

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ «ХІМІЧНА СТРУКТУРА – АНТИГІПОКСИЧНА ДІЯ» В РЯДУ ПОХІДНИХ ІНДОЛУ ТА 2-ОКСІНДОЛУ, ЯКІ МІСТЯТЬ ЕТИЛАМІНОВИЙ ФРАГМЕНТ

Р.Г.Редькін, В.П.Черних, Л.А.Шемчук, Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: ruslan_red@ukr.net

Ключові слова: 2-оксіндоли; спіроциклічні системи; антигіпоксанти; мелатонін; молекулярні дескриптори; кількісний зв'язок структура-властивості; регресійний аналіз

Стаття присвячена дослідженню антигіпоксичної дії раніше синтезованих нами сполук, похідних індолу та 2-оксіндолу, які містять фармакоформний етиламіновий фрагмент, характерний для мелатоніну, та вивченню залежності зв'язку «хімічна структура – антигіпоксична дія» за даними *in vivo* та *in silico*. Скринінгові дослідження були проведені на моделях гострої нормобаричної та гемічної гіпоксії у білих мишей-самців. Досліджені субстанції вводили у дозі 0,50 мг/кг, аналогічній препарату порівняння мелатоніну. Другий препарат порівняння за антигіпоксичним ефектом мексидол вводили у дозі 42 мг/кг. Максимальну антигіпоксичну дію чинила сполука R-77 – 4,3'-спіро[(2-аміно-3-нітрил-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] (101% на моделі гемічної гіпоксії та 176% на моделі нормобаричної). За величиною ефекту нова сполука достовірно перевершувала препарат порівняння мелатонін (антигіпоксична активність 67,6% та 109% відповідно) та децю переважала мексидол (антигіпоксична активність 94,3% та 161%). Для кожної із 30 сполук обраховано набір важливих молекулярних дескрипторів (miLogP, TPSA, MV). Найбільш активними за проявом антигіпоксичної активності є досліджені сполуки, які мають розрахунковий показник ліпофільності (miLogP) приблизно від 1,2 до 2,5, обрахований топологічний дескриптор площі полярних поверхонь молекул (TPSA) від 85 до 125 та оптимальний молекулярний об'єм (MV) від 250 до 320. Встановлено поєднання трьох фармакофорів, а саме 2-оксіндолу, дигідропірано[3,2-с]хромену та нітрильної групи як біозостера карбоксильної функції з одночасним уведенням метильної групи у 5-положенні базового ядра молекули R-77. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого фармакологічного вивчення спіроциклічних оксіндольних похідних з метою пошуку вискоєфективних речовин з антигіпоксичною дією.

THE INVESTIGATION OF THE “CHEMICAL STRUCTURE – ANTIHYPOXIC ACTION” DEPENDENCE IN A SERIES OF INDOLE AND 2-OXINDOLE DERIVATIVES CONTAINING THE ETHYLAMINE FRAGMENT

R.Gr.Redkin, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk, N.A.Tsubanova, S.Yu.Shtrygol

Key words: 2-oxindole; spirocyclic system antihypoxants; melatonin; molecular descriptors; “structure-property” quantitative relationship; regression analysis

The article describes the study of the antihypoxic action of the compounds previously synthesized, namely indole and 2-oxindole derivatives, containing an ethylamine fragment being characteristic of melatonin, and the “chemical structure – antihypoxic action” dependence based on *in vivo* and *in silico* data. The screening has been conducted on the models of acute normobaric and hemic hypoxia in white male mice. The substances under research were administered in the dose of 0.50 mg/kg that was similar to the reference drug melatonin. The second antihypoxic reference drug mexidol was administered in the dose of 42 mg / kg. The compound R-77 (4,3'-spiro[(2-amino-3-cyano-4,5-dihydro-pyran[3,2-c]chromen-5-on)-5-methyl-2'-oxindole]) caused a maximum effect (of about 101% on the hemic hypoxia model, and 176% on the normobaric hypoxia model). By its effect size the new compound is significantly superior to the reference drug melatonin (the antihypoxic activity is 67.6% and 109%) and somewhat dominates mexidol (the antihypoxic activity is 94.3 % and 161%). A set of essential molecular descriptors (miLogP, TPSA, MV) has been calculated for each of the 30 compounds. The compounds having lipophilicity (miLogP) estimated approximately from 1.2 to 2.5, the calculated topological descriptor of the polar surface molecules area (TPSA) from 85 to 125 and the optimal molecular volume (MV) 250 to 320 have shown the highest antihypoxic activity. The results obtained demonstrate the expediency of a further detailed pharmacological study of spirocyclic oxindole derivatives for the purpose of searching for highly efficient substances with the antihypoxic action.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ «ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА – АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ» В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА И 2-ОКСИНДОЛА, СОДЕРЖАЩИХ ЭТИЛАМИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

Р.Г.Редькин, В.П.Черных, Л.А.Шемчук, Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь

Ключевые слова: 2-оксіндоли; спіроциклічні системи; антигіпоксанти; мелатонін; молекулярні дескриптори; кількісний зв'язок структура – властивості; регресійний аналіз

Стаття присвячена дослідженню антигіпоксичного дія раніше синтезованих нами сполук, похідних індола та 2-оксіндола, які містять фармакоформний етиламіновий фрагмент, характерний для мелатоніну, та вивченню залежності зв'язку «хімічна структура – антигіпоксичне дія» по даними *in vivo* та *in silico*. Скринінгові дослідження були проведені на моделях гострої нормобаричної та гемічної гіпоксії у білих мишей-самців. Досліджені субстанції вводили в дозі 0,50 мг / кг, аналогічній препарату порівняння мелатоніну. Другий препарат порівняння по антигіпоксичному ефекту мексидол вводили в дозі 42 мг/кг. Максимальне антигіпоксичне

действие оказало соединение R-77 – 4,3'-спиро[(2-амино-3-циано-4,5-дигидро-пирано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] (101 % на модели гемической гипоксии и 176% на модели нормобарической гипоксии). По величине эффекта новое соединение достоверно превосходит препарат сравнения мелатонин (антигипоксическая активность 67,6% и 109%) и несколько превышает мексидол (антигипоксическая активность 94,3% и 161%). Для каждого из 30 соединений рассчитан набор важных молекулярных дескрипторов (LogP, TPSA, MV). Наиболее высокую антигипоксическую активность проявили соединения, имеющие расчетный показатель липофильности (miLogP) примерно от 1,2 до 2,5, расчетный топологический дескриптор площади полярных поверхностей молекул (TPSA) от 85 до 125 и оптимальный молекулярный объем (MV) – от 250 до 320. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего углубленного фармакологического изучения спироциклических оксіндольных производных с целью поиска высокоэффективных веществ с антигипоксическим действием.

Дослідження біологічної активності органічних сполук є одним з найбільш актуальних напрямів сучасної біологічної, фармацевтичної, медичної та комп'ютерної хімії [1].

Проте вивчення таких комплексних властивостей пов'язане з низкою проблем, вирішення яких залежить від інтенсивних теоретичних та експериментальних робіт в області біохімії, молекулярної біології, геноміки, комп'ютерного моделювання, органічного синтезу, медицини та фармакології [2]. Найбільше практичне значення такі дослідження мають для розробки нових лікарських субстанцій, які переважно є синтетичними молекулами [3].

Мета даної роботи полягала у дослідженні антигіпоксичної дії 29 раніше синтезованих нами сполук похідних індолу [4, 5] та 2-оксіндолу [6, 7, 8], які містять фармакофорний етиламіновий фрагмент, характерний для мелатоніну, та у визначенні за допомогою регресійного аналізу кількісного зв'язку «хімічна структура – антигіпоксична дія» за даними *in vivo* та величин молекулярних дескрипторів, отриманих *in silico*.

До структурних аналогів мелатоніну (MT) відносяться сполуки, отримані безпосередньою модифікацією молекули MT, та безіндольні аналоги MT, але всі ці сполуки обов'язково містять так званий індоліл-алкіламіновий фармакофор. Саме за цим критерієм обрані нами 30 сполук-об'єктів

досліджень можна віднести до структурних аналогів MT (рис. 1) [9].

Спіроциклическі системи, які містять 3,3-індолінове ядро, лежать в основі будови великого пласту природних біологічно активних сполук. 2-Оксіндольні системи, спіроз'єднані з карбоциклическими, гетероциклическими, лактонними при C3 або C2 атомі 2-оксіндолінового ядра, є перспективними об'єктами для синтезу та спрямованого пошуку нових біологічно активних сполук [10].

До вибірки сполук потрапили наступні структури:

- конденсовані 4,3'-спіро[(2-аміно-3-*R*-4*H*-пірано)-2'-оксіндоли] з ядрами піразолу та дигідропірано[3,2-с]хромен-5-ону (сполуки R-2 – R-5, R-10 – R-25, R-76 – R-90);
- 4-(індол-3-іл) похідні 2-аміно-4*H*-пірану та 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1*H*-хінолін-5-ону, що містять структурно закріпленій аміноалкільний фармакофор (сполуки R-6, R-7);
- похідні *L*-триптофану та 2-[2-(1*H*-індол-3-іл)-2-оксоацетиламіно]-бензойної кислоти, що містять залишки антранілової та щавлевої кислот (сполуки R-64 – R-66).

Обрані нами для аналізу розрахункові параметри молекул (дескриптори) відносяться до класичних в області КЗСВ (кількісний зв'язок структура-властивості)-аналізу та входять до набору так званих найважливіших дескрипторів, визна-

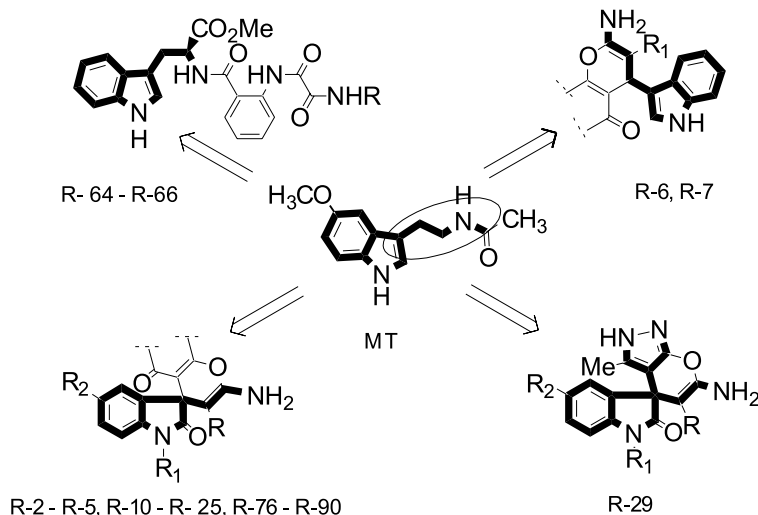


Рис. 1. Структурний зв'язок між молекулою MT та молекулами досліджених сполук (жирним виділено індоліл-етиламіновий фармакофор).

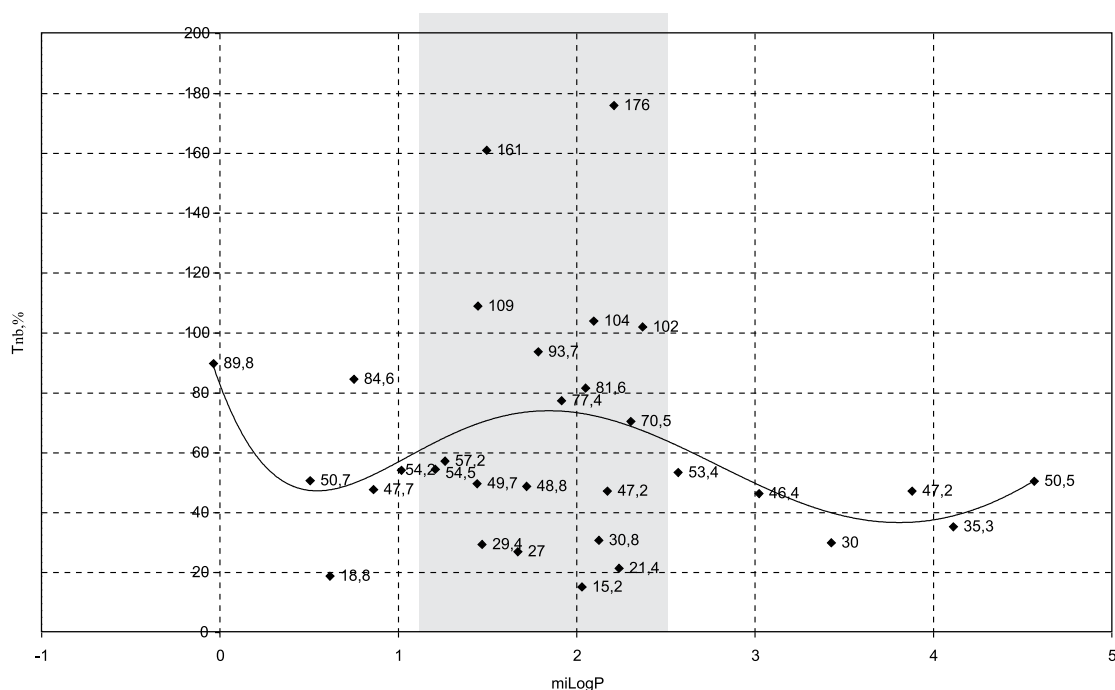


Рис. 2. Взаємозв'язок між ліпофільністю (LogP) і антигіпоксичною активністю (T_{nb} , %) на оделі нормобаричної гіпоксії для даної вибірки досліджених сполук.

чених з 500 методом АГК (аналізу головних компонент, який в англійській літературі позначається як *Principal component analysis*, PCA) [1, 11]. Вони пов'язані з такими важливими властивостями молекули, як розмір, ліпофільність, конформаційна рухливість, здатність до утворення водневих зв'язків. Зазначені або подібні з ними параметри широко використовуються для різноманітних КЗСВ моделей, наприклад, для ранньої оцінки фармакологічних властивостей сполук, а також для передбачення схожості з лікарськими речовинами або специфічної активності [12]. Важливими перевагами такого підходу є простота і висока швидкість їх обчислення, а також доступність програм для розрахунку.

Як видно з даних для досліджених сполук у таблиці, всі досліджувані сполуки відповідають правилам Ліпінського для потенційних лікоподібних молекул.

Зокрема, молекулярна маса практично всіх структур не перевищує 500 а.е.м., показник ліпофільності (LogP), що характеризує розподіл сполуки в системі октанол-вода, розрахований за допомогою програмного комплексу Molinspiration, доступного on-line [13], і знаходиться для наведених сполук в прийнятному діапазоні. Крім того, за допомогою того ж продукту визначено TPSA (загальну площу полярних поверхонь молекули), яка розраховується на основі методики, опублікованої Ertl *et al.* [14] у вигляді суми внесків атомів O- та N- т. ін., у складі функціональних груп полярних фрагментів. Було показано, що TPSA є

дуже ефективним дескриптором, який дозволяє передбачити абсорбцію лікарського засобу, у тому числі у ШКТ, біодоступність і проникність крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [15].

У роботі Spadoni *et al.* [16] було показано зворотну кореляцію між ліпофільністю та антиоксидантною активністю в ряду 2-алкілндольних аналогів мелатоніну, тому ми дослідили подібну залежність, яку представлено на графіках (рис. 2, 3). В результаті застосування нелінійного регресійного аналізу встановлено, що залежність між ліпофільністю (miLogP) та антигіпоксичною активністю для даних сполук можна описати як поліноміальну регресію шостого ступеня:

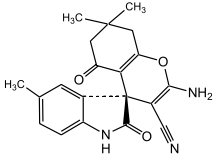
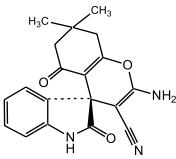
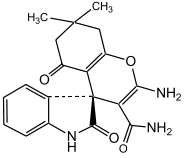
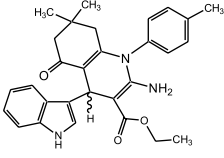
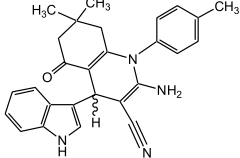
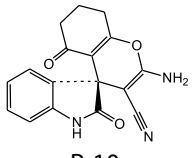
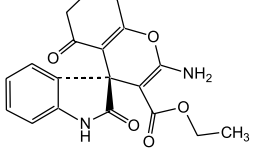
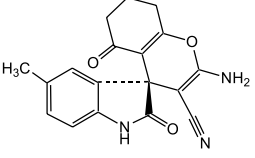
$$T_{nb}, \% = 0,1777miLogP^6 - 3,9283miLogP^5 + 33,304miLogP^4 - 131,32miLogP^3 + 235,36miLogP^2 - 159,41miLogP + 82,788, \\ R^2 = 0,1111^1 \text{ (на моделі нормобаричної гіпоксії);} \\ T_{hem}, \% = 0,4736 miLogP^6 - 7,1226 miLogP^5 + 42,507miLogP^4 - 125,94 miLogP^3 + 182,34 miLogP^2 - 99,766 miLogP + 37,202, \\ R^2 = 0,124 \text{ (на моделі гемічної гіпоксії)}$$

Таким чином, зв'язок між ліпофільністю та антигіпоксичною активністю для даної вибірки сполук є досить складним та подекуди неоднозначним. Очевидно, що при подальшому відборі сполук-кандидатів для скринінгу *in vivo* доцільно обирати сполуки даного класу з ліпофільністю в більш вузькому інтервалі значень близько 1,5-2,7, адже на цю область припадають пікові значення ан-

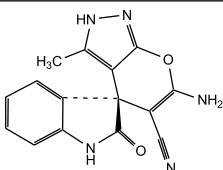
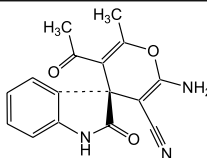
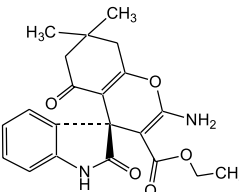
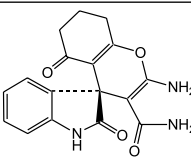
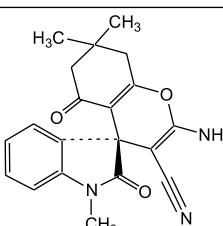
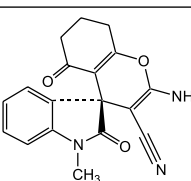
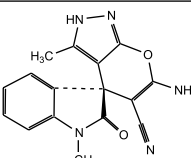
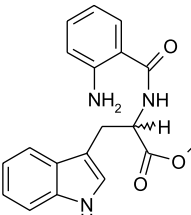
¹ R^2 – величина достовірності апроксимації

Таблиця

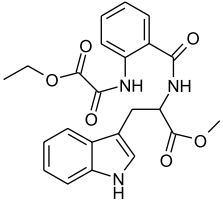
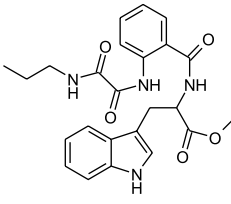
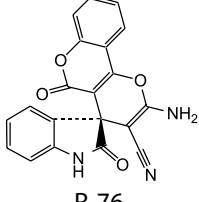
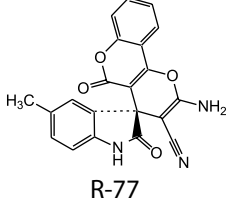
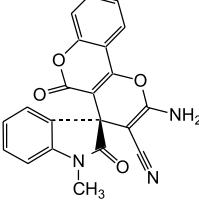
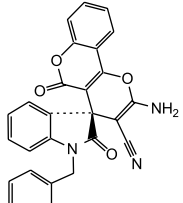
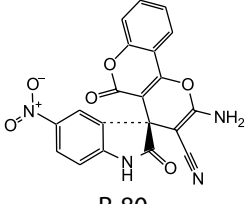
Активність досліджуваних сполук на моделях нормобаричної та гемічної гіпоксії *in vivo*
та деякі отримані *in silico* молекулярні дескриптори

Сполука, шифр	Mm	T _{nbr} , %	T _{hemr} , %	miLogP	TPSA	MV
1	2	3	4	5	6	7
Мексидол	255,269	161	94,3	1,495	33,120	137,829
Мелатонін	232,278	109	67,6	1,446	54,123	220,117
 R-2	349,393	104	42,7	2,095	105,218	310,148
 R-3	335,366	27	13,4	1,67	105,218	293,587
 R-5	353,381	18,8	11,6	0,617	124,520	306,999
 R-6	469,589	50,5	25,9	4,565	88,428	438,584
 R-7	422,535	35,3	20,3	4,112	85,915	394,113
 R-10	307,312	54,2	31,9	1,017	105,218	260,763
 R-11	354,366	29,4	12,4	1,47	107,731	305,234
 R-12	321,339	49,7	27,6	1,442	105,218	277,324

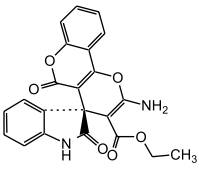
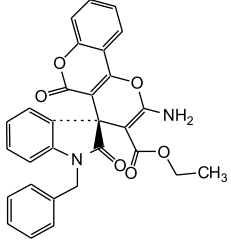
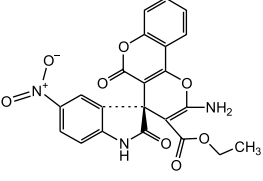
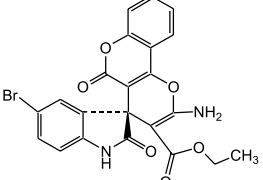
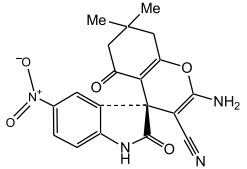
Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
 <p>R-18</p>	293,287	50,7	19,1	0,506	116,830	243,598
 <p>R-22</p>	295,300	47,7	18,9	0,861	105,218	254,321
 <p>R-25</p>	382,420	30,8	20,6	2,124	107,731	338,058
 <p>R-26</p>	325,327	89,8	41,6	-0,036	124,520	274,176
 <p>R-27</p>	349,393	77,4	33,2	1,915	96,429	310,529
 <p>R-28</p>	321,339	57,2	26,1	1,262	96,429	277,705
 <p>R-29</p>	307,314	84,6	39,2	0,751	108,041	260,540
 <p>R-64</p>	337,382	102	55,7	2,37	97,217	305,263

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
 <p>R-65</p>	437,456	70,5	48,4	2,303	126,597	386,691
 <p>R-66</p>	450,499	81,6	48,9	2,05	129,390	406,910
 <p>R-76</p>	357,32	93,7	52,9	1,784	118,358	290,751
 <p>R-77</p>	371,350	176	101	2,208	118,358	307,312
 <p>R-78</p>	371,350	15,2	17,6	2,029	109,569	307,693
 <p>R-79</p>	447,44	30	25,9	3,427	109,569	379,343
 <p>R-80</p>	402,32	48,8	25,4	1,719	164,182	314,085

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
 <p>R-84</p>	404,37	21,4	24,3	2,237	120,871	335,222
 <p>R-85</p>	494,49	47,2	30,6	3,88	112,082	423,814
 <p>R-86</p>	449,37	47,2	31,9	2,172	166,695	358,556
 <p>R-87</p>	483,27	46,4	33,9	3,022	120,871	353,108
 <p>R-90</p>	380,350	54,5	32,2	1,207	151,042	323,150

Примітки: M_m – молекулярна маса; T_{nb} – тривалість життя тварин у % відносно контролю (інтакту) на моделі нормобаричної гіпоксії; T_{hem} – тривалість життя тварин у % відносно контролю (інтакту) на моделі гемічної гіпоксії; $miLogP$ – показник константи розподілу октанол-вода, розрахований за методом Molinspiration ($miLogP2.2$ – November 2005); $TPSA$ – топологічний дескриптор площі полярних поверхонь молекул; MV (Molecular Volume) – молекулярний об'єм.

тигіпоксичної активності даної вибірки сполук. Очевидно, що як при зменшенні, так і при збільшенні ліпофільності молекул даного класу виживаність тварин може варіювати.

Взаємозв'язок між дескриптором площі полярних поверхонь молекул ($TPSA$) та антигіпоксичною активністю для даних сполук найбільш точно можна описати, як поліноміальну регресію третього ступеня (рис. 4, 5):

$$T_{nb}, \% = -0,0002TPSA^3 + 0,0796TPSA^2 - 8,9401TPSA + 383,26, R^2 = 0,2903$$

$$T_{hem}, \% = -0,0002TPSA^3 + 0,0569TPSA^2 - 6,2607TPSA + 251,41, R^2 = 0,3693$$

Взаємозв'язок між молекулярним об'ємом молекул та антигіпоксичною активністю у випадку обох моделей виглядає досить подібно й найбільш точно його можна описати як поліноміальну регресію другого ступеня (рис. 6):

$$T_{nb}, \% = 0,0019MV^2 - 1,4286MV + 315,56, R^2 = 0,2731$$

$$T_{gem}, \% = 0,0013MV^2 - 0,906MV + 187,56, R^2 = 0,2582$$

Оптимальними для прояву найбільших значень антигіпоксичної активності є молекули з MV в інтервалі значень від 250 до 320. Причому в ін-

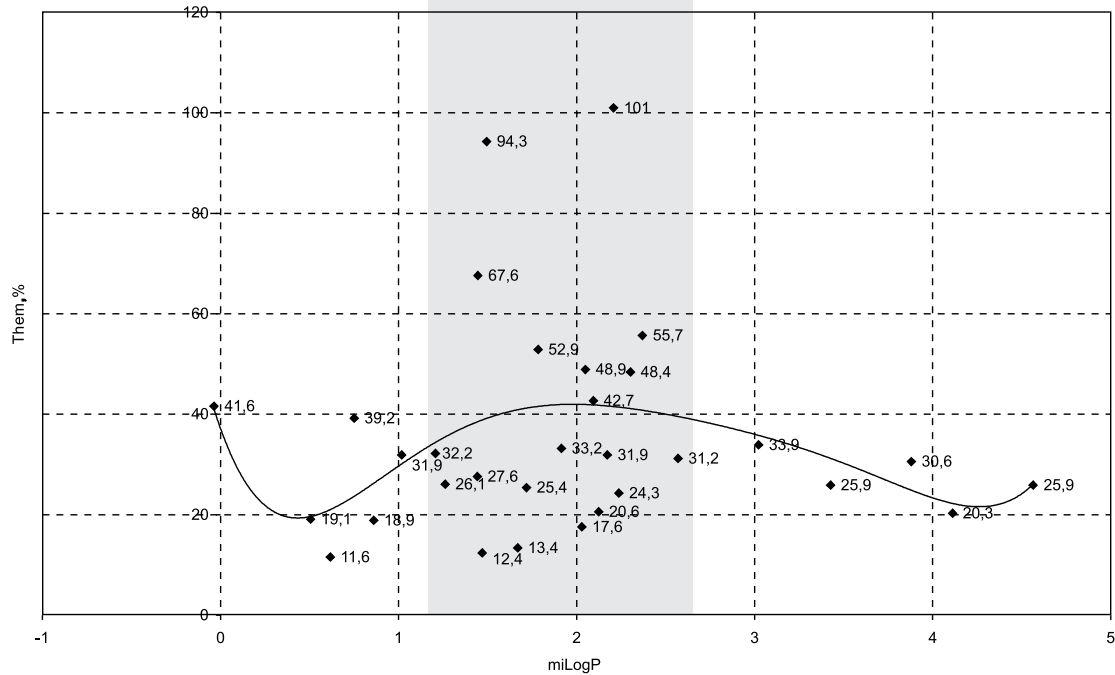


Рис. 3. Взаємозв'язок між ліпофільністю (LogP) і антигіпоксичною активністю (T_{hem} , %) на моделі гемічної гіпоксії для даної вибірки досліджених сполук.

тервалі 250-350 спостерігається зворотно-пропорційний зв'язок між виживаністю тварин на моделях нормобаричної та гемічної гіпоксії.

Таким чином найбільш активними за проявом антигіпоксичної активності є досліджені сполуки, які мають розрахунковий показник ліпофільності приблизно від 1,2 до 2,5, розрахований топологічний дескриптор площі полярних поверхонь молекул (TPSA) від 85 до 125 та оптимальний молекулярний об'єм (MV) від 250 до 320. Саме

в цих інтервалах досліджені сполуки найбільш вірогідно проявляють найвищу антигіпоксичну активність.

При аналізі взаємозв'язку між структурою зазначених сполук та їх активністю слід застосувати комплексний підхід та зважати як на ліпофільність сполук, TPSA та MV, так і на особливості будови молекул. Так, на прикладі декількох структур (рис. 7) показані структурні відмінності та їх вплив на прояв активності, зокрема, 5-метиль-

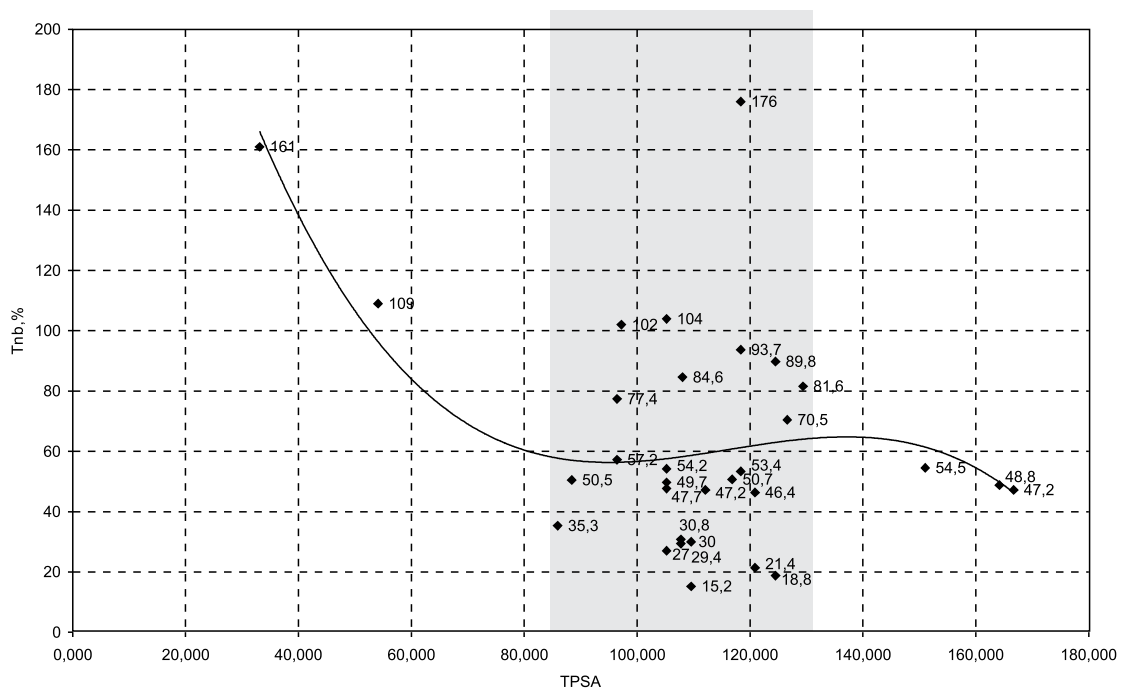


Рис. 4. Взаємозв'язок між площею полярних поверхонь молекул (TPSA) і антигіпоксичною активністю на моделі нормобаричної гіпоксії (T_{nb} , %) для даної вибірки досліджених сполук.

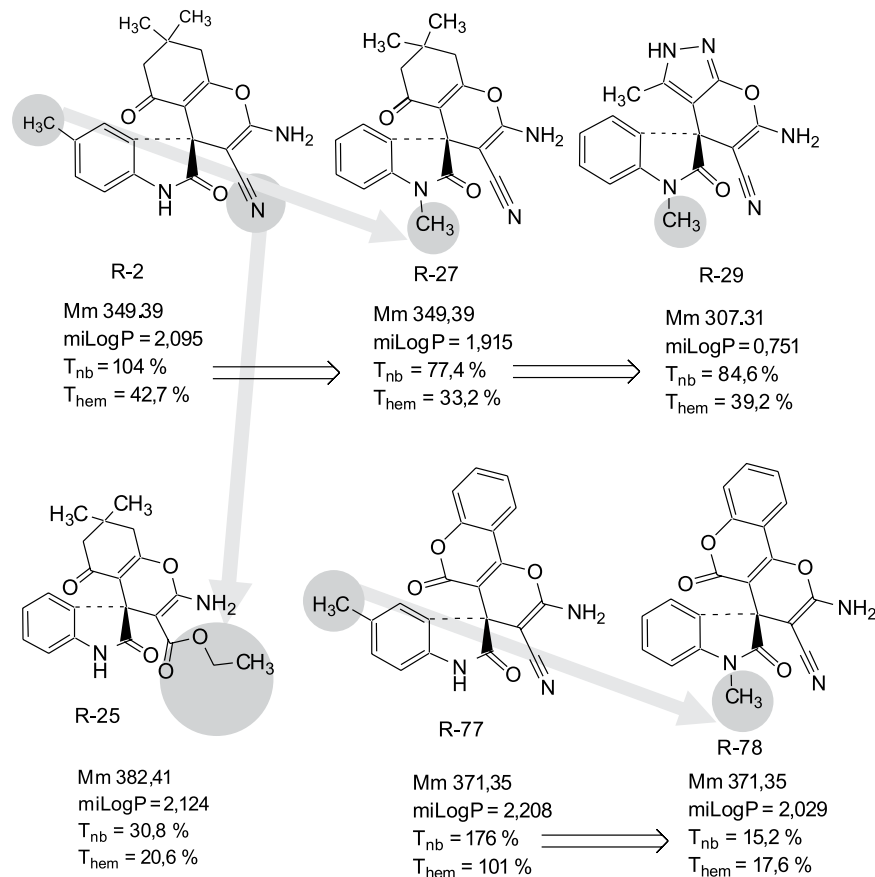


Рис. 7. Аналіз взаємозв'язку між структурою та властивостями деяких з досліджуваних сполук.

активності. Аналогічна закономірність спостерігається для естерів R-84 – R-87, які мають високу ліпофільність, але виявили низьку антигіпоксичну активність (рис. 8).

Таким чином, хоча естерна функція й підвищує ліпофільність, однак такі сполуки не проявили очікуваної високої антигіпоксичної активності, що можна пояснити швидкою біотрансформацією естерної групи до карбоксильної функції та зниженням проникності крізь ГЕБ.

Експериментальна частина

Всі 30 досліджуваних сполук були отримані нами за раніше описаними методиками [2-4].

Дослідження на тваринах. Дослідження були проведені на тваринах, отриманих з віварію ЦНДЛ НФаУ (зав. проф. Л.В.Яковлева), які утримувались на звичайному харчовому та водному раціоні. Досліди здійснювали згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експерименталь-

них тварин» (Страсбург, 18.03.86). У роботі використовували відомі експериментальні моделі гіпоксії – нормабаричну та гемічну [17].

Гостру нормобаричну гіпоксію викликали при вміщенні тварин до герметичної камери об'ємом 200 мл [17]. Досліди проводили на мишах самцях масою 18-22 г. Препарат порівняння мексидол виробництва ЗАТ «Мир-фарм», Росія вводили мишам у шлунок одноразово в умовно-терапевтичній дозі 42 мг/кг, що відповідає середньодобовій дозі 500 мг мексидолу для людини. Оскільки синтезовані біологічно активні сполуки є структурними аналогами мелатоніну, іншим референс-препаратом обрано віта-мелатонін виробництва ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна. Віта-мелатонін вводили тваринам у шлунок одноразово в умовно-терапевтичній дозі 0,50 мг/кг, що відповідає середньодобовій дозі 6 мг мелатоніну для людини. Досліджувані субстанції вводили у дозі 0,50 мг/кг. Контрольні тварини одержували ек-

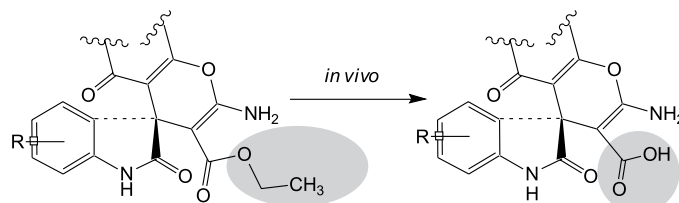


Рис. 8. Біотрансформація ліпофільних естерів та утворення гіпотетичних полярних легкорозчинних метаболітів, які, очевидно, не проникають крізь ГЕБ.

вівалентну кількість води. Перерахунок доз для мишей зроблено з урахуванням біологічної константи Ю. П. Риболовлева.

Гостру гемічну гіпоксію викликали підшкірним введенням мишам нітриту натрію у дозі 225 мг/кг [17]. Досліджувані субстанції та референт-препарати мексидол і віта-мелатонін вводили перорально одноразово за 30 хв до введення нітриту натрію у дозах, які були розраховані для попередньої моделі гострої нормобаричної гіпоксії. Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Розрахункова платформа. Всі обчислення молекулярних дескрипторів були зроблені за допомогою програмного комплексу Molinspiration Cheminformatics, 2013 (Університет Братислави, Словаччина), вільно доступного *on-line* <http://www.molinspiration.com> [18]. Використовували стандартну IBM PC-сумісну персональну робочу станцію (ЦПУ PIV з тактовою частотою 1,4 ГГц, 512 Мб оперативної пам'яті) на платформі операційної системи Windows 2000 та пакет Microsoft (MS) Office 2003.

Висновки

1. Для вибірки молекул з 29 оригінальних описаних нами раніше сполук розраховано набір важливих молекулярних дескрипторів (LogP, TPSA,

MV) *in silico* та в експерименті *in vivo* визначено антигіпоксичну активність на двох експериментальних моделях.

2. У результаті нелінійного регресійного аналізу встановлено залежність між розрахунковими параметрами молекул та антигіпоксичною активністю, що дозволило обрати найактивнішу з досліджених сполук (лабораторний шифр R-77) та оцінити вплив деяких замісників на прояв антигіпоксичної дії, що в подальшому буде використано для удосконалення структур 2-оксіндольної синтетичної платформи.

3. Встановлено, що поєднання трьох фармакофорів, а саме 2-оксіндолу, дигідропірано[3,2-с] хромену та нітрильної групи як біоізостеру карбоксильної функції з одночасним уведенням метильної групи у 5-положенні базового ядра молекули R-77.

4. Визначено, що найбільш активними за проявом антигіпоксичної активності є досліджені сполуки, які мають розрахунковий показник ліпофільності приблизно від 1,2 до 2,5, топологічний дескриптор площі полярних поверхонь молекул (TPSA) від 85 до 125 та оптимальний молекулярний об'єм (MV) від 250 до 320. Саме в цих інтервалах досліджені сполуки з найбільшою вірогідністю проявляють антигіпоксичну активність.

Література

1. Ivanenkov Y. A., Savchuk N. P., Ekins S., Balakin K. V. *Drug Discovery Today*, 2009, Vol. 14, No.15-16, pp.767-775. Cited 16 times. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.05.016
2. Takahashi Y., Konji M., Fujishima S. J. *Molec. Graph and Model*, 2003, Vol. 21(5), pp.333-339. Cited 8 times. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1093-3263\(02\)00180-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1093-3263(02)00180-8)
3. Bilsland E., Sparkes A., Williams K., Moss H. J., de Clare M., Pir P., Rowland J., Aubrey W., Pateman R. Young M., Carrington M., King R. D., Oliver S. G. *Open Biol.*, 2013, Vol. 3, No.2, pp.120-158. Cited 1 times. DOI: 10.1098/rsob.120158.
4. Redkin R. G., Chernykh V. P., Shemchuk L. A. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, Vol. 44, No.5, pp.693-696. Cited 2 times. DOI: 10.1134/S1070428008050096.
5. Redkin R. G., Chernykh V. P., Shemchuk L. A. Shishkina S. V., Shishkin O. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2007, Vol. 5, No.4, pp.19-26.
6. Redkin R. G., Chernykh V. P., Shemchuk L. A. Bereznyakova A. I., Tsubanova N. A. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2008, Vol. 6, No.22, pp.24-29.
7. Redkin R. G., Shemchuk L. A., Chernykh V. P. Shishkina S. V., Shishkin O. V. *Tetrahedron*, 2007, Vol. 63, No.46, pp.11444-11450. Cited 52 times. DOI: 10.1016/j.tet.2007.08.050
8. Shemchuk L. A., Chernykh V. P., Redkin R. G. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, Vol. 44, No.12, pp.1789-1794. Cited 14 times. DOI: 10.1134/S1070428008120117.
9. Redkin R. G. *Problemi endokrinnoi patologii – Problems of endocrine pathology*, 2013, Vol. 1, pp.60-74.
10. Singh G. S., Desta Z. Y. *Chem. Rev.*, 2012, Vol. 112, No.11, pp.6104-6155. DOI: 10.1021/cr300135y
11. Zhuravel' I. A., Kovalenko S. N., Ivashchenko A. V. Balakin K. V., Chernykh V. P., Skorenko A. V., Ivanenkov Ya. A. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2005, Vol. 3, No.1, pp.6-11.
12. Balakin K. V., Dorogov M. V., Zhuravel' I. A. Kovalenko S. N., Semeykin A. S., Skorenko A. V., Ivanenkov Ya. A., Solovyev M. Yu., Chernykh V. P., Khakhina M. Yu., Shalygina Ye. Ye. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2005, Vol. 3 (2), pp.8-16.
13. Metz A., Pflieger C., Kopitz H., Pfeiffer-Marek S., Baringhaus K.-H., Gohlke H. J. *Chem. Inf. Model.*, 2012, Vol. 52, No.1, pp.120-1133. Cited 5 times. DOI: 10.1021/ci200322s.
14. Ertl P., Rohde B., Selzer P. J. *Med. Chem.*, 2000, Vol. 43, No.20, pp.3714-3717. Cited 68 times. DOI: 10.1021/jm000942e
15. Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H.-Y. Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. J. *Med. Chem.*, 2002, Vol. 45, No.12, pp.2615-2623. Cited 100 times. DOI: 10.1021/jm020017n
16. Spadoni G., Diamantini G., Bedini A. Tarzia G., Vacondio F., Silva C., Rivara M., Mor M., Plazzi P. V., Zusso M., Franceschini D., Giusti P. J. *Pineal Res.*, 2006, Vol. 40, No.3, pp.259-269. Cited 9 times. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00309.x
17. Stefanov O. V. *Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv: Metodichni rekomendatsii (Preclinical studies of drugs. Guidelines)*, Kiev, 2001, 528 p.
18. Mishra N. K., Kumar M., Raghava G. P. *Protein Pept. Lett.*, 2007, Vol. 14, No.6, pp.575-580. Cited 13 times. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/092986607780990046>

Надійшла до редакції 10.12.2013 р.