

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

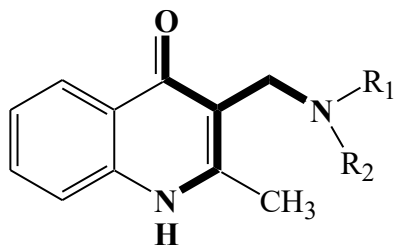
Мета роботи – проведення аналізу результатів скринінгових *in vivo* досліджень та ретроспективного *in silico* прогнозування психо- та нейротропних властивостей 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів за допомогою програми PASS.

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

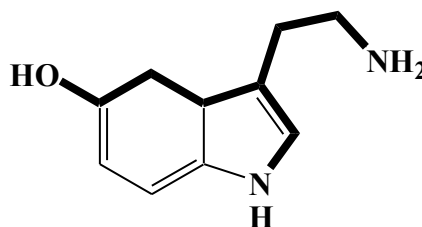
водився на білих мишах-самцях у два етапи за однаковими протоколами у дозах 10 мг/кг та 100 мг/кг із використанням тесту відкритого поля, тесту піднесеного хрестоподібного лабіринту, тесту підвищування за хвіст, ротарод-тесту. Антиамнестичні властивості вивчали за допомогою тесту умовного рефлексу пасивного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

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

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



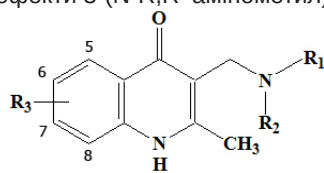
3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-они



серотонін

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

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



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

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

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Список літератури

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

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

13. Podolsky I. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-

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

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

References

1. Davis A, Ward SE (eds). *The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice*. London: RCS Publishing; 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/9781782621836>.

2. Wermuth CG, Aldous D, Raboisson P, Rognan D (eds). *The Practice of Medicinal Chemistry, 4th Edition*. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2015. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417205-0.00037-7>.

3. Chekman IS, Nebesna TYu, Symonov PV. [In silico: the new field in development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsiia*. 2012;16(2): 4-14. Ukrainian.

4. Filz OA, Poroikov VV. Design of chemical compounds with desired properties using fragment libraries. *Russian Chemical Reviews*. 2012;81(2): 158-74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1070/RC2012v081n02ABEH004222>.

5. Mathew B, Suresh J, Anbazhagan S. Synthesis and PASS- assisted in silico approach of some novel 2-substituted benzimidazole bearing a pyrimidine-2,4,6 (trione) system as mucomembranous protector. *J. Pharm. Bioallied Sci*. 2013;5: 39-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0975-7406.106563>.

6. Lagunin A, Stepanchikova A, Filimonov D, Poroikov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*. 2000;16(8): 747-8.

7. Shtryhol' SYu, Zubkov VO, Hrytsenko IS, Podolskyi IM, Shatilov OV. [Screening research of 3-aminomethyl-2-methylquinolin-4-ones as potential psychotropic agents]. *Klinichna farmatsiia*. 2010;14(1): 35-8. Ukrainian.

8. Podolskyi IM, Shtryhol' SYu, Zubkov VO. The psycho-

and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones in vivo. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26(1): 107-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.005>.

9. Zubkov VA, Gritsenko IS, Taran SG, Podolsky IN, Kamenetska OL. [3-Dimethylaminomethyl-2-methyl-1h-quinolin-4-one as an effective reagent in the 3-aminomethyl-substituted quinolones synthesis]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi khimii*. 2005;3(2): 23-7. Russian.

10. Shtrygol' SYu, Zubkov VA, Podolsky IN, Gritsenko IS. [2-Methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-on as potential antidepressant with nootropic properties]. *Eksperymental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012;75(4): 7-9. Russian.

11. Podolsky IM, Shtrygol' SYu, Ostashko VF, Bezditko NV. [The research of antihypoxic activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one – perspective antidepressant with nootropic properties]. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*. 2013;2(25): 46-9. Ukrainian.

12. Podolsky IM, Shtrygol' SYu. Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylamino-methylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015;7(4): 518-24.

13. Podolsky I, Shtrygol' S. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one. *The Pharma Innovation Journal*. 2017;6(8): 156-60.

14. Shtrygol' SYu, Zubkov VO, Podolsky IM, Hrytsenko IS. [The influence of 3-aminomethyl-2-methylquinolin-4-one derivatives on monoamines levels in the brain of mice]. *Visnyk farmatsii*. 2011;1(65): 62-5. Ukrainian.

Отримано 10.01.2018