

## РОЗДІЛ IV. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БАР

УДК 547.831:542.06:54.06

### АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ ТА ПІРРОЛО[1,2-А]ХІНОЛІНУ МЕТОДАМИ ХЕМОІНФОРМАТИКИ

Завгородній М. П., Бражко О. О., Євлаш А. С., Абакумець Е. М.,  
Борисенко Д. Р., Стрельбицька С. О., Головань М. Є., Бражко О. А.

*Запорізький національний університет  
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

zm311270@gmail.com

У статті наведено результати аналізу кореляцій “структури-біологічної активності” похідних хіноліну та пірроло[1,2-а]хіноліну методами хемоінформатики. Основними завданнями цього дослідження були розрахунок, систематизація та аналіз отриманого масиву даних, які співвідносяться з різними біологічними ефектами. Результати отримані шляхом *in silico* розрахунків QSAR кореляцій для подальшого раціонального дизайну лікарських препаратів.

Визначено залежності “структура-токсичність” щодо вірогідного впливу фізико-хімічних та структурних особливостей досліджуваних сполук на їхню біологічну активність. Наведено математичні рівняння певних залежностей.

*Ключові слова: хінолін, пірроло[1,2-а]хінолін, методи хемоінформатики, QSAR аналіз, токсичність.*

Завгородний М. П., Бражко Е. А., Євлаш А. С., Абакумець Э. Н., Борисенко Д. Р., Стрельбицкая С. А., Головань М. Е., Бражко О. А. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА И ПИРРОЛО[1,2-А]ХИНОЛИНА МЕТОДАМИ ХЕМОИНФОРМАТИКИ / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

В статье представлены результаты анализа корреляции “структура-биологическая активность” производных хинолина и пирроло[1,2-а]хинолина методами хемоинформатики. Основными задачами данного исследования были расчет, систематизация и анализ полученного массива данных, которые соотносятся с различными биологическими эффектами. Результаты получены путем *in silico* расчетов QSAR корреляций для дальнейшего рационального дизайна лекарственных препаратов.

Были определены зависимости “структура-токсичность” относительно влияния физико-химических и структурных особенностей исследуемых соединений на их биологическую активность. Приведены математические уравнения определенных зависимостей.

*Ключевые слова: хинолин, пирроло[1,2-а]хинолин, методы хемоинформатики, QSAR анализ, токсичность.*

Zavgorodniy M. P., Brazhko E. A., Yevlash A. S., Abakumets E. M., Borysenko D. R., Strelbitskaya S. O., Holovan M. E., Brazhko O. A. ANALYSIS BY CHEMOINFORMATICS METHODS BIOLOGICAL ACTIVITY INDICATORS OF QUINOLINE AND PYRROLE[1,2-A]QUINOLINE DERIVATIVES / Zaporizhzhya national university, 69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

For conducting a computer experiment was used new software tool called QuS (read as “k’us”, abbrev. QSAR Server). One of it’s tasks is to integrate and coordinate the work of other software that performs individual stages of analysis. This development consists of two parts: user interface in form of a webpage and a web-server. Program management (web-server) is carried out through a webpage where are located necessary tools and the results of the analysis are displayed. This software development is written in the programming language Object Pascal (Web-Server) and JavaScript (User Interface) using Ready-made classes and libraries (Ararat Synapse, LCLBase, SynEdit) with open source code. To perform individual stages of QSAR analysis were used different software tools such as: PaDEL-Descriptor, McQSAR and some others. Verification of the correctness of the program was carried out by conducting QSAR analysis based on existing QSAR results analysis from publication in relevant scientific journals. A number of analyzes were held for obtaining correlation models using genetic algorithm. The statistical characteristic of the obtained equations was compared with the corresponding statistical characteristic of QSAR equations of models with selected for review of publications. The total size of sample that was used for the computer calculations – 64 compounds. The compounds used as the general sample – derivatives of quinoline and pyrrole[1,2-a]quinolone – are a part of a longstanding experimental base of the laboratory of biotechnology of physiologically active substances of Zaporizhzhya National University.

Investigation was conducted in two stages. The first stage is definition of physico-chemical and toxicity indicators for selected parameters (water solubility, lipophilicity, LC50 for Fathead minnow, *Daphnia magna*, IGC50 *Tetrahymena pyriformis*, LD50 bioaccumulation factor, total indicator of embryotoxic and teratogenic activity, an Emmos test). Second – a software algorithm for implementing the developed QSAR methodology study using derivatives of quinoline and pyrrole[1,2-a]quinoline. In the final conclusion presented results regarding using of software development QuS. Several thousand different regression equations were constructed with different statistical reliability and predictive power. First, among them were chosen only those equations, which have the square coefficient of correlation  $R^2$  and square coefficient of cross-validation  $Q^2$  greater than 0,7, after that was analysed second sample of received models. From the second sample were selected models that used no more than four DMS,  $R^2$  and  $Q^2$  were greater than 0,75, the equation did not contain specific mathematical functions, which uses in its work the genetic algorithm of McQSAR software (for example, “minimum” and “maximum” functions). Among the received equations were chosen three, which were used as finite regression models. Preliminary analysis of physical-and-chemical properties and obtained values DMS led to the following conclusions about the dependence between structures of the study sample of compounds and LD50 for mice with intraperitoneal administration:

- the probability of manifestation of the toxic effect increases in case of:
  - 1) the value of molar refraction is less than 70 cm<sup>3</sup>;
  - 2) the value of lipophilicity (Log P) is greater than one;
  - 3) the total number of atoms is less than 30;
- the probability of manifestation of the toxic effect is lower in compounds that have:
  - 1) 1) bigger amount of free acidic groups (carboxylic);
  - 2) 2) less value of the integral sum of atomic polarizations molecules, including atoms of the Hydrogen;
  - 3) 3) more methyl groups (CH<sub>3</sub>) and more Oxygen atoms.

In this way, we can assume that aforementioned factors which correlate with an increase of toxicity, may be related to the best transportation of compounds (which correspond to these factors) through cell membrane: greater lipophilicity, smaller molecule size, less value of refraction (which characterizes the actual volume of the molecule) and, accordingly, the less polarization ability.

*Key words: quinoline, pyrrole[1,2-a] quinoline, methods of chemoinformatics, toxicity*

## ВСТУП

Методи хемоінформатики, зокрема QSAR аналіз, сьогодні є одними з найбільш популярних та перспективних галузей обчислювальної хімії. Цим пояснюється активна розробка відповідного спеціалізованого програмного забезпечення. Проте серед існуючих програмних засобів для розв'язання задач QSAR аналізу не існує готових програмних комплексів у вільному доступі, які б відповідали можливості проведення усіх етапів аналізу в одній програмі: від етапу введення даних до генерації звіту [1, 2].

На основі цих вимог було розроблено новий програмний засіб під назвою QuS [3]. Одним із його завдань є інтегрування та координування роботи інших програмних засобів, які виконують окремі етапи аналізу. Серед тіпохідних хіноліну та пірроло[1,2-a]хіноліну існує значна кількість біологічно активних сполук широкого спектру дії, які можуть стати основою для нових біорегуляторів [2, 4]. Для вибору таких сполук вивчається спектр їхньої біологічної активності, рівень потенційної токсичності, визначається їхня фармакодинаміка. Саме цим пояснюється практична доцільність використання методів хемоінформатики.

Метою дослідження є систематизація та узагальнення даних, отриманих експериментальними методами для створення модульного базису, який надалі може бути використаний для направленою та більш селективного пошуку біоактивних сполук із заданими характеристиками.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сполуки, використані як генеральна вибірка – тіпохідні хіноліну та пірроло[1,2-a]хіноліну, – складають частину багаторічної експериментальної бази лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету [2, 4].

Для проведення комп'ютерного експерименту використано новий програмний засіб під назвою QuS [3]. Одним із його завдань є інтегрування та координування роботи інших програмних засобів, які виконують окремі етапи аналізу. Ця розробка складається з двох частин: інтерфейсу користувача у вигляді веб-сторінки та веб-серверу. Управління програмою

(веб-сервером) здійснюється через веб-сторінку, на якій розміщується необхідний інструментарій та панель на яку виводяться результати аналізу.

Ця програмна розробка написана мовою програмування Object Pascal (веб-сервер) та JavaScript (інтерфейс користувача) з використанням готових класів та бібліотек (Ararat Synapse, LCLBase, SynEdit) з відкритим вихідним кодом. Для виконання окремих етапів QSAR аналізу використано ряд програмних засобів, таких як: PaDEL-Descriptor, McQSAR та ін. [5-7].

Перевірка правильності та коректності роботи програми здійснена шляхом проведення аналізу на основі вже існуючих результатів QSAR з публікації у відповідних наукових журналах. Для отримання кореляційних моделей проведено ряд аналізів з використанням генетичного алгоритму. Статистична характеристика отриманих рівнянь порівняна із відповідною статистичною характеристикою рівнянь QSAR моделей з відібраних для перевірки публікацій [8-12]. Загальний обсяг вибірки, використаної для комп'ютерних розрахунків, – понад 150 сполук.

Дослідження проведено двома етапами. Перший етап – визначення фізико-хімічних показників та показників токсичної дії за обраними параметрами (розчинність у воді, ліпофільність, LC50 для *Fathead minnow*, *Daphnia magna*, IGC50 *Tetrahymena pyriformis*, LD50 – фактор біоаккумуляції, сумарний показник ембріотоксичної та тератогенної активності, тест Еймаса).

Другий – програмний алгоритм виконання розробленої методики проведення QSAR дослідження із тіопохідними хіноліну та пірроло[1,2-а]хіноліну. Із використанням власної програмної розробки QuS побудовано кілька тисяч регресійних рівнянь із різною статистичною надійністю та прогностичною силою. Спочатку серед них було відібрано лише ті рівняння, квадрат коефіцієнта кореляції  $R^2$  та квадрат коефіцієнта крос-валідації  $Q^2$  яких більше за 0,7. Після чого було проаналізовано отриману другу вибірку моделей. Із другої вибірки відібрано моделі, що використовували не більше чотирьох дескрипторів молекулярної структури (ДМС).  $R^2$  та  $Q^2$  були більше за 0,75, рівняння не містило специфічних математичних функцій, які використовує у своїй роботі генетичний алгоритм ПЗ McQSAR (наприклад, функції “мінімуму” та “максимуму”). Серед отриманих рівнянь вибрано три, використані як кінцеві регресійні моделі.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Програмний алгоритм забезпечує виконання розробленої методики проведення QSAR дослідження:

- передача налаштувань QSAR аналізу разом із даними про будову структур молекул та відповідними експериментальними даними сервера;
- опрацювання вхідних даних користувача сервером та створення вхідних даних для ряду операцій:
  - 1) пошук енергетично вигідних конформацій молекул (із мінімальною потенційною енергією);
  - 2) вирівнювання структур за шаблоном (Structural alignment) – вибір такого просторового розміщення молекулярної структури без змін довжин зв'язків та валентних кутів, за якого структури молекул максимально “накладаються” одна на одну;
- формування вхідних даних для розрахунку ДМС, розрахунок ДМС;
- формування вхідних даних для побудови математичної моделі (відбір та об'єднання даних користувача разом із розрахованими ДМС), побудова математичних моделей;
- аналіз отриманих результатів (сортування моделей за релевантністю, генерація формул та створення кінцевого звіту);
- видача статистично найбільш достовірних моделей користувачеві у веб-браузер разом із звітом.

Однією з головних особливостей роботи програми є можливість перегляду та редагування проміжних результатів, тобто можливість проведення аналізу в автоматичному та напівавтоматичному режимі. Для виконання задач розроблено методіку проведення QSAR аналізу для підвищення рівня контролю результатів виконання кожного етапу та точності результатів (рис. 1).

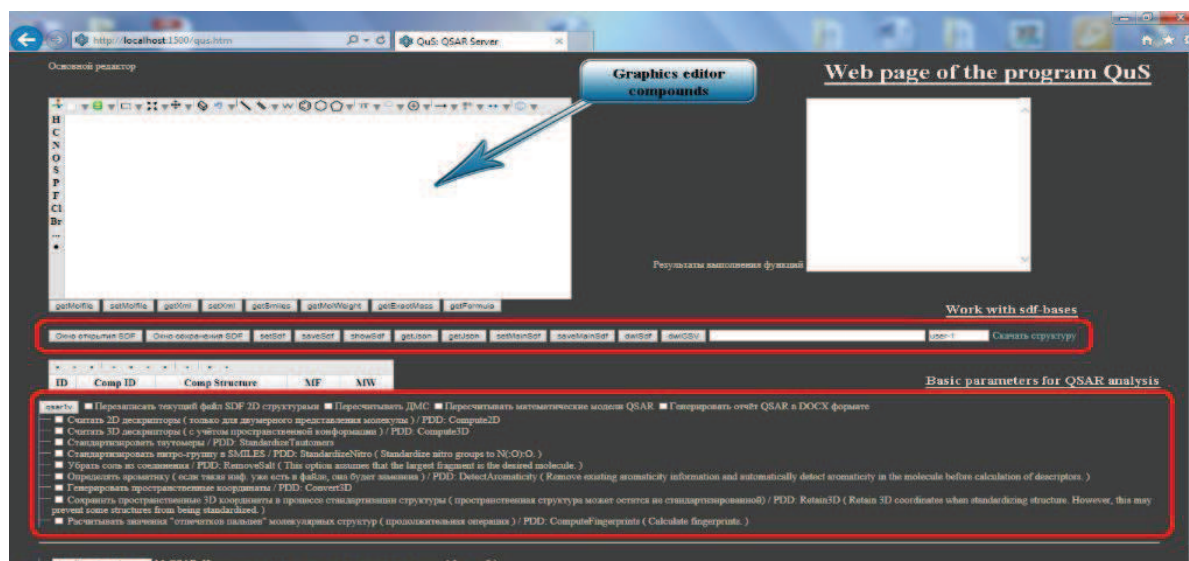


Рис. 1. Інтерфейс користувача у вигляді веб-сторінки

Алгоритм дослідження включає проміжний імпорт досліджуваних структур та введених експериментальних даних у ПЗ для роботи з молекулярними БД MDL/ISIS Base для більш зручної роботи зі структурами та пов'язаними з ними даними (рис. 2):

- 1) зручний аналіз, редагування, сортування даних;
- 2) генерація систематичних назв за номенклатурою IUPAC;
- 3) формування вибірок молекулярних структур;
- 4) пошук за структурними фрагментами.

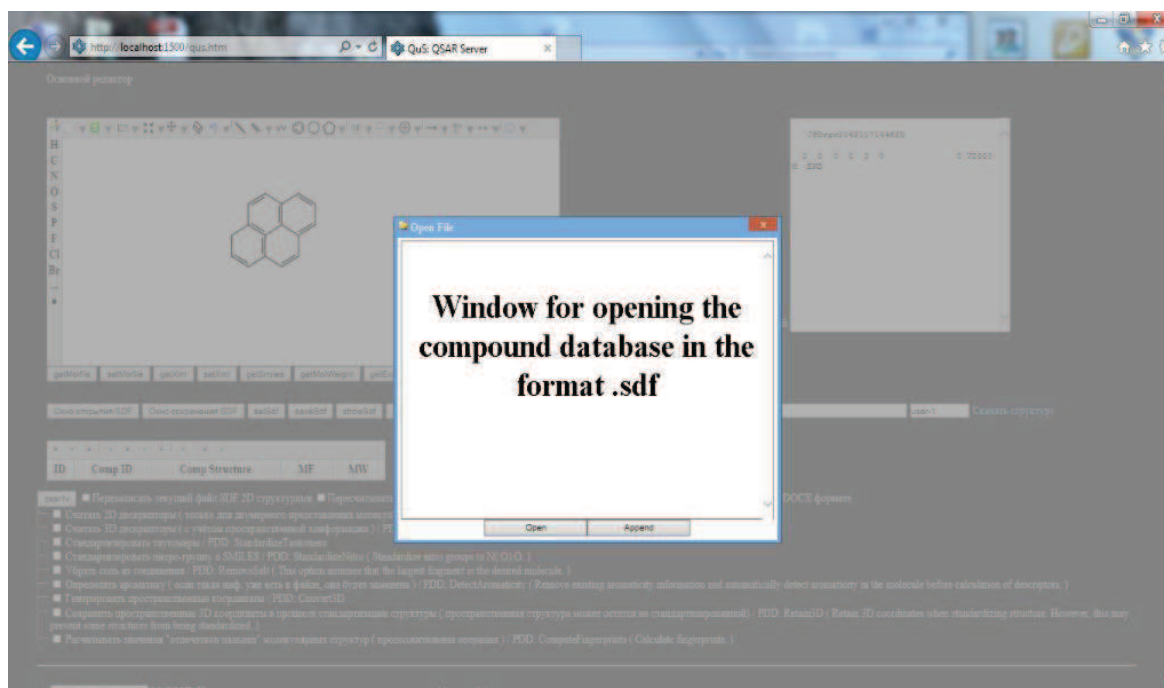


Рис. 2. Проміжний імпорт досліджуваних структур



Для генерації конформерів з найменшою потенційною енергією використано ПЗ Ballon [9, 13]. Отже, сформовано чіткий алгоритм проведення QSAR аналізу, результуючі моделі яких можна легко порівнювати одна з одною.

Підбір конформерів для досліджуваних сполук виконаний за допомогою ПЗ Ballon. Мінімізація енергії проходила методом молекулярної механіки із розставленням силових параметрів на атомах у силовому полі MMFF94. Середнє розраховане значення потенційної енергії отриманих конформацій досліджуваних сполук склало близько 140 кДж/моль, що свідчить про гарну мінімізацію просторової геометрії. Вирівнювання сполук проведено з використанням програми OBFIT, яка входить до складу програмного комплексу OpenBabel. Вирівнювання сполук проведено з використанням програми OBFIT, яка входить до складу програмного комплексу OpenBabel. Результуючі вирівняні структури зображені на рис. 3.

Значення середньоквадратичного відхилення атомних позицій RMSD (root-mean-square deviation) для вирівняних структур склало в середньому 0,26, що також є показником гарного вирівнювання структур, зважаючи на досить значну відмінність у довжині карбонового циклу та ступені розгалуженості замісників. Індекс геометричної подібності (shape similarity index) для нейтральних сполук (тобто за винятком солей) склав у середньому 0,77. Індекс геометричної подібності, зважених за зарядами (charge weighted shape similarity), склав у середньому 0,58, що свідчить про значну різницю у локалізації електронної густини на відповідних функціональних групах серед досліджуваних сполук.

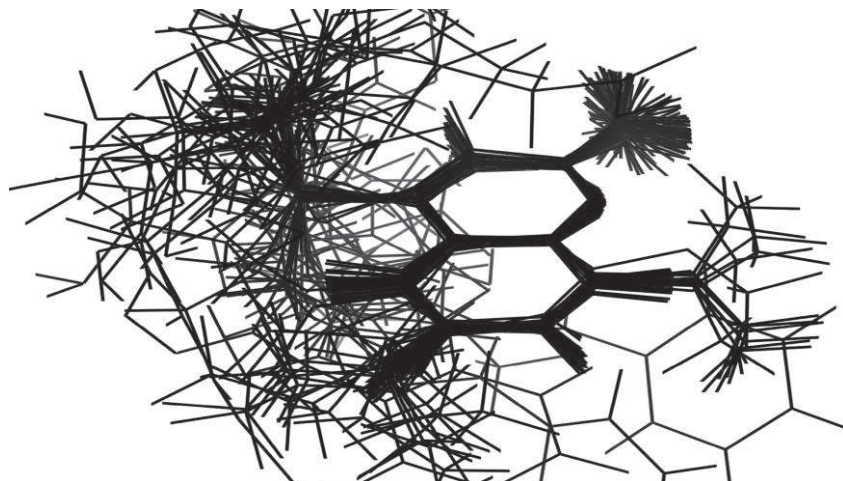


Рис. 3. Просторові конформації досліджених структур (стрижнева модель відображення)

Аналіз фізико-хімічних властивостей та отриманих значень ДМС привів до висновків щодо залежності між структурами досліджуваного набору сполук та LD50 для мишей при внутрішньоочеревному способі введення:

- вірогідність прояву токсичного ефекту зростає, якщо:
  - значення молярної рефракції складає менше 70 см<sup>3</sup>;
  - значення ліпофільності (Log P) більше за одиницю;
  - сумарна кількість атомів менша за 30;
- вірогідність прояву токсичного ефекту менша у сполук, що мають:
  - більшу кількість вільних кислотних груп (карбоксильних);
  - менше значення інтегральної суми атомних поляризацій молекули, включаючи атоми Гідрогену;
  - більшу кількість метильних груп та/або атомів Оксигену.

Отже, можна зробити припущення, що наведені фактори, які корелюють із збільшенням рівня токсичності, можуть бути пов'язані з кращим транспортуванням сполук (відповідають цим чинникам) крізь мембрани клітин: більша ліпофільність, менший розмір молекули, значення молярної рефракції (характеризує дійсний об'єм молекули) й, відповідно, меншу здатність до поляризації.

Аналіз, проведений у ПЗ DMax Chemistry Assistant, більшою мірою підтвердив існування двох закономірностей зменшення значення LD50:

- для структур, які відрізняються тільки атомом галогену в 6-му положенні хінолінового циклу, токсичність спадає в ряді Br > Cl > H, F;
- якщо заміщенню піддається меркаптогрупа в 4-му положенні хіноліну (5-му для пірроло[1,2-а]хіноліну), то токсичність таких споріднених сполук спадає із збільшенням довжини та ступеня насиченості карбонового ланцюга замісника.

Однак для різних фізико-хімічних показників та ДМС деякі сполуки не підпадають під цю тенденцію, що свідчить про більш складний характер зв'язку токсичної дії та метаболізму сполук у живому організмі і відповідних ДМС. Використовуючи кожен з обраних ПЗ, розраховано прогнозоване значення LD50 з використанням нових побудованих QSAR моделей або на основі вже існуючих моделей.

Найкращі результати одержано при використанні розширеного варіанта проведення QSAR аналізу в програмі QuS.

Автори отримали таку регресійну модель:

$$-\log(\text{IC}_{50}) = 115.6581 \cdot \text{most}^{+ve} \text{ potential} + (-0,1763) \cdot Q^{-2} + (-6.094) \cdot {}^5\chi^{\text{ch}} + 0.0058 \cdot \text{SK}(\text{hydrophobic area}) - 5.1891 \quad R^2 = 0.8467, Q^2 = 0.745 \quad (1)$$

Використовуючи розроблений програмний засіб QuS, отримали ряд моделей, серед яких можна виділити два нелінійні рівняння (в основі яких лежить розподіл Гаусса):

$$\text{IC}_{50} = 86.0001 \cdot e^{\frac{-[\text{RDF40m}-2.4726]^2}{2 \cdot [0.0137351]^2}} + 158.536 \cdot e^{\frac{-[\text{ATSC6c}+0.0735585]^2}{2 \cdot [-0.000116416]^2}} + 7.14676 \cdot 10^{28} \cdot e^{\frac{-[\text{minHCsats}+19.943]^2}{2 \cdot [-1.77109]^2}} + 39.1001 \cdot e^{\frac{-[\text{ATSC8e}+0.367634]^2}{2 \cdot [-0.00388236]^2}} + 32.5381 \cdot e^{\frac{-[\text{ATSC7e}+0.368691]^2}{2 \cdot [-0.0037202]^2}} \quad R^2 = 0.993323, Q^2 = 0.990805 \quad (2)$$

$$\text{IC}_{50} = 156.35 \cdot e^{\frac{-[\text{BCUTp}-1]-5.5998]^2}{2 \cdot [0.00750412]^2}} + 81.5964 \cdot e^{\frac{-[\text{BCUTp}-1]-5.66103]^2}{2 \cdot [0.000250681]^2}} + 10.2161 \cdot e^{\frac{-[\text{nAtomLC}-0.0112086]^2}{2 \cdot [-0.0854556]^2}} \quad R^2 = 0.927005, Q^2 = 0.932162 \quad (3)$$

Перше рівняння має найбільшу прогностичну силу, у другому – використовуються лише два Д при високій прогностичній силі. Значення показників ліпофільності (Log P) досліджуваних сполук знаходяться у діапазоні від -0,67 до 4,84. При цьому середній показник складає близько 2,5.

Встановлено, що сполуки, головною функціональною групою яких є залишок пропанової кислоти із аміногрупою у 2-му положенні, мають значне відхилення від середнього значення Log P у від'ємну область. При цьому ускладнення або заміщення аміногрупи збільшує показник Log P. Максимальне значення Log P має сполука, що характеризується наявністю фенільного радикала. Показник розчинності (Log S) лежить у діапазоні від -5.88 до -3.27. Середнє значення складає приблизно -4.20, що збігається з інтервалом багатьох відомих лікарських засобів [2].

Отримані результати перевірки свідчать про можливість використання цього програмного рішення для проведення QSAR аналізу, відносно оптимальність вибраного набору сторонніх програмних засобів та загальної вибраної методики проведення QSAR аналізу програмою, як мінімум, у межах зроблених перевірок відносно результатів обраних для апробації публікацій.

## ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та систематизовано дані про основні токсикологічні, фізико-хімічні властивості тіопохідних хіноліну та пірроло[1,2-а]хіноліну.
2. Розроблено та апробовано методу QSAR аналізу для дослідження токсикологічних властивостей органічних сполук. Створено нове програмне забезпечення QuS для проведення автоматизованого QSAR аналізу.
3. Побудовано та апробовано нові математичні моделі “структура-токсичність” для прогнозування значень величини напівлетальної дози тіопохідних хіноліну і пірроло[1,2-а]хіноліну.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бобкова Л. С., Чекман І. С., Яворовський О. П. Застосування методу QSAR в токсикології. *Современные проблемы токсикологии*. 2008. № 2. С. 78-86.
2. Бражко О. А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: дис. ... д-ра біол. наук: 02.00.10 / Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Київ, 2005. 456 с.
3. Zavgorodniy M. P., Brazhko A. A., Veselkov A. V. QuS: A Software for Automated QSAR analysis of Biologically Active Compounds. *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015: VII Intern. Conf.*, 9-13 November, 2015. Book Abstr, Kharkiv: Ekskluziv Publ., 2015. P 26.
4. Zefirov N. S., Palyulin V. A. Fragmental Approach in QSPR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002. Vol. 42 (5). P. 1112-1122.
5. Arakawa M., Hasegawa K., Funatsu K. The recent trend in QSAR modeling- variable selection and 3D-QSAR methods. *Current Computer-Aided Drug Design*. 2007. Vol. 3. P. 254-262. DOI: 10.2174/ 157340907782799417
6. Бражко А. А. Синтез, свойства и биологическая активность 2-тио- и 4-тио, 2-гидразино- и 4-гидразинохинолинов и их производных: автореф. дис. ... к.ф.н.: 15.00.02 / Національний університет “Львівська політехніка”. Львів, 1989. – 20 с.
7. Gaikwad J. V. Application of chemoinformatics for innovative drug discovery. *International Journal of Chemical Sciences and Applications*. 2010. Vol. 1. P. 16-24.
8. Martin T. M. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). U.S. Environmental Protection Agency: Washington DC, 2016. (інструмент програмного забезпечення) URL: <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
9. Tetko I.V. et all. Virtual computational chemistry laboratory - design and description *J. Comput. Aid. Mol. Des* / Tetko I.V. et all. 2005. Vol. 19. P. 453-464.
10. Mikko J. Vainio, Mark S. Johnson. McQSAR: A Multiconformational Quantitative Structure-Activity Relationship Engine Driven by Genetic Algorithms. *J. Chem. Inf. Model*. 2005. Vol. 45. P. 1953-1961.
11. Prajapati K., Singh S., Pathak A. K., Meht P. QSAR analysis on some 8-methoxyquinoline derivatives as H37RV inhibitors. *Int. J. Chem Tech Res*. 2011. Vol. 193. P. 408-422.
12. Abhinav P. M. 2D-QSAR study of 2,5-dihydropyrazolo[4,3-c]quinoline-3-one a novel series of PDE-4-inhibitors. *Int. J. Pharmaceutical and Biomedical Sci*. 2012. Vol. 3(1). P. 105-111.
13. Abolghasem J., Mohammad A.F. Experimental and Computational Methods Pertaining to Drug Solubility. *Toxicity and Drug Testing*. 2012. P. 187-197.

## REFERENCE

1. Bobkova L. S., Chekman I. S., Javorovs'kij O. P. Zastosuvannja metodu QSAR v toksikologii. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2008. № 2. S. 78-86.
2. Brazhko O. A. Biologichno aktivni pohidni hinolinu ta akridinu z azoto- ta sirkovmisnimi funkcional'nimi grupami: dis. ... d-ra biol. nauk: 02.00.10 / Institut bioorganichnoyi himiyi ta naftohimii NAN Ukrayini. Kiyiv, 2005. 456 s.
3. Zavgorodniy M. P., Brazhko A. A., Veselkov A. V. QuS: A Software for Automated QSAR analysis of Biologically Active Compounds. *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015: VII Intern. Conf.*, 9-13 November, 2015. Book Abstr, Kharkiv: Ekskluziv Publ., 2015. P 26.
4. Zefirov N. S., Palyulin V. A. Fragmental Approach in QSPR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002. Vol. 42 (5). P. 1112-1122.
5. Arakawa M., Hasegawa K., Funatsu K. The recent trend in QSAR modeling- variable selection and 3D-QSAR methods. *Current Computer-Aided Drug Design*. 2007. Vol. 3. P. 254-262. DOI: 10.2174/157340907782799417
6. Brazhko A. A. Sintez, svojstva i biologicheskaja aktivnost' 2-tio- i 4-tio, 2-gidrazino- i 4-gidrazinohinolinov i ih proizvodnyh: avtoref. dis. ... k.f.n.: 15.00.02 / Nacional'nij universitete "L'vivs'ka politehnika". L'viv, 1989. – 20 s.
7. Gaikwad J. V. Application of chemoinformatics for innovative drug discovery. *International Journal of Chemical Sciences and Applications*. 2010. Vol. 1. P. 16-24.
8. Martin T. M. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). U.S. Environmental Protection Agency: Washington DC, 2016. (instrument programnogo zabezpechennya) URL: <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
9. Tetko I. V. et all. Virtual computational chemistry laboratory - design and description *J. Comput. Aid. Mol. Des / Tetko I. V. et all.* 2005. Vol. 19. P. 453-464.
10. Mikko J. Vainio, Mark S. Johnson. McQSAR: A Multiconformational Quantitative Structure-Activity Relationship Engine Driven by Genetic Algorithms. *J. Chem. Inf. Model.* 2005. Vol. 45. P. 1953-1961.
11. Prajapati K., Singh S., Pathak A.K., Meht P. QSAR analysis on some 8-methoxyquinoline derivatives as H37RV inhibitors. *Int. J. Chem Tech Res.* 2011. Vol. 193. P. 408-422.
12. Abhinav P. M. 2D-QSAR study of 2,5-dihydropyrazolo[4,3-c]quinoline-3-one a novel series of PDE-4-inhibitors. *Int. J. Pharmaceutical and Biomedical Sci.* 2012. Vol. 3(1). P. 105-111.
13. Abolghasem J., Mohammad A. F. Experimental and Computational Methods Pertaining to Drug Solubility. *Toxicity and Drug Testing*. 2012. P. 187-197.