

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

КАФЕДРА ХІМІЇ ЛІКІВ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА

з фармацевтичної хімії на тему:

**«ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ QSAR-АНАЛІЗУ ДЛЯ S-ПОХІДНИХ
ХІНАЗОЛІНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

Виконав:

студент V курсу № групи 8801
фармацевтичного факультету

Фам Фонг Хоанг

Науковий керівник:

Кандидат фармацевтичних наук
Доцент

Афанасенко Ольга Вікторівна

Київ – 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	1
ВСТУП.....	2
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА QSAR-АНАЛІЗУ, ХІНАЗОЛІНІВ І ВЕБ-ПЛАТФОРМИ SWISSADME (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	5
1.1 Концепція драг дизайну на основі QSAR-аналізу — загальна характеристика, його практичне застосування, опис дескрипторів, алгоритм створення QSAR-моделі	5
1.2 Загальна характеристика хіназолінових сполук, їх практичне застосування й антиоксидантний потенціал.....	11
1.3 Веб-платформа SwissADME — загальна характеристика, його важливість, практичне застосування деяких дескрипторів.....	17
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	22
2.1 Досліджувані сполуки.....	22
2.2 Методологія визначення АРА	23
2.3 Обчислення молекулярних дескрипторів	24
2.4 Статистична обробка результатів дослідження.....	25
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	26
3.1 Визначення АРА.....	26
3.2 Встановлення кількісного взаємозв'язку між АРА та ліпофільністю	27
3.3 Встановлення кількісного взаємозв'язку між АРА та розчинністю у воді	32
3.4 Встановлення кількісного взаємозв'язку між АРА та молекулярною рефракцією	35
ВИСНОВКИ	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

0D	нульвимірний простір
1D	одновимірний простір
2D	двовимірний простір
3D	тривимірний простір
4D	чотиривимірний простір
5D	п'ятивимірний простір
6D	шестивимірний простір
QSAR	quantitative structure-activity relationship
SAR	structure-activity relationship
АОА	антиоксидантна активність
АРА	антирадикальна активність
АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
АФК	активні форми кисню
БАР	біологічно активна речовина
ДФПГ	2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил
ПОЛ	перекисне окиснення ліпідів
ФАС	фізіологічно активна сполука

ВСТУП

Актуальність дослідження. Як свідчать дані останніх десятиріч, загальний механізм різноманітних патологічних процесів пов'язаний з окислювальним стресом, включаючи нейродегенеративні захворювання [3, 20]. Високе споживання кисню та ліпідна будова мозку робить його надзвичайно чутливим до перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [3, 20]. Патогенез нейродегенеративних захворювань залишається значною мірою невідомим на сьогодні, однак, дисбаланс антиоксидантного захисту та гіперпродукція активних форм кисню (АФК), як правило, присутні у таких пацієнтів [3, 20]. Цей факт став основою для подальшого вивчення та розробки ефективних антиоксидантів.

Дослідження показали, що хіназоліни мають широкий спектр фармакологічної активності, включаючи протипухлинну, альфа1-адреноблокаторну, противірусну, протизапальну, седативну та діуретичну [6, 10, 16, 19, 21, 25, 28, 29]. Як свідчить дані Державного реєстру лікарських засобів України, деякі сучасні препарати хіназоліну успішно пройшли перевірку та дозволені Міністерством охорони здоров'я України: афатиніб, гефітиніб, ерлотиніб, лапатиніб, альфузозин, доксазозин і ледермовір [35]. Крім вищезгаданих фармакологічних активностей, було виявлено, що деякі хіназоліни мають антиоксидантну активність (АОА), що робить їх потенційно корисними для лікування захворювань, пов'язаних з окисним стресом [3, 20, 22, 23]. Розробка нового хіназолінового антиоксиданту може дати кілька переваг у порівнянні з існуючими антиоксидантами, включаючи покращену активність, селективність і безпеку.

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) — сучасний інструмент у відкритті та конструюванні ліків, який заснований на тому принципі, що біологічна активність сполуки визначається її фізико-хімічними властивостями та будовою [13, 18, 27, 30, 31, 33]. Використання QSAR-аналізу може надати цінну інформацію дослідникам про фармакокінетичні та

фармакодинамічні властивості нових сполук на ранній стадії розробки [17]. Ця рання оцінка допомагає визначити потенційні препарати-кандидати із оптимальними фізико-хімічними властивостями та зменшити необхідність проведення високовартісних та тривалих експериментальних досліджень [17]. Загалом QSAR є цінним інструментом у відкритті та розробці ліків, оскільки він може допомогти дослідникам розробити та розставити пріоритети для синтезу нових сполук із покращеними фармакологічними властивостями [26]. Використовуючи моделі QSAR, дослідники можуть заощадити час і ресурси, зосередившись на найбільш перспективних сполуках, уникаючи синтезу та тестування сполук, які, імовірно, будуть неактивними або токсичними [15, 26].

Метою роботи було дослідити антирадикальну активність (АРА) сульфурвмісних хіназолінів та встановити взаємозв'язок структура-активність за допомогою QSAR моделювання.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

1. Оцінити *in vitro* АРА сульфурвмісних хіназолінів сполук за допомогою тесту ДФПГ (2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил).
2. Встановити залежність структура-активність синтезованих похідних хіназоліну за допомогою SwissADME й статистики.
3. Виявити найбільш перспективні дескриптори для подальшої оптимізації та потенційного використання в охороні здоров'я.

Об'єкт дослідження: ряд сульфурвмісних похідних хіназоліну.

Предмет дослідження: особливості впливу хімічної структури на АРА хіназолінових сполук.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань було використано комплексний підхід, включаючи експериментальні, обчислювальні та статистичні методи.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати квантово-хімічних розрахунків та АРА досліджуваних сполук показали, що сульфурвмісні хіназоліни можуть бути платформою для подальших

досліджень як перспективних антиоксидантів.

Наукова новизна. Вперше була визначена *in vitro* АРА сульфурвмісних хіназолінів сполук за допомогою ДФПГ-тесту. Вперше для сполук цього ряду за допомогою програми SwissADME були визначені параметри гідрофільності та ліпофільності та встановлена кореляція із АРА.

Тези доповідей

Фам Ф. Х., Афанасенко О. В. (2022). Використання методу QSAR-аналізу для S-похідних хіназоліну як перспективних лікарських засобів. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво*: зб. матеріалів X наук.-практ. конф. з міжнар. участю Школи молодих науковців АТ «ФАРМАК», С. 77–80.

Фам Ф. Х., Афанасенко О. В. (2022). QSAR-аналіз для обґрунтування використання сульфурвмісних похідних хіназоліну як потенційних лікарських засобів. Матеріали I наук.-практ. інтер.-конф. з міжнар. участю на тему «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки», яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження видатного фармаколога, професора Киричок Людмили Трохимівни, С. 192–196.

Фам Ф. Х., Афанасенко О. В. (2022). QSAR-дослідження сульфурвмісних хіназолінів як перспективних антиоксидантів. Матеріали IV Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, С. 235–238. <https://drive.google.com/file/d/1Mmbd18CyfjmFiXwRh7Lb9rvNY9pU84WW/view?usp=sharing>

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА QSAR-АНАЛІЗУ, ХІНАЗОЛІНІВ І ВЕБ-ПЛАТФОРМИ SWISSADME (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Концепція драг дизайну на основі QSAR-аналізу — загальна характеристика, його практичне застосування, опис дескрипторів, алгоритм створення QSAR-моделі

QSAR, або кількісне співвідношення структура-активність — це широко використовуваний підхід до обчислювального моделювання при відкритті та розробці ліків, метою якого є встановлення зв'язку між біологічною активністю хімічних сполук і їхніми структурними характеристиками [9, 13, 15, 26, 30, 31]. Цей метод використовує математичні алгоритми та статистичні аналізи для побудови прогностичних моделей, які можуть оцінити ефективність, селективність і токсичність нових сполук до їх синтезу та випробування в лабораторії [9, 13, 15, 26, 30, 31].

Історія QSARу починається з концепції structure-activity relationship (SAR), який є ключовим підходом в області відкриття ліків, воно засноване на ідеї німецького вченого Пауля Ерліха [9, 13, 15, 26, 30, 31]. Ідея автора полягає в синтезі та тестуванні ряду структурно споріднених молекул для знаходження математичної залежності між двома параметрами: хімічною структурою та біологічною активністю [9, 13, 15, 26, 30, 31]. Головна мета SAR — це виявити структурні особливості, які відповідальні за біологічну активність сполуки, а також застосування отриманих даних для розробки та оптимізації нових і ефективніших сполук [9, 13, 15, 26, 30, 31]. Інноваційна концепція змінило застаріле уявлення драг дизайну, багато дослідників долучились до її розвитку, і тільки в 1962 році американський хімік Корвін Ханш і японський професор Фудзіта Тосіко провели успішний дослід, який включав кількісні вимірювання SAR [9, 13, 15, 26, 30, 31]. Виявивши лінійну залежність внесених додаткових фрагментів у сполуках, вони запровадили використання

обчислених значень особливостей хімічної структури для співвідношення їх з біологічною активністю [15]. Вчені також виявили, що декілька параметрів можуть одночасно впливати на біологічну активність [15]. У науковій спільноті отримані результати дослідження вважається початком нового фундаментального принципу драг дизайну, який отримав назву quantitative structure-activity relationship (QSAR) [9, 13, 15, 26, 30, 31]. Сумуючи усе вищесказане, QSAR — це окремий випадок SAR, коли взаємозв'язок стає кількісним і піддається математичному рівнянню.

Практичне застосування QSARy. QSAR — це метод, який є важливим інструментом у відкритті та розробці ліків [15, 30, 31]. Сучасна охорона здоров'я постійно потребує нові лікарські засоби для створення більш безпечних ліків, для боротьби з резистентністю до лікарських засобів, для удосконалення терапії існуючих захворювань і для лікування нових хвороб [15, 30, 31]. QSAR-концепція активно розвивалась у різних напрямках фармацевтичних наук, і сьогодні його застосовують для вирішення і прискорення багатьох задач відкриття та конструювання ліків [9, 15].

Проведення клінічних випробувань усієї бази даних органічних сполук фактично неможливе з економічної і гуманної точки зору, однак, застосування комп'ютерних технологій вирішує цю проблему [9, 16, 27, 33]. Комп'ютерний скринінг QSAR-методом допомагає визначити біологічно активні речовини (БАР), які з найбільшою ймовірністю будуть ефективними при лікуванні конкретних захворювань, тобто це зменшує потребу у синтезі кожного фізичного аналога і забезпечує швидкий та економічний спосіб визначення пріоритетності молекул для подальших досліджень [7, 9, 13, 15, 26, 27, 30, 31, 33]. QSAR-моделі можна використовувати для прогнозування біологічної активності нових сполук на основі їхньої хімічної структури до того, як вони будуть синтезовані та протестовані *in vitro* або *in vivo* [7, 9, 13, 15, 26, 27, 30, 31, 33].

Ще одна перевага QSARy полягає в тому, що його можна використовувати для прогнозування основних параметрів фармакокінетики:

бюдоступність, всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення [9, 15, 26, 27, 30, 31, 33]. Ця інформація доцільна для проведення клінічних випробувань, оптимізованих під фармакокінетику лікарського засобу [9, 15, 26, 27, 30, 31, 33]. Окрім того, QSAR може оцінити токсичність речовини, це дає змогу виявити найбільш небезпечні побічні ефекти і оптимізувати дозування на ранніх етапах процесу розробки ліків [9, 15, 26, 27, 30, 31, 33].

QSAR також є важливим інструментом розуміння механізмів дії ліків. Визначаючи структурні особливості, які відповідальні за біологічну активність сполуки, QSAR може дати уявлення про молекулярні механізми, що лежать в основі їх дії [9, 13, 15, 26]. Ця інформація може бути використана для розробки та оптимізації нових ліків із покращеними фармакологічними властивостями [9, 13, 15, 26]. Автоматизація розрахунків, легкість і дешевизна генерування доволі точних результатів — головні переваги QSAR-методу [9, 13, 15, 26].

Класифікація дескрипторів. Дескриптори — це параметри, які описують фізико-хімічні та структурні властивості молекули [9, 13, 15, 26]. Дескриптори використовуються для числового представлення молекулярної структури сполуки та її зв'язку з її біологічною активністю [9, 13, 15, 26].

Сьогодні створено тисячі дескрипторів, і більшість із них можна класифікувати за функціональністю: конституційні, топологічні, електростатичні, геометричні та квантово-хімічні [9, 15]. Конституційні дескриптори відображають кількісні параметри безпосередньо молекули, наприклад, кількість гетероатомів, ароматичних кілець і ненасичених зв'язків [15]. Вони зазвичай застосовуються в QSAR-методі, коли кінцеве значення залежить від розмірів молекули [15]. Топологічні дескриптори — це числові значення, які отримуються шляхом аналізу молекулярної структури хімічної сполуки за допомогою теорії графів [1, 2, 9, 15]. Отримана модель абстрагує об'ємно молекулу, де вершини відповідають атомам сполуки, а ребра — хімічним зв'язкам між ними [1, 2, 9, 15]. Топологічні дескриптори прагнуть достовірно описати розмір, форму або розгалуження ланцюжків сполуки [1, 2,

9, 15]. Електростатичні дескриптори описують особливості розподілу заряду молекули [15, 30, 31]. Класичними методами являються топологічна полярна площа поверхні й коефіцієнт розподілу н-октанол-вода, які відображають ступінь здатності сполуки проникати у різні мембрани [15, 30, 31]. Геометричні дескриптори оцінюють можливу просторову конформацію між лігандом та рецептором, тобто визначають ймовірність утворення активного комплексу між ними [15]. Квантово-хімічні дескриптори дають інформацію про електронну структуру сполуки, вони описують механізм електронної взаємодії молекули й рецептора, наприклад, шляхом знаходження електронної густини, де буде найбільш вірогідно утворений комплекс молекула-рецептор [15, 30, 31].

Дескриптори також класифікують на основі від місця обробки даних, а, точніше сказати, від виміру [9, 26]. 0D (нульвимірний простір) — це значення, які отримані з аналізу брутто-формули, наприклад, молекулярна маса, кількість і типи атомів [9, 26]. Вони є найпростішим типом дескрипторів і зазвичай використовуються як відправна точка для більш складних дескрипторів [9, 26]. 1D (одновимірний простір) представляє молекулу у вигляді списку окремих фрагментів, які наявні у сполуці, наприклад, функціональних груп, ароматичних і гетероциклічних кілець, кратність хімічних зв'язків [9, 26]. 2D (двовимірний простір) візуалізує двовимірно молекулу і містить її топологічну інформацію, вона описує як фрагменти молекули з'єднані між собою [9, 26]. 3D (тривимірний простір) бере інформацію з об'ємного представлення молекули для обчислення певних значень, включаючи молекулярний об'єм та стеричні фактори [9, 26].

Сьогодні також створені дескриптори більшої просторовості, які враховують і сумують більше критичних параметрів [26]. 4D (чотиривимірний простір) — це 3D, яка також враховує дані молекулярної динаміки для знаходження оптимального взаємовідношення просторової форми молекули [26]. 5D (п'ятивимірний простір) — це 4D, яка також включає в розрахунок численні дані про конформацію: водневий показник, дисоціацію,

стереоізомерію молекули та рецептора [26]. 6D (шестивимірний простір) — це 5D модель, яка додатково враховує різні механізми сольватації, наприклад, сили Ван дер Ваальса [26].

Історично розробка QSAR дескрипторів розпочинався з простого 0D, який враховував один або декілька параметрів, та розвинувся на цей час до всеохоплюючого 6D [26]. Кожен дескриптор створювався як потреба подолати обмеження попередніх просторів, вчені покращували старі та створювали абсолютно нові, які більш точні, швидкі, універсальні ніж минулі [26]. Розробка більш досконалих і складних дескрипторів дозволила дослідникам краще зрозуміти взаємозв'язок між структурою та активністю хімічних сполук і передбачити їхню біологічну активність з більшою точністю [26].

Конструювання QSAR-моделі. Алгоритм створення нової QSAR-моделі завжди однаковий і включає декілька етапів: збір даних, знаходження доцільних дескрипторів, побудова моделі та її перевірка [13, 15, 26].

Якість QSAR-моделі значною мірою залежить від даних, тому перший крок — це вибір споріднених сполук, у яких відомі молекулярні структури й експериментальні дані біологічної активності [13, 15, 26]. Доцільно вибирати молекули, щоб вони охоплювали широкий діапазон значень однієї активності. Базу даних необхідно попередньо позбавити від суперечливих і непотрібних даних, щоб збільшити точність й зменшити тривалість розрахунку [13, 15, 26]. Оброблену базу даних розділяють на тренувальний та тестовий набори, які пізніше, на останньому етапі, будуть необхідними для оцінки точності і доцільності використання дескриптора [13, 15, 26].

QSAR налічує широкий діапазон дескрипторів, і вибір відповідних дескрипторів є критичним для створення надійної та точної моделі QSAR [15, 26]. Найважче у створенні моделі — це заздалегідь передбачити дескриптори, які будуть корисними, достовірними і значущими, оскільки не завжди механізм дії молекули відомий або вибірка даних занадто мала [15, 26]. Вибір дескрипторів залежить головним чином від типу біологічної активності та хімічної структури сполук [15, 26]. Вибір повинен ґрунтуватися на апріорних

(заздалегідь відомих) знаннях про фізико-хімічні властивості та структурні особливості молекул, які, як очікується, впливатимуть на біологічну активність [15, 26]. Використання занадто великої кількості дескрипторів може призвести до перенасичення моделі, тоді як використання занадто малої кількості дескрипторів може призвести до моделі з поганою прогнозуючою здатністю [15, 26].

QSAR-модель — це фактично рівняння між біологічною активністю та дескриптором або дескрипторами, тому наступний крок — це знаходження математичної функції методом спроб і помилок [13, 15, 26, 30, 31]. Загальна формула QSAR рівняння має наступний вигляд:

$$Y = f\{X_1, X_2, X_3 \dots, X_n\}, \quad (1.1)$$

де Y — біологічна активність молекули;

f — зв'язок між дескрипторами та біологічною активністю;

X_1, X_2, X_3, X_n — дескриптори, що описують фізико-хімічні та структурні властивості молекули [13, 15, 26, 30, 31].

Функція f у рівнянні QSAR може мати різні форми залежно від характеру зв'язку між дескрипторами та біологічною активністю: лінійною, нелінійною або багатовимірною [13, 15, 26, 30, 31]. Лінійна регресія є одним з найбільш часто використовуваних методів QSAR, вона полягає в підгонці прямої лінії до точок даних, які представляють зв'язок між дескрипторами та біологічною активністю [13, 15, 26, 30, 31]. Нелінійна регресія включає підгонку кривої до точок даних і використовується, коли зв'язок між дескрипторами та біологічною активністю є нелінійним [13, 15, 26, 30, 31]. Багатовимірна регресія передбачає використання кількох дескрипторів (змінних) для моделювання зв'язку між хімічною структурою та біологічною активністю [13, 15, 26, 30, 31].

Для знаходження математичного виразу, який буде найміцніше зв'язувати дескриптори з біологічними активностями сполуки,

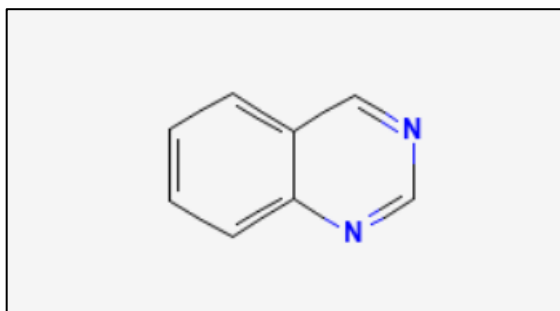
використовується коефіцієнт кореляції [13, 15, 26, 30, 31]. Цей показник оцінює наскільки новий параметр достовірно виконує свою функцію, і чим вище значення кореляції, тим доцільніше його приєднати та використовувати в створенні кінцевої моделі [13, 15, 26, 30, 31]. Для більш точної статистики можна використовувати різні моделі регресії та класифікації, включаючи лінійну регресію, дерева рішень і штучні нейронні мережі [13, 15, 26, 30, 31].

На останньому етапі відбувається перевірка моделі шляхом прогнозування невідомих сполук, це робиться для того, щоб уникнути випадкової закономірної кореляції [13, 15, 26]. Спочатку проводять біологічний експеримент на тренувальному та тестовому наборі, а потім порівнюється результати досліду з відповідними значеннями розрахованими QSAR-моделлю [13, 15, 26]. Тренувальний набір використовується для побудови QSAR моделі, а тестовий ряд сполук зі свого боку застосовується для оцінки її прогнозуючої здатності та точності [13, 15, 26]. Якщо прогнозуючі дані знаходяться в допустимих межах, то метод вважається валідованим і може бути використаним для прогнозування більшої вибірки сполук [13, 15, 26]. Валідація гарантує, що модель є точною та надійною, і що її доцільно використовувати для прогнозування активності нових сполук [9, 13, 15, 26, 30, 31]. Це також дозволяє виявити будь-які обмеження чи недоліки моделі, які можуть бути усунені у майбутніх моделях [13, 15, 26].

1.2 Загальна характеристика хіназолінових сполук, їх практичне застосування й антиоксидантний потенціал

За останні декілька десятиліть років величезна кількість наукової роботи була присвячена дослідженням сполук, похідних хіназоліну як перспективних лікарських речовин [7, 16, 28, 29]. Хіназолін — це азотовмісна гетероциклічна сполука, яка має хімічну формулу $C_8H_6N_2$ і складається з двох шестичленних ароматичних кілець: бензольного та піримідинового. (мал. 1.1) [6, 16]. Фізико-хімічні властивості, різноманітність та ступінь біологічних активностей

похідних хіназоліну в основному залежать від їх хімічної структури: наявності і природи замісників, положення радикалів в піримідиновому чи бензольному кільці, наявності кон'югованої системи в піримідиновому ядрі [16]. Однією з ключових переваг використання хіназолінового каркасу є його структурна гнучкість, яка дозволяє модифікувати як піримідинове, так і бензольне кільця для оптимізації різних властивостей препарату, включаючи потентність, селективність, фармакокінетику та токсичність [16].



Малюнок 1.1 — Хімічна формула хіназоліну

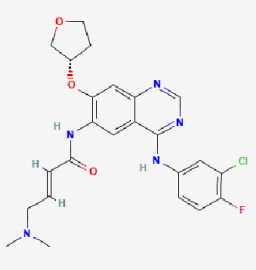
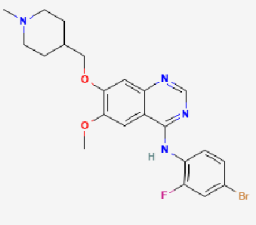
Відкриття хіназолінової структури стало початком створення різних стратегій синтезу речовин аналогічної будови [7, 25, 28]. У 1869 році хімік Пітер Грісс створив перший метод синтезу хіназолінових похідних, реакцію проводив на ціаногені з антраніловою кислотою, отримавши 2-ціано-3,4-дигідро-4-оксохіназолін [16]. А пізніше у 1903 році дослідник Габріель уперше синтезував сам хіназолін, це дало змогу безпосередньо модифікувати його різними замісниками [16]. Додавання радикалів до хіназоліну відбувається завжди у піримідиновому кільці, оскільки неоднорідність атомів нітрогену, які створені гетероциклами, а також наявність значної асиметрії електронної густини 3,4-подвійного зв'язку обумовлюють хімізм реакцій у цьому місці. [16]

Окрім синтетичного отримання сполук, хіназолінова структура зазвичай зустрічається у природі у вигляді алкалоїдів, вони присутні у різних родин рослин і мікроорганізмів, включаючи *Bacillus cereus*, *Peganum nigellastrum*, *Dichroa febrifuga* та *Bouchardatia neurococca* [16, 21, 28]. Як свідчать дані літератури, фізіологічна роль хіназолінових алкалоїдів у рослині мало вивчена та недостатньо розкрита на сьогодні, незважаючи на це, досліді щодо їхніх

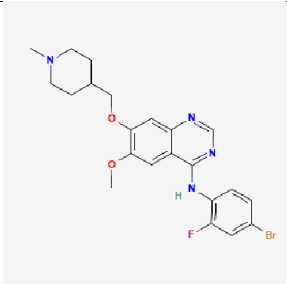
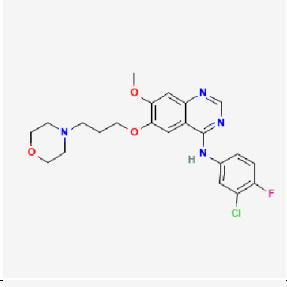
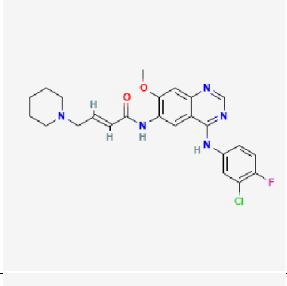
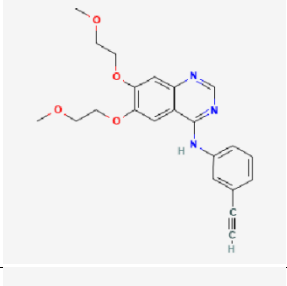
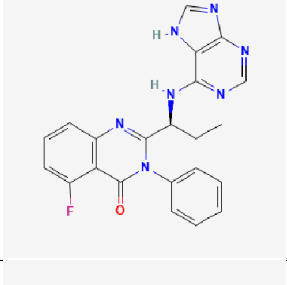
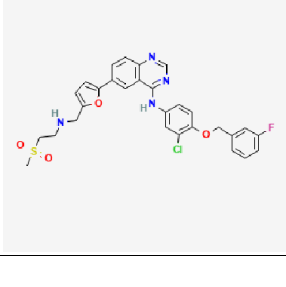
біологічних активностей активно проводились і були високо оцінені різними вченими [5, 19]. Алкалоїд похідного хіназоліну вперше було виділено з рослини *Dichroa febrifuga*, отримана сполука з рослинного екстракту отримала назву фебрифугін [16, 28, 34]. Рослина *Dichroa febrifuga* з давніх часів входила до головного списку лікарських трав китайської традиційної медицини, завдяки своїй відомій протималарійній активності, а точніше кажучи речовині фебрифугіну [16, 28, 34].

Сьогодні, деякі препарати на хіназоліновій основі схвалені фармаконадзорами у різних розвинених країнах та успішно застосовуються для лікування різних патологій (табл. 1.1) [6, 10, 16, 19, 21, 25, 28, 29]. Ці приклади демонструють широкий спектр фармакологічної активності хіназолінів і підкреслюють їх потенціал для відкриття нових терапевтичних засобів.

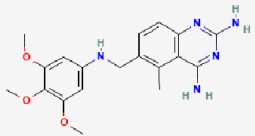
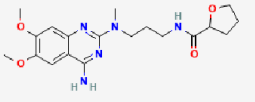
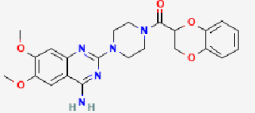
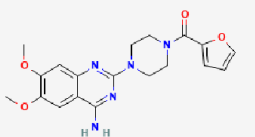
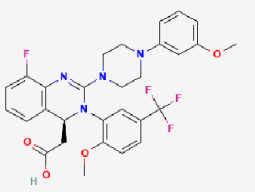
Таблиця 1.1 — Терапевтичне застосування хіназолінів

№	Назва	Застосування	Хімічна структура
Протипухлинні			
1	Афатиніб	Для лікування недрібноклітинного раку легень, який стійкий до гефітинібу та ерлотинібу	
2	Вандетаніб	Для лікування пухлин щитовидної залози	

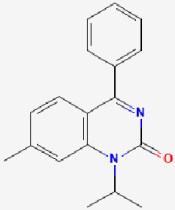
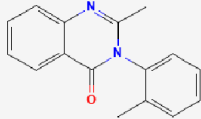
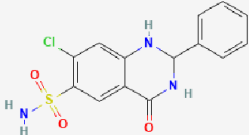
Продовження таблиці 1.1

№	Назва	Застосування	Хімічна структура
Протипухлинні			
2	Вандетаніб	Для лікування пухлин щитовидної залози	
3	Гефітиніб	Для лікування недрібноклітинного раку легень	
4	Дакомітініб	Для лікування недрібноклітинного раку легень	
5	Ерлотиніб	Для недрібноклітинного раку легень, раку підшлункової залози та деяких інших видів раку	
6	Іделалізіб	Для лікування хронічного лімфолейкозу	
7	Лапатиніб	Для лікування пізніх стадій або метастатичного раку молочної залози	

Продовження таблиці 1.1

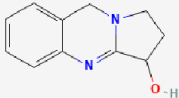
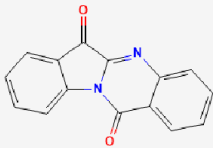
№	Назва	Застосування	Хімічна структура
Протипухлинні			
9	Триметрексат	Протипухлинний засіб і як протипаразитарний засіб проти пневмоцистозу	
Альфа1-адреноблокатори			
10	Альфузозин	Для лікування гіперплазії передміхурової залози	
11	Доксазозин	При підвищеному тиску, для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози та посттравматичного стресового розладу	
12	Празозин	При підвищеному тиску, для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози та посттравматичного стресового розладу	
Противірусні			
13	Летермовір	Для профілактики при трансплантації стовбурових клітин	

Продовження таблиці 1.1

№	Назва	Застосування	Хімічна структура
Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)			
14	Проквазон	При гострій та хронічній болі	
Седативні			
15	Метаквалон	При легких неврозах, підвищеній дратівливості	
Діуретики			
16	Фенквізон	Для лікування набряків і гіпертонії	

Окремої уваги заслуговують хіназолінові алкалоїди, що володіють АОА, сьогодні відомо їх обмежена кількість, і тому необхідно додаткові дослідження, щоб повністю зрозуміти їх потенційне терапевтичне застосування (табл. 1.2) [29]. Триптантрин проявляє дуже слабку АОА, у 1000 разів, порівнюючи з тролоксом, водорозчинним аналогом вітаміном Е, який використовується як антиоксидантний еталон [29]. З іншого боку, вазицин, або пеганін демонструє потужну АОА у різних дослідженнях *in vitro* [29].

Таблиця 1.2 — Хіназолінові антиоксиданти

№	Назва	Хімічна структура
Антиоксиданти		
1	Вазицин (пеганін)	
2	Триптантрин	

Антиоксидантний потенціал сполук викликає великий інтерес у різних галузях, включаючи медицину та косметологію [3, 20, 22, 23]. У медицині антиоксиданти використовуються як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) або ад'юванти для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних із окислювальним стресом [3, 20, 22, 23]. У косметології антиоксиданти отримали широке застосування для захисту шкіри від пошкоджень, спричинених УФ-випромінюванням, і для зменшення ознак старіння [22, 23]. Кожного року кількість нових синтезованих хіназолінів інтенсивно зростає, доповнюючи значні дані про різноманітність фармакологічної дії, і можливо АОА буде наступною використовуватись для лікування та попередження різних патологій [16].

1.3 Веб-платформа SwissADME — загальна характеристика, його важливість, практичне застосування деяких дескрипторів

SwissADME — веб-платформа, яка розроблена Швейцарським інститутом біоінформатики, що надає безкоштовний доступ до швидких і надійних *in silico* моделей оцінки хімічної структури, включаючи фізико-

хімічні властивості, фармакокінетику, фармакодинаміку, лікарську подібність та інші параметри, які необхідні в медичній хімії [12]. SwissADME набув значної популярності серед різних науковців як надійний і ефективний інструмент для розробки та відкриття ліків [12]. Усі обчислення безпосередньо відбуваються на серверній частині програми, тому обробка однієї молекули здійснюється протягом декількох секунд [12].

SwissADME має кілька обмежень, які слід враховувати під час аналізу його прогнозів [12, 13, 15, 26]. По-перше, кожна модель створена на основі експериментальних даних, тому точність прогнозів може варіюватись від схожості вибірки [12, 13, 15, 26]. По-друге, SwissADME не враховує тривимірну структуру молекул, яка може суттєво вплинути на їх фізико-хімічні та біологічні властивості [12, 13, 15, 26]. По-третє, веб-платформа не враховує мішень молекули, яка також може мати значний вплив на її параметри [12, 13, 15, 26]. Недоліки є також і перевагами веб-платформи, оскільки це дає змогу зменшити час і ресурси на первинну обробку та дослідження бази даних, коли першорядне завдання надається визначенню фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів молекул [12, 13, 15, 26]. Це означає, що, якщо лікарський засіб не може досягти мішені і утворити ліганд, то дослідження їх молекулярної взаємодії втрачає свій сенс [12, 13, 15, 26].

SwissADME має кілька практичних застосувань у відкритті та розробці ліків, включаючи оптимізацію сполуки-лідера, оцінку токсичності, визначення пероральної активності та віртуальний скринінг [12, 13, 15, 26]. Оптимізація сполуки-лідера. SwissADME можна використовувати для оптимізації сполук-лідерів за допомогою прогнозування їхніх фізико-хімічних і фармакокінетичних властивостей [9, 12, 13, 15, 26, 27, 30, 31, 33]. Це дає змогу визначити потенційні недоліки та направити розробку на більш ефективні і безпечні препарати-кандидати [9, 12, 13, 15, 26, 27, 30, 31, 33]. Оцінка токсичності. Програма дає уявлення про потенційну токсичність, які пов'язані з молекулою та її метаболітами, це допомагає зменшити потенційні ризики та невдачі під час клінічних досліджень, а також надає розуміння

механізмів токсичності [9, 12, 13, 15, 26, 27, 30, 31, 33]. Пероральна активність. SwissADME допомагає ідентифікувати молекули, які з високою ймовірністю матимуть пероральну активність відповідно правила Ліпінські [12, 27, 33]. Віртуальний скринінг. SwissADME може визначити молекули з потрібними фізико-хімічними та фармакокінетичними параметрами, тобто це зменшує вибірку потенційних кандидатів до найбільш перспективних [9, 12, 13, 15, 26, 27, 30, 31, 33].

Ступінь біологічної активності залежить від багатьох факторів, однак, на ранньому етапі розробки нової лікарської речовини, головним чином, уся увага приділена її хімічній будові [9, 15, 30, 31]. Як прийнято вважати, основними фізико-хімічними параметрами молекули, які впливають на ступінь біологічної активності — це ліпофільність, розчинність у воді та стеричні ефекти [9, 15, 30, 31]. Тому, наступна інформація буде присвячена в основному використанню цих констант.

Принцип дії ліпофільності як дескриптора базується на тому факті, що багато біологічних процесів, включаючи всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення ліків, залежать від здатності молекули проходити через ліпідні бар'єри, такі як клітинні мембрани [15, 30, 31]. Більшість ліків для досягнення мішені проходять через декілька біологічних мембран, які містять велику кількість ліпідів, тому для гарного всмоктування речовина повинна бути жиророзчинною [12, 15, 30, 31]. Константу ліпофільності зазвичай розраховують за допомогою моделі коефіцієнта розподілу, оскільки вона чудово відображає розчинність речовини в органічному й водному середовищі, тобто імітує з великою точністю гідрофільність і гідрофобність біологічних мембран людини [12, 15, 30, 31]. Сьогодні, коефіцієнт розподілу між *n*-октанолом та водою — це найбільш відомий і використовуваний метод обчислення ліпофільності. Ця система зарекомендувала себе як точний інструмент, який видає значення близькі до експериментальних [12, 15, 30, 31]. Програма SwissADME поєднала у собі 6 методів коефіцієнту розподілу *n*-октанол-вода: iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT і консенсусне

[11, 12]. iLOGP — це метод заснований на фізиці, який спирається на вільній енергії сольватації в н-октанолі та воді, розрахованих двома моделями: узагальненій моделі Бора та площі поверхні, яка доступна для розчинника [11, 12]. Модель XLOGP3 заснована на атомарному методі і розроблена групою вчених Шанхайського інституту органіки, які спеціалізується на обчислювальній хімії та біології [8, 12]. WLOGP — це атомарний метод, який розроблений вченими: Вілдманом та Кріппеном [12, 32]. MLOGP ґрунтується на топологічному методі та реалізований хіміком Морігучі [12, 24]. SILICOS-IT — це гібрид фрагментарного і топологічного методу, який розроблений компанією SILICOS-IT [12]. Консенсусний метод розраховує середнє арифметичне п'яти вищезгаданих моделей, це дає змогу узагальнити їх різні позитивні та негативні сторони [11, 12, 30].

Розчинність у воді є ще одним важливим дескриптором, який використовується в дослідженнях QSAR [15, 30, 31]. Кров — це головний транспортер лікарських речовин і складається в основному із води [30, 31]. Висока розчинність у воді позитивно впливає на легкість розподілу лікарського засобу, починаючи на фазі всмоктування і закінчуючи на елімінації [15, 30, 31]. З іншого боку, погана розчинність ліків у воді може бути доцільним для місцевої дії шлункового кишкового тракту, оскільки більша частина речовини не зможе абсорбуватися у кров, або для створення депо-препаратів з пролонгованою дією [15, 30, 31]. Малорозчинні лікарські засоби мають суттєвий недолік, оскільки вони можуть осідати протягом своєї дії, і, таким чином, закупорити кровоносні судини або пошкодити органи [15, 30, 31]. Лікарська форма може вирішити цю проблему, але зазвичай — це проблема рецептури, яка виходить за рамки QSAR-аналізу [15, 30, 31]. Для оцінки розчинності у воді веб-інструмент SwissADME використовує 3 методи: ESOL, Ali та SILICOS-IT [12]. ESOL — це топологічний метод, який розроблений вченим Ділейні [12, 14]. Ali ґрунтується на топологічному методі та реалізований хіміком Алі [4, 12]. SILICOS-IT заснований на фрагментарному методі, який розроблений компанією SILICOS-IT [12].

Розчинність у воді та ліпофільність є майже спорідненими дескрипторами, оскільки вони описують здатність сполуки взаємодіяти з протилежними середовищами [15, 30, 31]. Ці два дескриптори часто використовуються разом у QSAR-дослідженнях, щоб забезпечити більш повне розуміння поведінки сполуки в середині організму [15, 30, 31]. Баланс між цими двома параметрами має важливе значення, оскільки сполуки, які є занадто жиророзчинними всмоктуються та зрештою залишаються усередині мембран, а з іншого боку занадто гідрофільні залишаються в кровотоці [11, 15, 30, 31]. Тому, в обох цих випадках, оптимальність величин залежить насамперед від місця дії сполуки [11, 15, 30, 31].

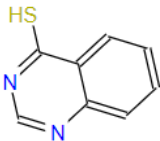
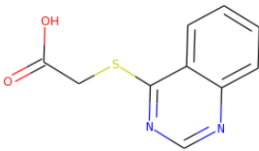
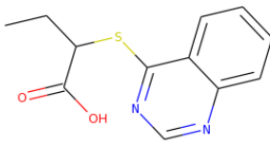
Конфігурація молекули є також одним із найважливіших параметрів, які впливають на біологічні активності та фізико-хімічні властивості, включаючи абсорбцію, розподіл й елімінацію [9, 13, 15, 26, 27 30, 31, 33]. Стеричний ефект відображає здатність молекули зблизитись досить близько до мішені, щоб міцно зв'язатись з ним і утворити ліганд, іншими словами, це вплив конформації молекули на реакційну здатність [30, 31]. Різні конформації однієї сполуки здатні утворювати зв'язки з різними рецепторами, проявляючи декілька фармакологічних активностей або побічних ефектів [30, 31]. Наприклад, ацетилсаліцилова кислота — це неселективний інгібітор ЦОГ-1 та ЦОГ-2, тобто речовина проявляє з одного боку протизапальну активність, а з іншого — ульцерогенну дію [30, 31]. Сьогодні розроблено декілька моделей обчислення стеричного ефекту, однак, веб-інструмент SwissADME використовує лише модель молекулярної рефракції, оскільки це мабуть найбільш використовуваний серед усіх [12, 30, 31]. У ході різних досліджень було підмічено, що, як правило, чим вище показник молекулярної рефракції, тим сильніше проявляється біологічна активність [30, 31].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

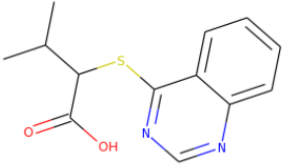
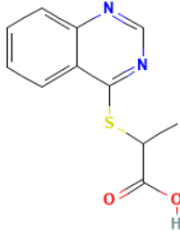
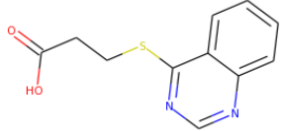
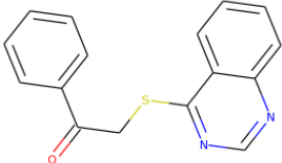
2.1 Досліджувані сполуки

У роботі досліджувалися 7 сульфурвмісних похідних хіназоліну із лабораторними шифрами: 4-SH-Quin, НКС та NC (табл. 2.1). S-заміщені хіназоліни були синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету. Представлені матеріали отримані в рамках виконання комплексної теми “Дослідження антирадикальних та антиоксидантних властивостей похідних хіназоліну з метою пошуку фізіологічно активних сполук цитопротекторної дії на моделі хімічного ураження печінки” (№ держреєстрації 0104U003227) Інституту фармакології та токсикології АМН України, Запорізького державного медичного університету та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. SMILES формули сполук були отримані за допомогою молекулярного редактора ChemAxon Marvin JS версії 21.2.0 і використані як вхідні дані для моделей QSAR.

Таблиця 2.1 — Хімічні формули досліджуваних сполук

Лабораторний шифр	Хімічна структура	SMILES код
4-SH-Quin		<chem>Sc1ncnc2ccccc12</chem>
НКС-135		<chem>O=C(O)CSc1ncnc2ccccc12</chem>
НКС-153		<chem>CCC(Sc1ncnc2ccccc12)C(=O)O</chem>

Продовження таблиці 2.1

NKC-187		<chem>CC(C)C(Sc1nnc2ccccc12)C(=O)O</chem>
NKC-150		<chem>CC(Sc1nnc2ccccc12)C(=O)O</chem>
NKC-112		<chem>O=C(O)CCSc1nnc2ccccc12</chem>
NC-109		<chem>O=C(CSc1nnc2ccccc12)c1ccccc1</chem>

2.2 Методологія визначення АРА

АРА визначали *in vitro* методом відновлення стабільного вільного радикалуДФПГ, отриманні результати виражені у відсотках інгібуванняДФПГ. Стабільний радикалДФПГ являє собою інтенсивно забарвлену речовину, що має максимум поглинання у видимій області спектру ($\lambda_{\text{max}} = 520$ нм). Взаємодія досліджуваних фізіологічно активних сполук (ФАС), що мають у структурі молекули рухливі атоми водню, зДФПГ, призводить до зміни (зниження) оптичної густиниДФПГ при 520 нм; кількісна оцінка швидкості процесу є мірою АРА речовин, що вивчаються. РеакціюДФПГ зФАС, що вивчалися, проводили у спиртових розчинах. Застосовували еквімолярні концентраціїДФПГ таФАС — звичайно в концентраціях $(0.25-1.0) \times (10^{-4}-10^{-3})$ моль/л. Реакцію починали змішуванням 1 мл розчинуДФПГ та 1 мл розчину

досліджуваної речовини, і записували кінетичні криві поглинання при контрольованій температурі інкубації (20°C–30°C) за допомогою реєструючого спектрофотометра (Jenway 6305), а також визначали оптичну густину через визначені проміжки часу (2 хв, 10 хв, 30 хв, 60 хв, 24 год, 48 год, 72 год) за допомогою спектрофотометру типу Jenway 6305, використовуючи кварцеві кювети з довжиною оптичного шляху 1 см при температурі 20°C.

Для кількісної оцінки АРА ФАС, що досліджувались, розраховували такі параметри:

- константа другого порядку — k_2 (M⁻¹·хв⁻¹) швидкості зменшення концентрації радикальної форми ДФПГ, що обчислювали за такою формулою:

$$k_2 = \frac{C_t}{C_{ot}}(C_0 - C_t), \quad (2.1)$$

де C_0 – початкова концентрація ДФПГ,

C_t – концентрація ДФПГ в момент часу t ;

- T_{50} — час, який необхідний для зниження вихідної концентрації стабільних радикалів ДФПГ на 50%;
- E_{C50} — концентрація антиоксиданта, необхідна для зниження первинної концентрації ДФПГ на 50%.

2.3 Обчислення молекулярних дескрипторів

Для оцінки фізико-хімічних параметрів було використано веб-платформу SwissADME та його дескриптори: ліпофільність, розчинність у воді та молекулярна рефракція. Ліпофільність встановлювали за допомогою методів коефіцієнта розподілу між *n*-октанолом і водою (Log $P_{o/w}$): LOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT і Consensus. Розчинність у воді визначали методами (Log S): ESOL, Ali та SILICOS-IT. Стеричний ефект розраховували методом молекулярної рефракції. Результати ліпофільності та

розчинності у воді представлені у логарифмічних величинах, а значення молекулярної рефракції не мають жодних систем одиниць.

2.4 Статистична обробка результатів дослідження

Лінійний регресійний аналіз використовувався для візуального встановлення кількісного співвідношення між АРА та кожною фізико-хімічною властивістю. Коефіцієнт кореляції Пірсона використовувався для оцінки лінійної залежності між АРА та кожною фізико-хімічною властивістю. Коефіцієнти кореляції були інтерпретовані наступним чином: значення 1 означає ідеальну позитивну кореляцію, -1 означає ідеальну негативну кореляцію, а 0 означає відсутність кореляції. Коефіцієнт детермінації використовувався для оцінки точності QSAR-моделі. Моделі, які отримали значення коефіцієнту детермінації більше 0.6 вважалися точними і прийнятними для використання в подальших дослідженнях. Вірогідність залежності між експериментальними та теоретичними параметрами оцінювали t-критерієм Стьюдента (двобічним, парним). Усі статистичні процедури в цьому дослідженні проводилися за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel v2211 з надбудовою "Пакет аналізу". Для всіх видів аналізу досягнутий рівень значимості $p < 0.05$.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Визначення АРА

Результати ДФПГ-тесту показали, що всі досліджувані сполуки проявляють АРА, і їх показники знаходяться в діапазоні 15.7-90.1 % (табл. 3.1). Сполука NC-109 показала найвищу АРА зі значенням 90.1, що близько до максимального (100). Висока АРА сполуки NC-109 свідчить про його великий потенціал для терапевтичного застосування в запобіганні та лікуванні захворювань, пов'язаних з окисним стресом. Сполуки НКС-135 і 4-SH-Quin показали слабку АРА зі значеннями 15.7 і 15.9 відповідно, тобто результати вказують, що ці речовини не є перспективними антиоксидантами. Речовини НКС-153, НКС-187, НКС-150, НКС-112 також продемонстрували низькі значення і не можуть бути перспективними антиоксидантами. Незважаючи на те, що слабкі антиоксиданти демонструють набагато менший відсоток інгібування вільних радикалів, вони все ще можуть мати певну корисну дію в медицині. Деякі слабкі антиоксиданти можуть діяти як прооксиданти в певних ситуаціях, що може бути корисним при терапії раку. Додавання прооксидантів може ще більше посилити окислювальний стрес і викликати загибель ракових клітин. Також слабкі антиоксиданти можуть синергувати з іншими антиоксидантами, забезпечуючи більший антиоксидантний ефект.

Таблиця 3.1 —Результати ДФПГ-тесту

Лабораторний шифр	АРА, %
4-SH-Quin	15.9
НКС-135	15.7
НКС-153	21.2
НКС-187	22.2
НКС-150	26.8
НКС-112	33.3
NC-109	90.1

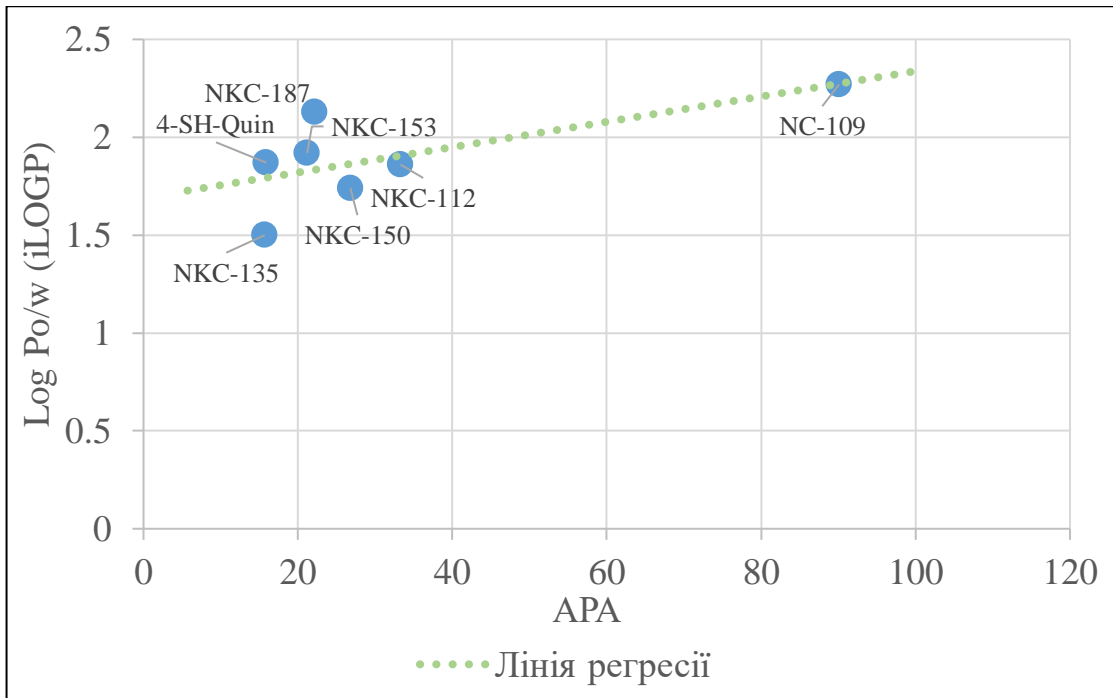
3.2 Встановлення кількісного взаємозв'язку між АРА та ліпофільністю

У ході дослідження, ліпофільність визначали методами: iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT і Consensus (табл. 3.2). Використання різних моделей прогнозування ліпофільності, дало змогу отримати повний аналіз ліпофільності сполук, оскільки кожен метод враховує різні аспекти їх фізико-хімічних властивостей.

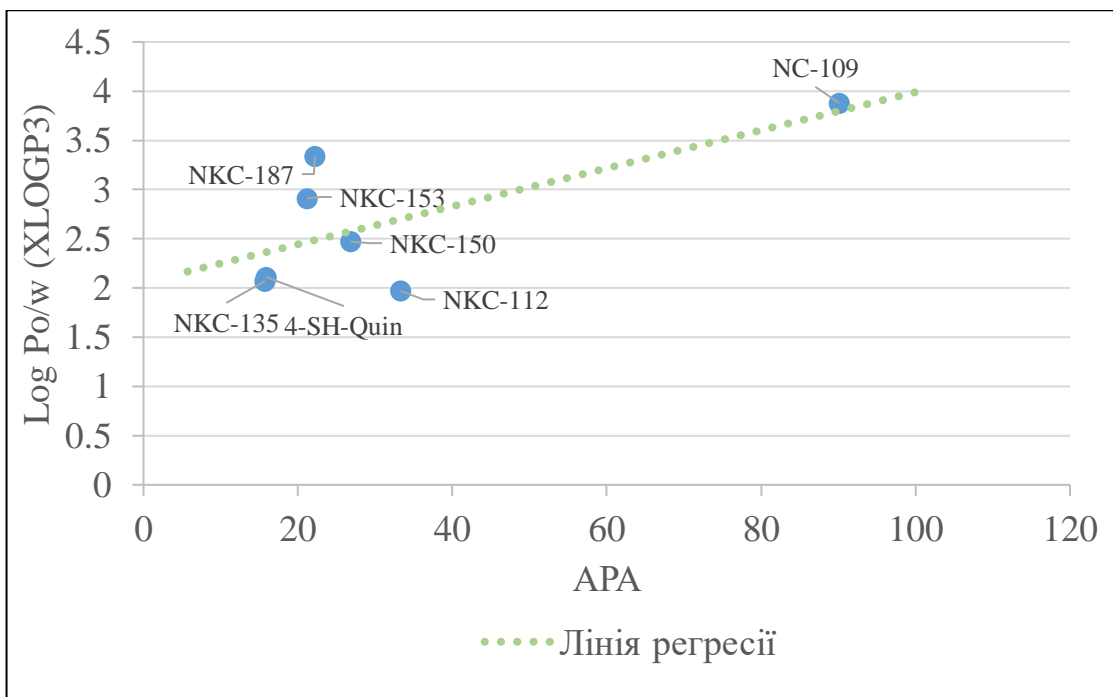
Таблиця 3.2 — Результати QSAR-моделей ліпофільності

Лабораторний шифр	АРА, %	Log P _{o/w} (iLOGP)	Log P _{o/w} (XLOGP3)	Log P _{o/w} (WLOGP)	Log P _{o/w} (MLOGP)	Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	Consensus Log P _{o/w}
4-SH-Quin	15.9	1.87	2.11	1.92	1.54	2.26	1.94
NKC-135	15.7	1.5	2.07	1.81	1.16	1.71	1.65
NKC-153	21.2	1.92	2.91	2.59	1.74	2.24	2.28
NKC-187	22.2	2.13	3.34	2.83	2.01	2.44	2.55
NKC-150	26.8	1.74	2.47	2.19	1.46	1.88	1.95
NKC-112	33.3	1.86	1.97	2.2	1.46	2.05	1.91
NC-109	90.1	2.27	3.88	3.6	2.59	3.79	3.23

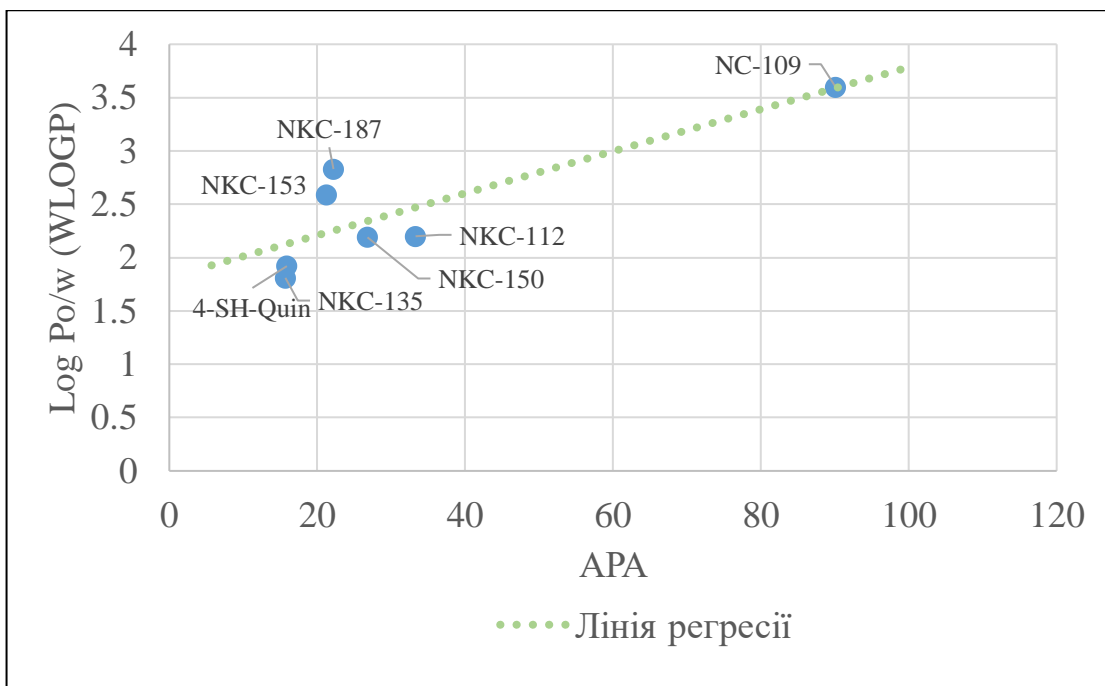
Для встановлення кількісного зв'язку між АРА та ліпофільністю, дані ДФПГ-тесту та розраховані значення ліпофільності для кожної сполуки аналізували за допомогою моделі лінійної регресії (мал. 3.1–3.6). Результати аналізу показали значну кореляцію між АРА сполук та їх ліпофільністю.



Малюнок 3.1 — Результати регресійного аналізу методу ILOGP



Малюнок 3.2 — Результати регресійного аналізу методу XLOGP3



Малюнок 3.3 — Результати регресійного аналізу методу WLOGP

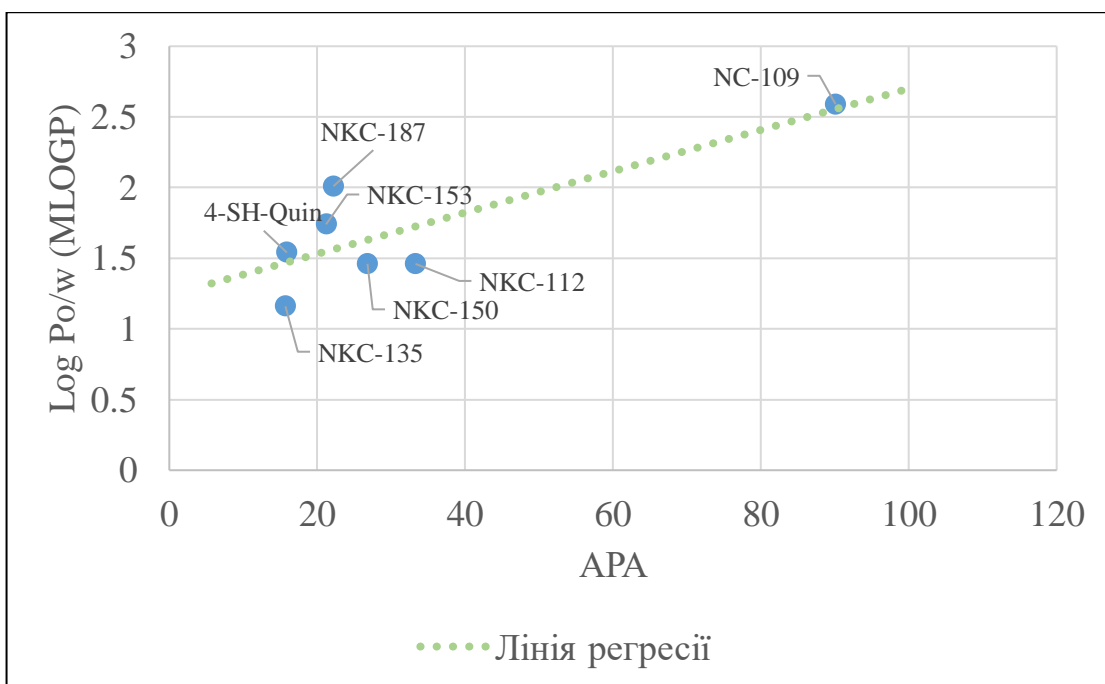
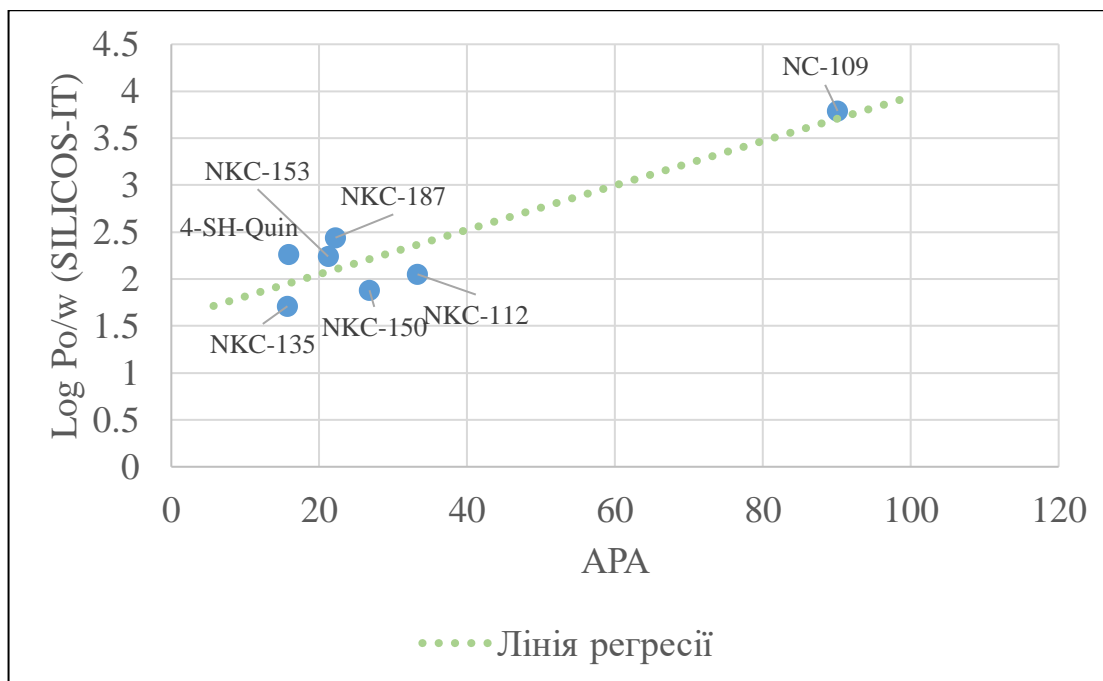
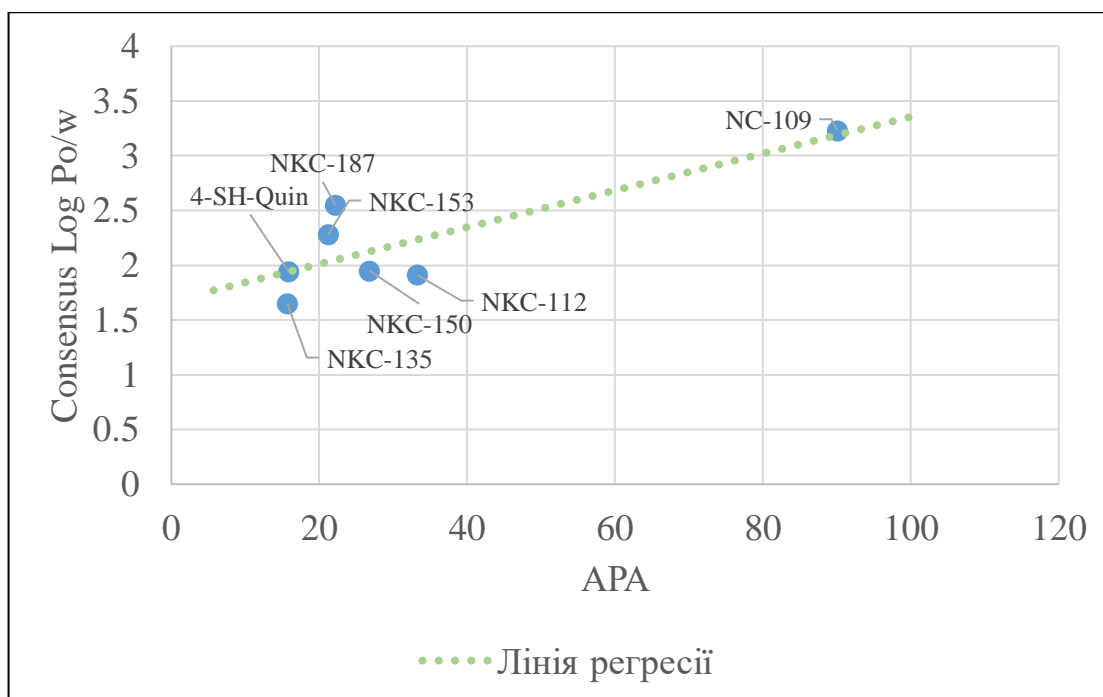


Рисунок 3.4 — Результати регресійного аналізу методу MLOGP



Малюнок 3.5 — Результати регресійного аналізу методу SILICOS-IT



Малюнок 3.6 — Результати регресійного аналізу методу Consensus

Також було проведено статистичний аналіз між ліпофільністю та АРА (табл. 3.2). Коефіцієнт кореляції (R) між АРА та ліпофільністю становив від 0.68 до 0.91, що вказує на сильну позитивну кореляцію між цими змінними. Статистичний аналіз також показав, що взаємозв'язок між АРА та ліпофільністю був значущим із значенням $p < 0.05$. Це свідчить про те, що

взаємозв'язок між цими змінними маловірогідно є випадковою закономірністю.

Таблиця 3.2 — Результати кореляційного аналізу

	Log P _{o/w} (iLOGP)	Log P _{o/w} (XLOGP3)	Log P _{o/w} (WLOGP)	Log P _{o/w} (MLOGP)	Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	Consensus Log P _{o/w}
Коефіцієнт кореляції (R)	0.68	0.70	0.83	0.82	0.91	0.83
Характеристика сили зв'язку	Помітна	Висока	Висока	Висока	Дуже висока	Висока
Коефіцієнт детермінації (R ²)	0.4588	0.4876	0.6964	0.6696	0.8205	0.6862
Рівень значущості (p)	0,0220	0,0232	0,0224	0,0208	0,0218	0,0220

На основі значень R і коефіцієнту детермінації (R²) можна зробити висновок, що найсильніший взаємозв'язок між АРА та ліпофільністю характеризує метод SILICOS-IT. Тобто це вказує на його найбільшу доцільність для створення нової QSAR-моделі і для аналізу АРА у цьому ряді сполук. Також потрібно наголосити, що, з точки зору драг дизайну, моделі, які отримали значення R²>0.6 вважаються прийнятними для використання. Це моделі WLOGP, Consensus і MLOGP.

Було виявлено, що значення ліпофільності за кожним методом найбільше відрізняється від середніх значень у сполук з лабораторними шифрами: NC-109 і НКС-135. Сполуки з вищими значеннями ліпофільності показали вищу АРА, що вказує на те, що ліпофільність може бути важливим параметром, який слід враховувати при розробці нових сполук з антиоксидантними властивостями. Молекула NC-109 виявляє найбільші значення ліпофільності за всіма методами, що зі свого боку вказує на потенційну високу здатність до всмоктування крізь біологічні мембрани.

Сполука NKC-135 має найнижчі значення за всіма дескрипторами, крім одного (XLOGP3), тому вірогідно молекула має неоптимальну структуру для того, щоб проходити крізь ліпідні бар'єри.

Важливо також виділити, що хоча висока ліпофільність може посилити АРА, вона також може мати негативні наслідки. З одного боку надто жиророзчинні речовини легко поглинаються організмом, а з іншого боку, вони можуть залишитися всередині мембран і потенційно спричинити токсичні ефекти. Таким чином, оптимальне значення ліпофільності є важливим для досягнення як оптимальної біодоступності, так і мінімальної токсичності. Встановлення кількісної залежності між АРА та ліпофільністю може допомогти досягти цього балансу та дозволить розробити сполуки з підвищеним терапевтичним потенціалом.

3.3 Встановлення кількісного взаємозв'язку між АРА та розчинністю у воді

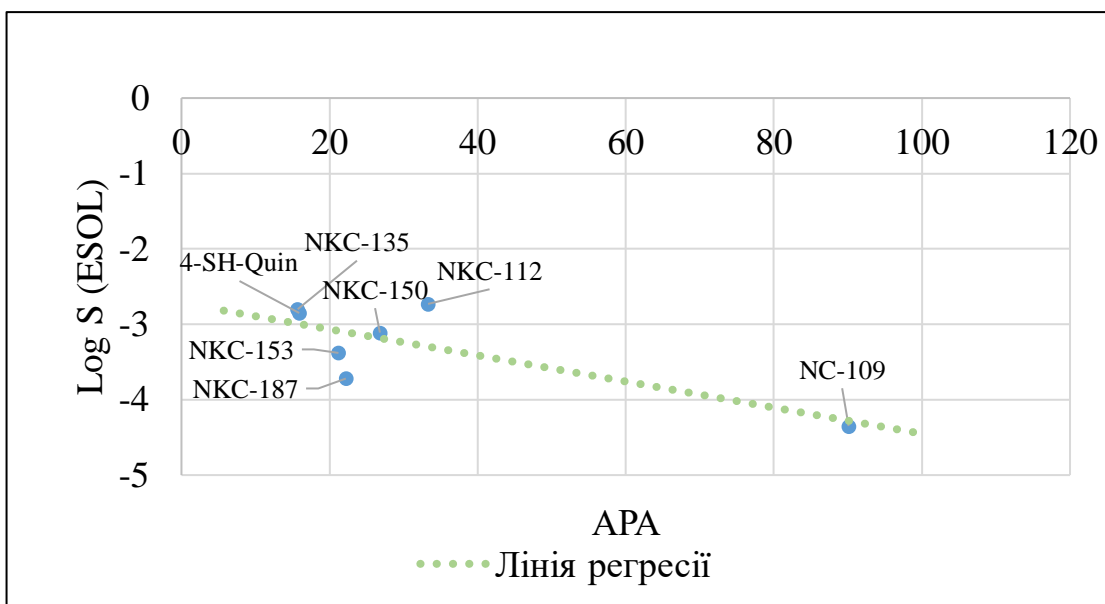
Дослідження розчинності у воді проводилось 3 методами: ESOL, Ali та SILICOS-IT (табл 3.3). Використання різних моделей прогнозування дало змогу отримати повну оцінку ефективності дескриптора розчинності у воді.

Таблиця 3.3 — Результати QSAR-моделей ліпофільності

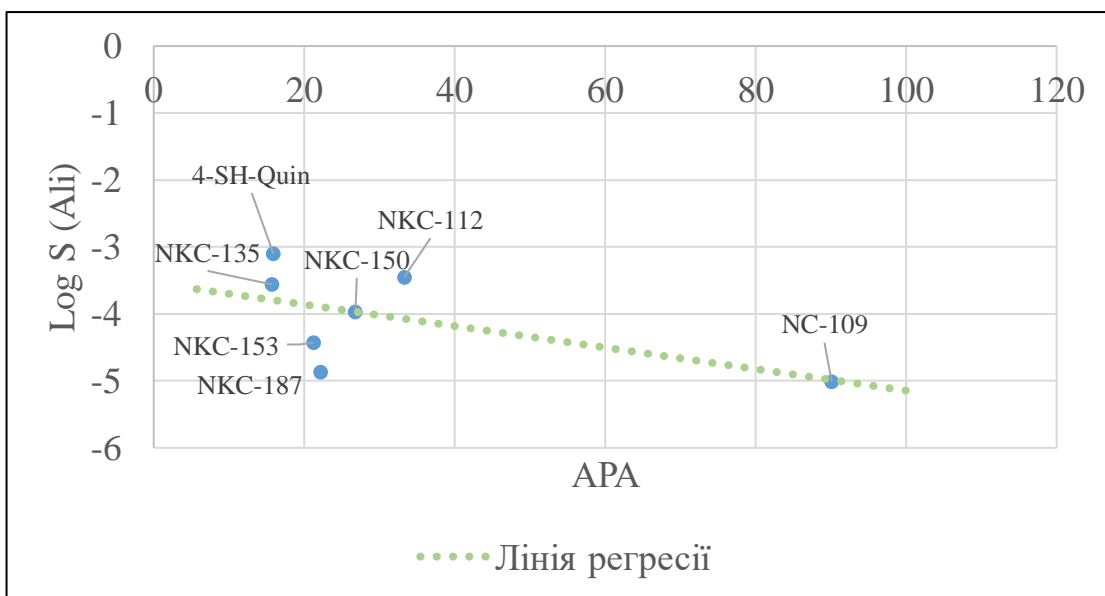
Лабораторний шифр	АРА, %	Log S (ESOL)	Log S (Ali)	Log S (SILICOS-IT)
4-SH-Quin	15.9	-2.85	-3.1	-3.43
NKC-135	15.7	-2.8	-3.56	-3.23
NKC-153	21.2	-3.38	-4.43	-3.66
NKC-187	22.2	-3.72	-4.87	-3.69
NKC-150	26.8	-3.11	-3.97	-3.25
NKC-112	33.3	-2.73	-3.45	-3.63
NC-109	90.1	-4.35	-5.01	-6.31

Лінійна регресійна модель була використана для аналізу даних і встановлення кількісного співвідношення між АРА та розчинністю у воді (мал.

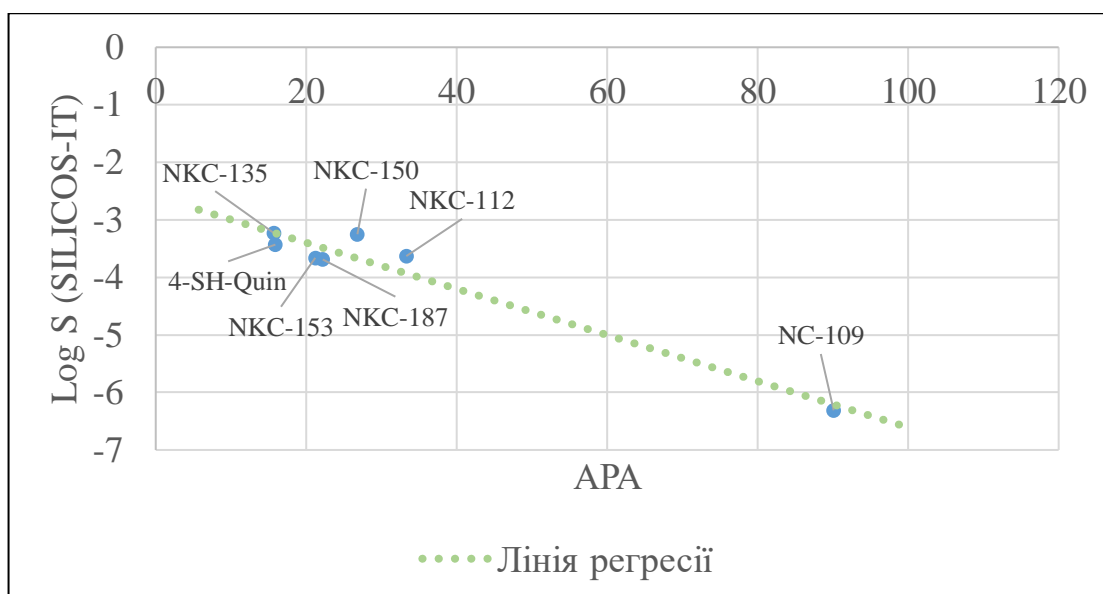
3.7–3.9). Аналіз показав сильну негативну кореляцію між АРА сполук та їх водорозчинністю.



Малюнок 3.7 — Результати регресійного аналізу методу ESOL



Малюнок 3.8 — Результати регресійного аналізу методу Ali



Малюнок 3.9 — Результати регресійного аналізу методу SILICOS-IT

Також було проведено статистичний аналіз між розчинністю у воді та АРА (табл. 3.4). Значення R для методу Ali становив -0.57 , що вказує на слабку негативну кореляцію і те, що спостережуваний зв'язок між цими змінними може бути нелінійним. Нелінійна регресія дасть можливість визначити найкращу математичну модель і забезпечити точність прогнозів біологічної активності нових сполук. Однак, наявність занадто малої бази даних не дасть гарантії на створення якісної нелінійної регресійної моделі, тому доцільніше використати інші методи, щоб у майбутньому перевірити цю модель. Статистичний аналіз також показав, що зв'язок між АРА та розчинністю у воді цього методу був значущим, зі значенням 0.0115 . Це свідчить про те, що взаємозв'язок між цими змінними маловірогідно є випадковою закономірністю.

Таблиця 3.4 — Результати кореляційного аналізу дескрипторів розчинності у воді

	Log S (ESOL)	Log S (Ali)	Log S (SILICOS-IT)
Величина коефіцієнта (R)	-0.77	-0.57	-0.97
Характеристика сили зв'язку	Висока	Помітна	Дуже висока
Коефіцієнт детермінації (R^2)	0.5923	0.3293	0.9429
Рівень значущості (p)	0.0127	0.0115	0.0130

Аналіз показав сильну (-0.77) та дуже сильну (-0.97) негативну кореляцію методів ESOL і SILICOS-IT відповідно. Рівень значущості (p) також показав, що взаємозв'язок між АРА та ліпофільністю малоімовірно є випадковою закономірністю.

Одержані результати свідчать, що найсильніший взаємозв'язок між антирадикальною активністю і дескриптором розчинності у воді має метод SILICOS-IT. Показники R та R² цього методу майже близькі к максимальному значенню 1, тобто це вказує на його перспективність для аналізу і для створення нової QSAR-моделі у ряді сульфурвмісних хіназолінових сполук. Методи розчинності у воді ESOL і Alі отримали низькі значення коефіцієнту детермінації (R²<0.6), і тому вважаються неприйнятними для використання, оскільки мають низьку точність. Коефіцієнт детермінації (R²) метода ESOL становить 0.5923, що майже близько до 0.6, і може бути використаний як виключення з правил на розсуд вченого.

Було виявлено, що найнижче значення розчинності у воді за кожним методом має сполука з лабораторними шифром NC-109. Дослідження показало, що сполуки, які демонструють нижчі значення розчинності мають вищі значення АРА. Це свідчить про те, що розчинність у воді є важливим параметром, який необхідно враховувати під час розробки нових сульфурвмісних хіназолінових сполук з антиоксидантними властивостями. Погана розчинність у воді вказує як на АРА, так і на розподіл речовини в організмі. Сполуки з низькими значеннями розчинності можуть мати обмежену біодоступність і потенційно можуть викликати побічні ефекти через накопичення сполуки в певних органах або тканинах. Тому розробка сполук з високою АРА і з оптимальною розчинністю у воді має вирішальне значення для ефективного розподілу та терапевтичної ефективності сполуки.

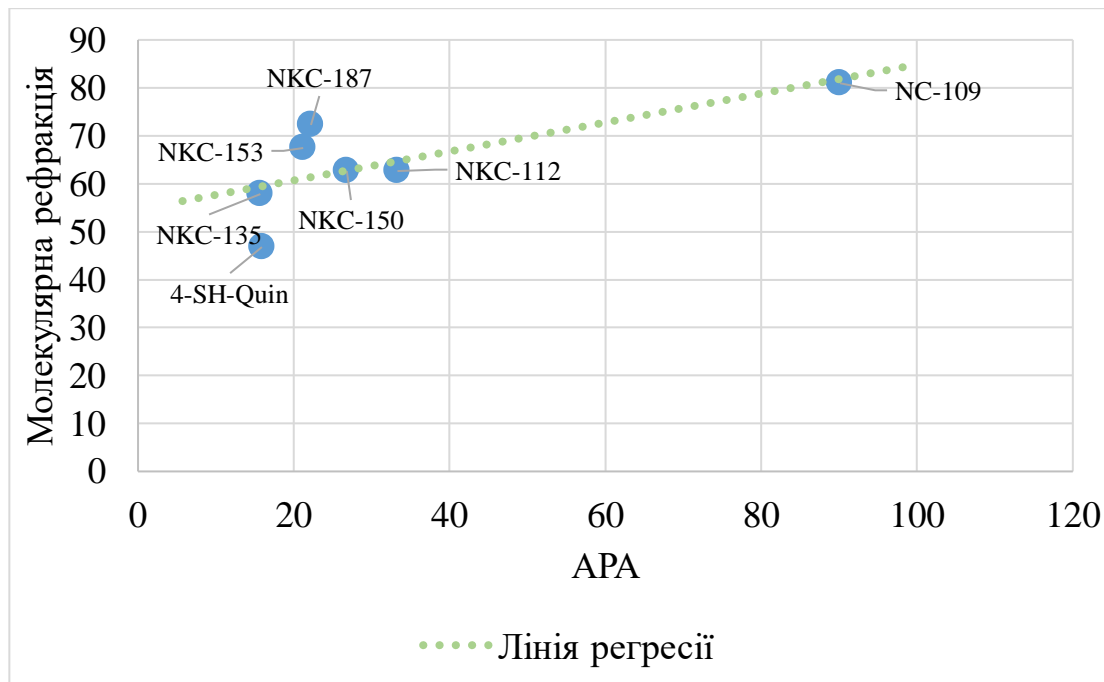
3.4 Встановлення кількісного взаємозв'язку між АРА та молекулярною рефракцією

Для розрахунку молекулярної рефракції у дослідженні використовувався єдиний метод (табл. 3.5). Хоча використання одного методу може не забезпечити повноту складності фізико-хімічних властивостей сполуки, він все ж таки може надати корисну інформацію про взаємозв'язок між молекулярною рефракцією та біологічною активністю.

Таблиця 3.5 — Результати дескриптора молекулярної рефракції

Лабораторний шифр	АРА, %	Молекулярна рефракція
4-SH-Quin	15.9	46.79
NKC-135	15.7	57.84
NKC-153	21.2	67.45
NKC-187	22.2	72.26
NKC-150	26.8	62.64
NKC-112	33.3	62.64
NC-109	90.1	80.97

У дослідженні модель лінійної регресії була використана для аналізу зв'язку між АРА та молекулярною рефракцією (мал. 3.10). Аналіз лінійної регресії показав позитивну кореляцію між двома параметрами.



Малюнок 3.10 — Результати регресійного аналізу методу молекулярної рефракції

Було проведено декілька статистичних аналізів, щоб дослідити зв'язок між молекулярною рефракцією сполук та їхньою АРА (табл 3.6). Параметр R

показав, що існує висока лінійна залежність між молекулярною рефракцією і АРА сульфурвмісних хіназолінів. Було встановлено, що, чим вище показник молекулярної рефракції, тим сильніше проявляється антрирадикальний ефект.

Таблиця 3.6 — Результати кореляційного аналізу дескриптора молекулярної рефракції

	Молекулярна рефракція
Величина коефіцієнта (R)	0.73
Характеристика сили зв'язку	Висока
Коефіцієнт детермінації (R ²)	0.5352
Рівень значущості (p)	0.0050

Було виявлено, що зв'язок між АРА та молекулярною рефракцією був значущим із значенням $p < 0.05$. Це вказує на те, що спостережуваний зв'язок між цими змінними навряд чи є випадковим явищем, а натомість є значущою та послідовною закономірністю. Модель молекулярної рефракції отримала високе та низьке значення коефіцієнту кореляції ($R=0.73$) та детермінації ($R^2 < 0.6$) відповідно, це свідчить про те, що параметр рефракції молекули впливає на силу АРА, однак, неточність цієї моделі не дає змогу використовувати її з високою ефективністю у подальших дослідженнях. Як вже було сказано, зв'язок між змінними може бути нелінійним, і тому цей метод потребує більше даних для створення нелінійної регресійної моделі.

ВИСНОВКИ

1. Під час дослідження були розраховані значення ліпофільності для досліджуваних сполук за допомогою різних моделей оцінки: iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT, Consensus Log Po/w. Дослідження показало, що найкращі статистичні показники виявила модель SILICOS-IT для розрахунку ліпофільності. Обґрунтовано значущість використання дескрипторів ліпофільності для оцінки фармакокінетики сполуки на ранньому етапі конструювання ліків.

2. Для оцінки параметру розчинності у воді у досліджуваних сполук були використані різні моделі: ESOL, Ali та SILICOS-IT. Статистичний аналіз виявив, що найкраща модель для розрахунку розчинності у воді — це SILICOS-IT. Було доведено важливість використання дескрипторів розчинності у воді з метою оцінки фармакокінетики сполуки на початкових стадіях розробки ліків..

3. У ході дослідження стеричні фактори сполук були розраховані за допомогою моделі молекулярної рефракції. Результати продемонстрували, що параметр молекулярної рефракції впливає на АРА, однак, недостатність точності цієї моделі не дає змогу використовувати з оптимальною ефективністю в подальших дослідженнях.

4. Було описано переваги та недоліки комп'ютерного моделювання нових молекул за допомогою отриманих результатів QSAR-аналізу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Adnan, Mr., Bokhary, S. A. U. H., Abbas, G., & Iqbal, T. (2022). Degree-Based Topological Indices and QSPR Analysis of Antituberculosis Drugs. *Journal of Chemistry*, 2022, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2022/5748626>
2. Ahmad, I., Ahmad Chaudhry, M., Hussain, M., & Mahmood, T. (2021). Topological Descriptors on Some Families of Graphs. *Journal of Chemistry*, 2021, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/6018893>
3. Ahmad, R. (Ed.). (2022). *Reactive Oxygen Species*. Biochemistry. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94870>
4. Ali, J., Camilleri, P., Brown, M. B., Hutt, A. J., & Kirton, S. B. (2012). Revisiting the General Solubility Equation: In Silico Prediction of Aqueous Solubility Incorporating the Effect of Topographical Polar Surface Area. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(2), 420–428. <https://doi.org/10.1021/ci200387c>
5. Bhatla, S. C., & A. Lal, M. (2018). *Plant Physiology, Development and Metabolism*. Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-2023-1>
6. Bisht, A. S., Negi, J. S., & Sharma, D. K. (2020). Chemistry and activity of quinazoline moiety: A systematic review study. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 7(2), 61–65. <https://doi.org/10.18231/j.ijpca.2020.009>
7. Borah, B., Swain, S., Patat, M., & Chowhan, L. R. (2022). Recent advances and prospects in the organocatalytic synthesis of quinazolinones. *Frontiers in Chemistry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.991026>
8. Cheng, T., Zhao, Y., Li, X., Lin, F., Xu, Y., Zhang, X., Li, Y., Wang, R., & Lai, L. (2007). Computation of Octanol–Water Partition Coefficients by Guiding an Additive Model with Knowledge. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(6), 2140–2148. <https://doi.org/10.1021/ci700257y>

9. Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M., Dearden, J., Gramatica, P., Martin, Y. C., Todeschini, R., Consonni, V., Kuz'min, V. E., Cramer, R., Benigni, R., Yang, C., Rathman, J., Terfloth, L., Gasteiger, J., Richard, A., & Tropsha, A. (2014). QSAR Modeling: Where Have You Been? Where Are You Going To? *Journal of Medicinal Chemistry*, *57*(12), 4977–5010. <https://doi.org/10.1021/jm4004285>
10. Cherrier, L., Nasar, A., Goodlet, K. J., Nailor, M. D., Tokman, S., & Chou, S. (2018). Emergence of letermovir resistance in a lung transplant recipient with ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *American Journal of Transplantation*, *18*(12), 3060–3064. <https://doi.org/10.1111/ajt.15135>
11. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *54*(12), 3284–3301. <https://doi.org/10.1021/ci500467k>
12. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, *7*(1). <https://doi.org/10.1038/srep42717>
13. Davis, A. M. (2017). Quantitative Structure–Activity Relationships. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*, 379–392. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409547-2.12348-0>
14. Delaney, J. S. (2004). ESOL: Estimating Aqueous Solubility Directly from Molecular Structure. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, *44*(3), 1000–1005. <https://doi.org/10.1021/ci034243x>
15. Ekinici, D. (Ed.). (2012). *Medicinal Chemistry and Drug Design*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/2457>
16. Gamal Al-kaf, A. (Ed.). (2020). *Quinazolinone and Quinazoline Derivatives*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85315>

17. Guney, E., Menche, J., Vidal, M., & Barábasi, A.-L. (2016). Network-based in silico drug efficacy screening. *Nature Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms10331>
18. Hessler, G., & Baringhaus, K.-H. (2018). Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules*, 23(10), 2520. <https://doi.org/10.3390/molecules23102520>
19. Hopkins, W. G., & Norman. (2009). *Introduction to Plant Physiology (4th ed.)*. John Wiley & Sons Incorporated.
20. Catalá, A., & Díaz, M. (Eds.). (2017). Impact of Lipid Peroxidation on the Physiology and Pathophysiology of Cell Membranes. *Frontiers Research Topics*. <https://doi.org/10.3389/978-2-88945-082-4>
21. Karan, R., Agarwal, P., Sinha, M., & Mahato, N. (2021). Recent Advances on Quinazoline Derivatives: A Potential Bioactive Scaffold in Medicinal Chemistry. *ChemEngineering*, 5(4), 73. <https://doi.org/10.3390/chemengineering5040073>
22. Kusumawati, I., & Indrayanto, G. (2013). Natural Antioxidants in Cosmetics. *Studies in Natural Products Chemistry*, 485–505. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-59603-1.00015-1>
23. Michalak, M. (2022). Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 585. <https://doi.org/10.3390/ijms23020585>
24. Moriguchi, I., Hirono, S., Liu, Q., Nakagome, I., & Matsushita, Y. (1992). Simple Method of Calculating Octanol/Water Partition Coefficient. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 40(1), 127–130. <https://doi.org/10.1248/cpb.40.127>
25. Niu, Z., Ma, S., Zhang, L., Liu, Q., & Zhang, S. (2022). Discovery of Novel Quinazoline Derivatives as Potent Antitumor Agents. *Molecules*, 27(12), 3906. <https://doi.org/10.3390/molecules27123906>
26. Peter, S. C., Dhanjal, J. K., Malik, V., Radhakrishnan, N., Jayakanthan, M., & Sundar, D. (2019). Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR):

- Modeling Approaches to Biological Applications. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*, 661–676. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809633-8.20197-0>
27. Ribaudo, G., & Orian, L. (2022). From a Molecule to a Drug: Chemical Features Enhancing Pharmacological Potential. *Molecules*, 27(13), 4144. <https://doi.org/10.3390/molecules27134144>
28. Shang, X.-F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y.-Q., Guo, X., Xu, X.-S., Goto, M., Li, J.-C., Yang, G.-Z., & Lee, K.-H. (2017). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal Research Reviews*, 38(3), 775–828. <https://doi.org/10.1002/med.21466>
29. Shang, X.-F., Morris-Natschke, S. L., Yang, G.-Z., Liu, Y.-Q., Guo, X., Xu, X.-S., Goto, M., Li, J.-C., Zhang, J.-Y., & Lee, K.-H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part II. *Medicinal Research Reviews*, 38(5), 1614–1660. <https://doi.org/10.1002/med.21492>
30. Thomas, G. (2003). *Fundamentals of medicinal chemistry*. John Wiley & Sons.
31. Thomas, G. (2011). *Medicinal Chemistry: An Introduction, 2nd Edition*. John Wiley & Sons.
32. Wildman, S. A., & Crippen, G. M. (1999). Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 39(5), 868–873. <https://doi.org/10.1021/ci9903071>
33. Zagotto, G., & Bortoli, M. (2021). Drug Design: Where We Are and Future Prospects. *Molecules*, 26(22), 7061. <https://doi.org/10.3390/molecules26227061>
34. Zhang, D.-F., Sun, B.-B., Yue, Y.-Y., Zhou, Q.-J., & Du, A.-F. (2012). Anticoccidial activity of traditional Chinese herbal *Dichroa febrifuga* Lour. extract against *Eimeria tenella* infection in chickens. *Parasitology Research*, 111(6), 2229–2233. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-3071-y>

35. Державний експертний центр МОЗ України (2023). *Відомості із державного реєстру лікарських засобів* [Набір даних]. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drlz.com.ua/>