зайнятої та нижчої вакантної молекулярних орбіталей ( $B3MO$ ,  $HBMO$ ).

На основі розрахованих дескрипторів та параметру активності проведено QSAR-аналіз [1, 2]. При аналізі однопараметричних QSAR-моделей в ряду похідних піридинкарбонових кислот найбільша величина коефіцієнта кореляції спостерігається при використанні таких квантово-хімічних дескрипторів, як заряди на атомі Нітрогену піридинового циклу ( $Ch\_N$ ) і Оксигену карбокси-групи молекул ( $Ch\_O$ ). Залежність протитуберкульозної активності гідразонів ізонікотинової кислоти від величини цих параметрів описується рівняннями:

$$pC_{\text{ММК}} = -21,35Ch\_O - 3,063 \quad (1)$$

( $r=0,586$ ;  $s=0,750$ ;  $F=10,453$ ;  $Q^2=0,209$ ;  
 $SPRESS=0,824$ )

$$pC_{\text{ММК}} = +153,1Ch\_N + 22,02 \quad (2)$$

( $r=0,521$ ;  $s=0,791$ ;  $F=7,439$ ;  $Q^2=0,117$ ;  
 $SPRESS=0,870$ )

При використанні двопараметричних залежностей, які базуються на величинах ефективних зарядів на атомах Нітрогену піридинового циклу ( $Ch\_N$ ) і Оксигену ізонікотинового фрагмента молекули ( $Ch\_O$ ), а також відстанях між цими атомами і атомами Нітрогену гідразидної групи ( $Dist\_O-N_2$ ,  $Dist\_N-N_2$ ), величина коефіцієнта ко-

реляції лежить в межах 0,72–0,86. Залежність активності досліджуваних сполук від величини зарядів та міжатомної відстані описується рівняннями:

$$pC_{\text{ММК}} = -25,41Ch\_O + 188,66Ch\_N + 18,14 \quad (3)$$

( $r=0,862$ ;  $s=0,482$ ;  $F=27,41$ ;  $Q^2=0,639$ ;  
 $SPRESS=0,571$ );

$$pC_{\text{ММК}} = -30,90Ch\_O + 1,85Dist\_O-N_2 - 0,59 \quad (4)$$

( $r=0,788$ ;  $s=0,585$ ;  $F=15,51$ ;  $Q^2=0,474$ ;  
 $SPRESS=0,689$ );

$$pC_{\text{ММК}} = -25,63Ch\_O + 0,77Dist\_N-N_2 - 9,20 \quad (5)$$

( $r=0,726$ ;  $s=0,654$ ;  $F=10,57$ ;  $Q^2=0,346$ ;  
 $SPRESS=0,768$ ),

$$pC_{\text{ММК}} = -25,69Ch\_O - 3,117HBMO - 6,422 \quad (6)$$

( $r=0,744$ ;  $s=0,635$ ;  $F=11,750$ ;  $Q^2=0,364$ ;  
 $SPRESS=0,758$ )

При переході до трипараметричних моделей значення коефіцієнта кореляції збільшується до 0,899, з одночасним зменшенням стандартної похибки моделі. Найкращі QSAR-моделі описуються наступними рівняннями регресії:

$$pC_{\text{ММК}} = -25,59Ch\_O + 183,2Ch\_N - 0,00001TE + 16,46 \quad (7)$$

( $r=0,899$ ;  $s=0,428$ ;  $F=25,178$ ;  $Q^2=0,694$ ;  
 $SPRESS=0,540$ )

$$pC_{\text{ММК}} = -27,06Ch\_O + 179,1Ch\_N - 4,378Dist\_N-N_1 + 39,05 \quad (8)$$

$r=0,889$ ;  $s=0,446$ ;  $F=22,706$ ;  $Q^2=0,711$ ;  
 $SPRESS=0,524$ )

$$pC_{\text{ММК}} = -25,67Ch\_O + 183,9Ch\_N - 0,272B3MO + 20,05 \quad (9)$$

( $r=0,876$ ;  $s=0,471$ ;  $F=19,808$ ;  $Q^2=0,649$ ;  
 $SPRESS=0,578$ )

$$pC_{\text{ММК}} = -8,878Ch\_O + 0,6712Dist\_O-N_2 - 0,4554B3MO + 3,027 \quad (10)$$

( $r=0,815$ ;  $s=0,177$ ;  $F=13,166$ ;  $Q^2=0,330$ ;  
 $SPRESS=0,353$ )

Крім того, на протитуберкульозну активність впливають величини енергії вищої зайнятої та нижчої вакантної молекулярних орбіталей, що свідчить про вплив окисно-відновних властивостей похідних ізонікотинової кислоти на їх біологічну активність.

$$pC_{\text{ММК}} = -3,60\log P - 3,91B3MO - 0,00013TE - 37,91 \quad (11)$$

( $r=0,907$ ;  $s=0,747$ ;  $F=7,766$ ;  $Q^2=0,657$ ;  
 $SPRESS=1,040$ )

$$pC_{\text{ММК}} = -3,14\log P - 6,20HBMO - 19,20Ch\_O - 3,63 \quad (12)$$

( $r=0,865$ ;  $s=0,893$ ;  $F=4,933$ ;  $Q^2=0,389$ ;  
 $SPRESS=1,389$ )

На величину протитуберкульозної активності значною мірою впливають також об'єм молекул, їх поляризованість та енергія гідратації. За-

лежність активності від цих параметрів описується такими рівняннями:

$$pC_{\text{МІК}} = -29,34 \text{ Ch}_O - 1,71 \text{ Dist}_O\text{-N}_2 + 0,001 \text{ V} - 1,34 \quad (13)$$

( $r=0,808$ ;  $s=0,576$ ;  $F=11,24$ ;  $Q^2=0,428$ ;  $\text{SPRESS}=0,738$ )

$$pC_{\text{МІК}} = -24,42 \text{ Ch}_O + 179,62 \text{ Ch}_N + 0,02 \text{ P} + 16,71 \quad (14)$$

( $r=0,876$ ;  $s=0,470$ ;  $F=19,83$ ;  $Q^2=0,618$ ;  $\text{SPRESS}=0,603$ )

$$pC_{\text{МІК}} = -27,15 \text{ Ch}_O + 195,83 \text{ Ch}_N + 0,02 \text{ EH} + 18,29 \quad (15)$$

( $r=0,871$ ;  $s=0,479$ ;  $F=18,92$ ;  $Q^2=0,623$ ;  $\text{SPRESS}=0,600$ )

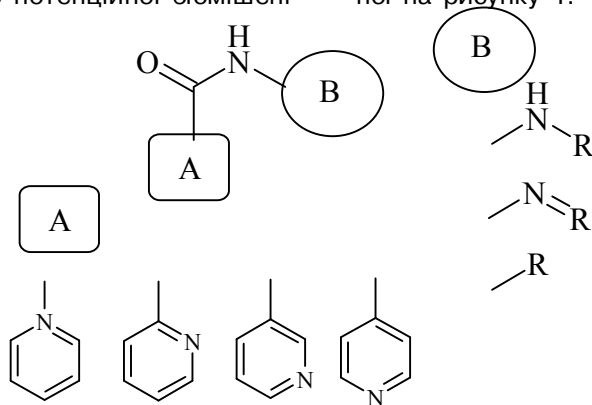
З метою пошуку залежності протитуберкульозної активності похідних ізоніазиду від їх структури проведено докінг до потенційної біомішені –

ензиму мітохондріальної цитохром С пероксидази [7,15], код 2ANZ [11] та QSAR дослідження. Найдостовірніша QSAR-модель отримана при використанні скорингової функції  $IC_{50}$  (мінімальна молярна концентрація речовини, при якій зв'язується половина її кількості), застосовувалась величина  $pIC_{50}$ .

$$pC_{\text{МІК}} = -0,3511 \text{ pIC}_{50} + 7,319 \quad (16)$$

( $r=0,829$ ;  $s=0,176$ ;  $F=48,462$ ;  $Q^2=0,079$ ;  $\text{SPRESS}=0,327$ )

На основі результатів квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгу був проведений віртуальний скринінг гіпотетичних похідних піридинкарбонових кислот. Попередньо для віртуального скринінгу було згенеровано віртуальну базу сполук на основі матриці, зображеної на рисунку 1.



**Рис. 1.** Матриця для віртуального скринінгу похідних піридинкарбонових кислот.

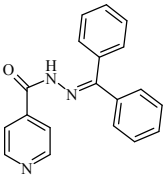
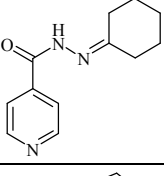
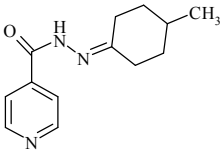
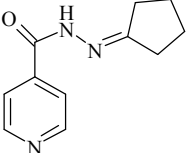
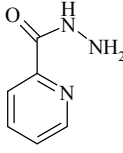
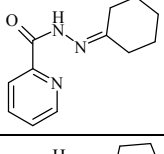
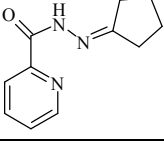
Молекулярне моделювання проводилося за допомогою програми Nureg Chem як замісники R використовувалися алкільні, циклоалкільні, арильні, метиліденові субституенти. Перевагу надавали сполукам з подвійним зв'язком біля гідрозидного угруповання через можливе обмеження конформаційної варіабельності та збільшення ймовірності знаходження речовин у біологічно активній конформації. Наявність циклоалкільних замісників та аміно-групи, які проявляють слабкий позитивний індуктивний ефект, призводить до збільшення часткового заряду на атомі кисню карбоксильної групи, враховуючи спряженість системи гідрозидного угруповання.

Для сполук з віртуальної бази було розраховано молекулярні дескриптори та докінгові функції. На основі рівнянь залежності активності від параметрів електронно-просторової будови та скорингових функцій проведено прогнозування параметра протитуберкульозної активності  $pC_{\text{МІК}}$  віртуальних сполук. Для прогнозування протитуберкульозної активності гіпотетичних сполук були використані QSAR-моделі 7, 8, 9, 10, 11, 16, що характеризуються найкращими прогнозуючими здатностями. У результаті віртуального скринінгу було відібрано 8 гіпотетичних сполук (D-1, D-2, ...D-8) з найвищою прогнозованою протитуберкульозною активністю (табл. 1).

**Таблиця 1.** Структура гіпотетичних похідних піридинкарбонових кислот з найбільшою прогнозованою протитуберкульозною активністю

Код сполуки	Структура	Назва ISIS
D-1		4-аміно-бензиліденгідразид ізонікотинової кислоти

Продовження табл. 1

Код сполуки	Структура	Назва ISIS
D-2		Бензгідриліден-гідразид ізонікотинової кислоти
D-3		Циклогексиліден-гідразид ізонікотинової кислоти
D-4		4-метил-циклогексиліден-гідразид ізонікотинової кислоти
D-5		Циклопентиліден-гідразид ізонікотинової кислоти
D-6		Гідразид піридин-2-карбонової кислоти
D-7		Циклогексиліден-гідразид піридин-2-карбонової кислоти
D-8		Циклопентиліден-гідразид піридин-2-карбонової кислоти

Віртуальні сполуки з найбільшою прогнозованою активністю D-1- D-8 – це похідні  $\gamma$ - та  $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти. Прогнозована протитуберкульозна активність віртуальних похідних  $\beta$ -піридинкарбонової кислоти набагато менша,

тому ці сполуки для подальшого синтезу та фармскринінгу не були відібрані. Розраховані значення дескрипторів та величини  $pIC_{50}$  гіпотетичних структур-лідерів похідних піридинкарбонових кислот наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Докінгові функції та молекулярні дескриптори нових похідних піридинкарбонових кислот

сполука	$pIC_{50}$	$z O$	$z N$	Dist O-N2	Dist N-N1	logP	TE	ВЗМО
D-1	2,394	-0,305	-0,118	2,784	5,173	2,26	-68621	-8,10
D-2	1,996	-0,355	-0,113	3,475	5,362	4,00	-82464	-8,81
D-3	1,924	-0,337	-0,122	2,916	5,096	2,85	-61883	-9,45
D-4	2,213	-0,338	-0,122	2,909	5,104	3,18	-65474	-9,42
D-5	1,996	-0,357	-0,117	3,486	5,295	2,45	-58288	-9,46
D-6	1,243	-0,367	-0,129	2,809	2,904	0,42	-41617	-10,18
D-7	0,277	-0,319	-0,098	2,929	3,365	2,78	-61882	-9,31
D-8	1,488	-0,361	-0,124	2,935	2,902	2,39	-58290	-9,20

Результати розрахунку величин  $rC_{\text{МІК}}$  для віртуальних структур D-1– D-8 з використанням відібраних моделей наведено у таблиці 3.

Найбільш близькі величини  $rC_{\text{МІК}}$  сполук-лідерів спостерігаються при використанні QSAR-моделей 10 та 16. Це пояснюється тим, що в цих

Таблиця 3. Прогнозування протитуберкульозної активності за відібраними моделями

Речовина	Прогнозоване значення $rC_{\text{МІК}}$ /номер використаної моделі					
	7	8	9	10	11	16
D-1	3,340	3,532	3,966	5,876	-5,454	6,479
D-2	5,674	4,953	5,976	6,219	-7,142	6,618
D-3	3,359	4,019	3,684	6,295	-3,175	6,644
D-4	3,421	4,011	3,718	6,268	-4,014	6,542
D-5	4,751	4,584	5,115	6,505	-2,163	6,618
D-6	2,642	13,17	2,968	6,289	5,792	6,883
D-7	7,294	15,407	7,675	6,400	-3,471	7,222
D-8	3,571	13,915	4,001	5,981	-2,964	6,797

моделях як дескриптори використані параметри, які впливають на афінитет ліганду до мішені та здатність молекули брати участь в окисно-відновних процесах, що повністю узгоджується з існуючими на сьогодні теоріями, щодо можливого механізму протитуберкульозної активності похідних ізонікотинової кислоти.

**Висновки.** 1. Методами квантової хімії за допомогою сучасних комп'ютерних програм проведено квантово-хімічне моделювання електронно-просторової будови молекул похідних піридинкарбонових кислот та розраховано молекулярні дескриптори. Проведено QSAR та докінг. Ряд рівнянь залежності протитуберкульозної активності від докінгових функцій та моле-

кулярних дескрипторів був використаний для попереднього прогнозування активності структурно подібних сполук.

2. На основі результатів квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгу був проведений віртуальний скринінг гіпотетичних структур похідних піридинкарбонових кислот.

3. Модифікація структури з метою пошуку більш активних молекул та прогнозування протитуберкульозної активності нових похідних піридинкарбонових кислот дозволило виділити 8 гіпотетичних сполук-лідерів з найвищою прогнозованою протитуберкульозною активністю для цілеспрямованого синтезу та подальшого дослідження їх протитуберкульозної активності *in vitro*.

#### Література

1. Драпак І.В. Вплив електронно-просторової будови похідних піридинкарбонових кислот на їх протитуберкульозну активність // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Вип. XV, т.1. – Запоріжжя, 2006. – Т. 2 – С. 225-226.
2. Драпак І.В., Зіменковський Б.С. QSAR-аналіз похідних піридинкарбонових кислот як протитуберкульозних агентів з використанням методів квантової хімії // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2006. – Т. 4, вип. 3 (15). – С. 69-72.
3. Драпак І.В., Зіменковський Б.С., Огурцов В.В. Квантово-хімічний аналіз будови протитуберкульозних засобів – похідних ізоніазиду // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 5. – С. 45-50.
4. Кубинь Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств // Росс. хим. журн. – 2006. – № 2. – С. 5-7.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. – М.: Новая Волна, 2001. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.
6. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні // Проблеми мед. науки та освіти. – 2002. –

№ 4. – С. 14-16.

7. Brenk R., Vetter S.W., Boyce S.E. et al. Probing molecular docking in a charged model binding site // J. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 357. – P. 1449-1470.
8. De Oliveira D.B., Gaudio A.C. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis // Quantitative Structure-Activity Relationships. – 2000. – Vol. 19. – № 6. – P. 599-601.
9. Gilles Klopman. Computer-aided study of relationship between structure and antituberculosis activity of isoniazid derivatives // Chemical Physics. – 1996. – Vol. 204. – P. 181-193.
10. HyperCube, Inc.: <http://www.hyper.com> Hyperchem software. Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA. <http://www.hyper.com>
11. Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org>
12. "Quantum 3.3.0.Demo" <http://www.eyesopen.com/>
13. Toshiaki Shimizu, Haruaki Tomioka Activity of picolinic acid in combination drug quinacrine against Mycobacterium avium complex // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2006. – Vol. 50, № 9. – P. 3186-3188.

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 пиридинкарбонновых кислот. В результате было отобрано 8 гипотетических соединений с наивысшей прогнозируемой противотуберкулезной активностью.

**Ключевые слова:** производные пиридинкарбонновых 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-