

УДК 615.244:502.55(477.64 – 2)

## БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ 4-ТІОПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ

*Завгородній М.П., к.б.н., доцент*

*Запорізький національний університет*

Вивчено вплив замісників у 6-му положенні хінолінового циклу на антиоксидантну, токсичну, протиішемічну, гепатопротекторну й антимікробну активність сполук ряду 4-тіопохідних хіноліну.

Прогноз біологічної активності 4-тіопохідних хіноліну за допомогою комп'ютерної програми PASS показав, що похідні хіноліну є перспективним класом сполук з антиоксидантною, протиішемічною, гепатопротекторною та іншою дією.

Встановлено, що 4-тіопохідні хіноліну в досліджах *in vitro* мають властивості „пасток” супероксиданіону й гідроксилрадикалу у водному середовищі та ліпідній фазі.

Показано, що досліджувані сполуки є нетоксичними і мають виражену антиоксидантну, протиішемічну та гепатопротекторну активність, знижуючи в умовах *in vivo* показники окисного стресу при гіпоксії мозку і хронічній інтоксикації печінки, діючи, можливо, як молекули антиоксидантного захисту.

Наявність у 6-му положенні хінолінового циклу метоксигрупи збільшувала протиішемічну дію сполук, а етоксигрупи підвищувала гепатопротекторну активність.

*Ключові слова: 4-тіопохідні хіноліну, комп'ютерний прогноз біологічної активності, антиоксидантна активність, перекисне окислення ліпідів, окисний стрес, гепатопротекторна дія.*

Завгородній М.П. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 4-ТИОПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА / Запорожский национальный университет, Украина.

Изучено влияние заместителей 6-го положения хинолинового цикла на антиоксидантную, токсическую, противоишемическую, гепатопротекторную и антимикробную активность в ряде 4-тиопроизводных хинолина.

Осуществлен прогноз биологической активности 4-тиопроизводных хинолина с помощью компьютерной программы PASS, который показал, что производные хинолина являются перспективным классом соединений для поиска биологически активных веществ с антиоксидантным, противоишемическим, гепатопротекторным действием.

По результатам проведенных экспериментальных исследований было установлено, что синтезированные соединения в моделях генерации ПОЛ *in vitro* проявляют антиоксидантные свойства: снижают образование свободных радикалов, проявляя свойства „ловушек” супероксид-аниона в водной фазе, перехватывают гидроксилрадикалы в гетерогенной системе и являются протекторами меркаптогрупп протеинов, включая ферменты антиоксидантной защиты (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза), снижают уровень образования МДА.

Показано, что исследуемые соединения имеют выраженную антиоксидантную, противоишемическую и гепатопротекторную активность, снижая в условиях *in vivo* показатели окислительного стресса при гипоксии мозга и хронической интоксикации печени, действуя, возможно, как молекулы антиоксидантной защиты и индукторы синтеза антиоксидантных ферментов.

Введение в 6-е положение хинолинового цикла этоксигруппы увеличивало гепатопротекторное действие.

*Ключевые слова: 4-тиопроизводные хинолина, компьютерный прогноз биологической активности, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, окислительный стресс, гепатопротекторная активность.*

Zavgorodny M.P. BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW QUINOLINE 4-THIODERIVATIVES / Zaporizhzhya national university, Ukraine.

The study of the influence of the 6th position quinoline substitutes both in carboxyl and aminogroup L-cysteine residue on the antioxidant, toxic, anti-ischemic, hepatoprotective and antimicrobial activity in quinoline 4-thioderivatives range.

We have performed the prognosis of quinoline 4-thioderivatives biological activity with the aid of computer program PASS which has shown that quinoline derivatives are perspective class of compounds for searching of biologically active substances with antioxidant, anti-ischemic, hepatoprotective and other actions.

It has been determined that quinoline 4-thioderivatives *in vitro* experiments has „trap” properties for superoxidanion and hydroxylradical in aqueous medium and lipid phase.

It has been shown that the compounds studied are little or nontoxic and have an expressed antioxidant, anti-ischemic and hepatoprotective activity *in vivo* reducing the indices of oxidizing stress in cerebral hypoxia and chronic hepatic intoxication, acting, perhaps, as antioxidant protection molecules. The existence of methoxygroup in the 6th

position of quinoline cycle has increased anti-ischemic action of the compounds synthesized and ethoxygroup has risen hepatoprotective activity.

*Key words: quinoline 4-thioderivatives, computer prognosis biological activity, antioxidant activity, oxidizing stress, hepatoprotective activity.*

## ВСТУП

В арсеналі сучасної медицини існує багато ефективних лікарських засобів із групи похідних хіноліну (хінозол, нітросолін, ентеросептол, хіноцид тощо). У першу чергу похідні хіноліну відомі як антимікробні та протипаразитні препарати. Похідні цього азогетероциклу також проявляють протипухлинну, анальгетичну, фунгістатичну, нейротропну, антиоксидантну, протиішемічну й інші види дії. Крім того, хінолінові сполуки відомі як ветеринарні препарати, пестициди, барвники, аналітичні реагенти тощо [1-4].

Однією з найважливіших проблем вітчизняної хіміотерапії є пошук нових препаратів з антимікробною активністю, що зумовлено резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків та сульфаніламідних препаратів. Також треба відзначити, що похідні хіноліну здатні гальмувати виникнення резистентних штамів мікроорганізмів. Але здебільшого досліджені аміно- та гідроксипохідні, а тіопохідні хіноліну ще недостатньо вивчені [5-7].

Дослідження останніх років свідчать про стрімке зростання антиоксидантної фармакопрофілактики та фармакотерапії. Тому пошук ефективних антиоксидантів є важливим і актуальним [8].

Оскільки природний L(-)-цистеїн не тільки входить до складу білків, а також бере участь у багатьох важливих біохімічних процесах, то поєднання його із залишком хіноліну, можливо, є перспективним щодо посилення біологічної дії і створення ефективних антиоксидантів [9-13].

Прогнозування біологічної активності серед S-заміщених хіноліну за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) показало, що ці похідні хіноліну є перспективним класом сполук з антиоксидантною, антивиразковою, протиішемічною, радіопротекторною, гепатопротекторною, нейротропною та іншою дією. Усе вищезазначене свідчить про актуальність пошуку нових високоефективних і малотоксичних сполук з антиоксидантною, протиішемічною, гепатопротекторною та протимікробною активністю серед похідних S-(хінальдин-4-іл)-L-цистеїну.

Тому мета роботи вивчити вплив замісників 6-го положення хінолінового циклу на антиоксидантну, токсичну, протиішемічну, гепатопротекторну й антимікробну активність сполук ряду 4-тіопохідних хіноліну та знайти найбільш активні сполуки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

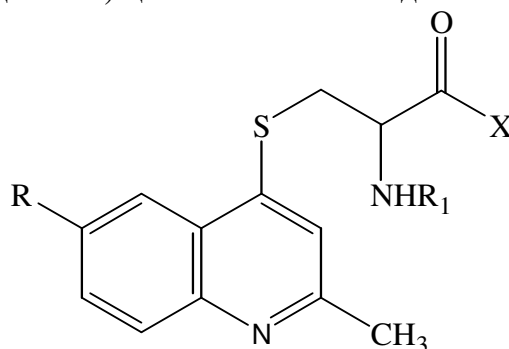
Як об'єкт дослідження використовували нові 4-тіопохідні хіноліну, які було синтезовано на кафедрі хімії Запорізького національного університету (табл. 1, табл. 2).

Будову сполук доведено за допомогою даних елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, а чистота – за допомогою тонкошарової хроматографії.



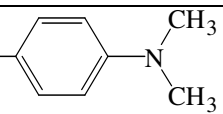
Антиоксидантна активність (АОА) синтезованих сполук *in vitro* вивчалася на трьох моделях ініціації утворення вільних радикалів кисню та їх біологічної дії: інгібування супероксидрадикала, ферментативне ініціювання ПОЛ, неферментативне ініціювання ПОЛ [14].

Дослідження антиоксидантної активності 4-тіопохідних хіноліну на моделі гальмування окислення адреналіну. Для скринінгових досліджень АОА в дослідах *in vitro* використовували метод вивчення впливу ФАР на швидкість реакції автоокислення адреналіну в адренохром, який ґрунтується на інгібуванні фізіологічно активними речовинами активних форм кисню.

Таблиця 1 – (S-хінальдин-4-іл)-цистеїн та його похідні



(сполуки 2.1-2.35)

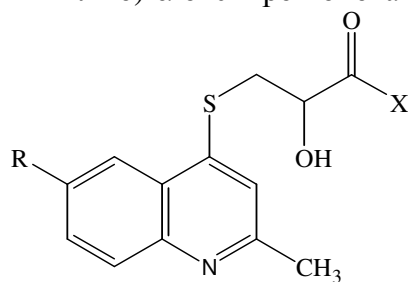
№ сполуки	R	R <sub>1</sub>	X
2.1	H	H	OH
2.2	OCH <sub>3</sub>	-, -	OH
2.3	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-, -	OH
2.4	H	-, -	O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
2.5	OCH <sub>3</sub>	-, -	O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
2.6	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-, -	O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
2.7	H	-, -	O <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
2.8	OCH <sub>3</sub>	-, -	O <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
2.9	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-, -	O <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
2.10	H	-, -	O NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>
2.11*	H	-, -	OH
2.12	H	-, -	O <sup>-</sup> H <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 
2.13	H	-, -	O <sup>-</sup> H <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 
2.14	H	-, -	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2.15	OCH <sub>3</sub>	-, -	OCH <sub>3</sub>
2.16	OCH <sub>3</sub>	-, -	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2.17	OCH <sub>3</sub>	-, -	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
2.18	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-, -	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2.19**	H	=CH- 	OH
2.20**	OCH <sub>3</sub>	-, -	OH
2.21**	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-, -	OH
2.22**	H	-, -	O Na <sup>+</sup>
2.23**	H	-, -	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2.24	H	H	NH-NH <sub>2</sub>
2.25	OCH <sub>3</sub>	-, -	NH-NH <sub>2</sub>
2.26	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-, -	NH-NH <sub>2</sub>

№ сполуки	R	R <sub>1</sub>	X
2.27	H	-,-	
2.28	OCH <sub>3</sub>	-,-	-,-
2.29	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-,-	-,-
2.30	H	-,-	NH-N=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NO <sub>2</sub>
2.31	H	-,-	NH-N=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-NO <sub>2</sub>
2.32	OCH <sub>3</sub>	-,-	NH-N=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-NO <sub>2</sub>
2.33	OCH <sub>3</sub>	-,-	NH-N=CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
2.34	H	-,-	NH-N=CH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-OH-5-Br
2.35	H	-,-	

Примітки:

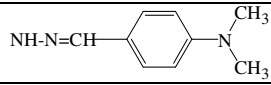
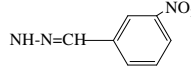
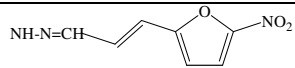
- \* – гідрохлорид
- \*\* – в аміногрупі заміщені два атоми водню на залишок N,N'-диметил-п-бензальдегіду

Таблиця 2 – β-(метилхінолін-4-ілтію)-α-оксипропіонова кислота та її похідні



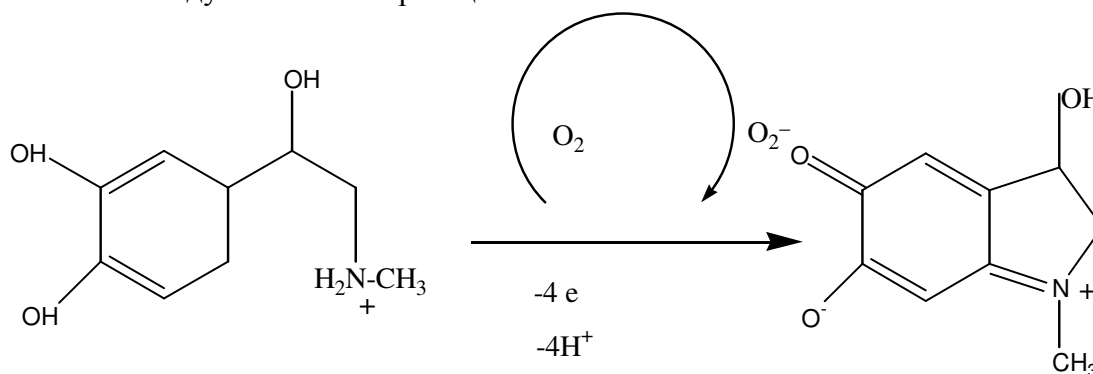
(сполуки 2.35-2.55)

№ сполуки	R	X
2.36	H	OH
2.37	OCH <sub>3</sub>	OH
2.38	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH
2.39	H	O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
2.40	OCH <sub>3</sub>	O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
2.41	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
2.42	H	O <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
2.43	OCH <sub>3</sub>	O <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
2.44	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
2.45*	H	OH
2.46	H	
2.47	H	
2.48	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2.49	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2.50	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
2.51	H	NH-NH <sub>2</sub>

№ сполуки	R	X
2.52	OCH <sub>3</sub>	NH-NH <sub>2</sub>
2.53	OCH <sub>3</sub>	NH-N=CH- 
2.54	OCH <sub>3</sub>	NH-N=CH- 
2.55	OCH <sub>3</sub>	NH-N=CH- 

Примітка: \* – гідрохлорид

В основі методу лежить така реакція:



адреналін

$\lambda_{\max}=270$  нм в 0,010 М НСІ  
 $\epsilon = 2,6 \times 10^3$  м<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>

адренохром

$\lambda_{\max}=485$  нм при рН = 7,0  
 $\epsilon = 4,5 \times 10^3$  м<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>

Неферментативна реакція окислення адреналіну в адренохром, що відбувається в лужному середовищі, супроводжується накопиченням вільного аніон-радикала кисню O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Тому досліджувалася здатність синтезованих сполук «гасити» аутоокислення адреналіну в адренохром диоксид аніоном у водному середовищі.

АОА досліджуваних препаратів виражали у % за формулою:

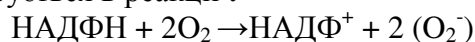
$$\text{АОА} = \frac{(D_x - D_0)}{D_x} * 100 \% , \text{ де}$$

D<sub>x</sub> – оптична густина, що відображає швидкість неінгібованого аутоокислення адреналіну;

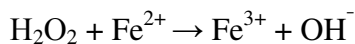
D<sub>0</sub> – оптична густина, що відображає швидкість аутоокислення адреналіну в присутності досліджуваних речовин.

Дослідження антиоксидантної активності 4-тіопхідних хіноліну на моделі ферментативного ініціювання ПОЛ. Для оцінки АОА фізіологічно активних речовин застосовували метод, де в системі стимулюються реакції ВРО шляхом активації ферментативного (НАДФН-залежного) ліпоперекислення .

Супероксид-аніон генерується в реакції :



Досліджували антиоксидантні властивості 4-тіопхідних хіноліну в умовах реалізації реакції Фентон:



В присутності іонів Fe<sup>2+</sup> в системі утворюються гідроксил-радикали, які є ініціаторами окислювання HS-протеїнів і ланцюгових реакцій перекісного окислювання ліпідів. Тому ця модель дає можливість стверджувати про HS-протекторну активність ФАР.

АОА обчислюють за формулою:

$$AOA = \frac{(C_x - C_0)}{C_x} * 100 (\%), \text{ де}$$

$C_x$  – концентрація МДА в контрольних пробах;

$C_0$  – концентрація МДА в досліджуваних пробах.

Дослідження антиоксидантної активності 4-тіопохідних хіноліну на моделі неферментативного ініціювання ПОЛ. Метод ґрунтується на оцінці інгібуючого впливу ФАР на ВРО, яке ініціювали в ліпосомах курячого яйця іонами  $Fe^{2+}$ , що моделює неферментативний процес ліпопереокислення. Цей метод дозволяє зробити висновок про активність ФАР як „пасток” ліпідрозчинних радикалів.

Еталон порівняння –  $\alpha$ -токоферол і 2,6 – дитретбутил-4-метилфенол (дibuнол, іонол). АOA обчислювали, як наведено вище.

Оцінку біологічної ефективності *in vivo* 4-тіопохідних хіноліну вивчали на моделі окисного стресу, який спричиняли перев'язкою загальної сонної артерії головного мозку [15]. Дослідження антиоксидантної та протиішемічної активності синтезованих сполук проводили на 120 білих щурах лінії Вістар, масою 220-260 грамів, отриманих з питомника Інституту фармакології й токсикології АМН України. Усі тварини обох статей утримувалися на стандартному раціоні харчування.

Експериментальну ішемію головного мозку викликали однобічною перев'язкою загальної сонної артерії шляхом виділення й накладання лігатури під небуталовим наркозом (40 мг/кг).

Дослідження проведені на 6 групах тварин: 1-а група – інтактні тварини; 2-6 групи – тварини з однобічною перев'язкою загальної сонної артерії; 2-а група – оперовані тварини; тваринам 3-5 груп вводили відповідно досліджувані сполуки: натрієву сіль  $\beta$  -(2-метилхінолін-4-ілтію)-  $\alpha$ -оксипропіонової кислоти (сполука 2.48), натрієву сіль  $\beta$  -(6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-  $\alpha$ -оксипропіонової кислоти (сполука 2.49), натрієву сіль  $\beta$  -(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-  $\alpha$ -оксипропіонової кислоти (сполука 2.50), препарати вводили щодня протягом 4 діб після оперативного втручання, внутрішньочеревинно в дозах 1/50 ЛД<sub>50</sub> (приблизно 50 мг/кг.); тваринам 6-ї групи вводили еталон порівняння - 2-оксо-1-пірролідінілацетамід (пірацетам) у дозі 200 мг/кг маси, 2,6-дитретбутил-4-метилфенол (дibuнол) та альфа-токоферол – підшкірно в дозі 50 мг/кг.

Тварини виводилися з експерименту в ранковий час під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг) на 4 добу експерименту. Після досягнення глибокого наркозу розрізалася передня стінка живота і черевна порожнина, і після введення голки в район біфуркації аорти проводився забір крові. У тварин з експериментальною ішемією головного мозку швидко розкривалася черепна коробка, витягували ішемізовану півкулю й заморожували в рідкому азоті.

Кров збирали в пробірки, оброблені трилоном Б (200 мг на 100,0 мл фізіологічного розчину), які знаходилися в льодовій бані. Після центрифугування (3000 об/хв) плазма забиралася на дослідження. Еритроцити після двократного обмивання фізіологічним розчином підлягали холодовому гемолізу, гемолізат розводили 1:500. Заморожені в азоті тканини головного мозку гомогенезували у фарфорових ступках. Екстракцію цитозольної фракції розводили 0,15 М розчином KCl із розрахунку тканини розчину KCl 1:4.

Після центрифугування при +4°C і 1500 g супернатант зливали в чисті пробірки. З осаду проводили екстракцію ліпідів 5,0 мл гептан-ізопропанольною сумішшю (2:1) за методом Кейтса. Безбілковий екстракт одержували додаванням точної ваги гомогенату тканини в хлорну кислоту (0,6 М HClO<sub>4</sub>), із подальшою нейтралізацією 5 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> за метилоранжем

Інтенсивність процесів ВРО в тканинах головного мозку оцінювали за накопиченням початкових, проміжних і кінцевих продуктів – дієнових кон'югатів (ДК), триєнкетонів (ТК) і малонового діальдегіду (МДА).

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1), каталази (КФ 1.11.1.6), глутатіонпероксидази (ГПР, КФ 1.11.1.9) та вмістом  $\alpha$ -токоферолу.

Стан вуглеводно-енергетичного обміну визначали за рівнем аденілових нуклеотидів, лактату, пірувату й малату. З цією метою використовували уніфіковані методи [16].

Оцінку гепатопротекторної активності 4-тіопохідних хіноліну проводили в умовах інтоксикації барбітуратом натрію [17].

Система антиоксидантного захисту оцінювалася за активністю ферментів: СОД, глутатіонредуктази (ГР, КФ.1.6.4.2) та ГПР, а також за рівнем кінцевого продукту ВРО – МДА [18].

У значенні біохімічних маркерів пошкодження гепатоцитів використовувалася активність амінотрансфераз – АлТ (К.Ф.2.6.1.1) та АсТ (К.Ф.2.6.1.2) у сироватці крові [16].

Комп'ютерний прогноз біологічної активності серед 4-S-похідних хіноліну виконано програмою PASS [19].

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

За результатами проведених досліджень було виявлено, що синтезовані сполуки в моделях генерації ПОЛ *in vitro* виявляють антиоксидантні властивості: знижують утворення вільних радикалів, виявляючи властивості „пасток” супероксид-аніону у водній фазі, перехоплюють гідроксилрадикали в гетерогенній системі і є протекторами меркаптогруп протеїнів, враховуючи ферменти антиоксидантного захисту (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза) (таблиця 3), знижують рівень утворення МДА.

Встановлено, що ступінь прояву антиоксидантних і протекторних властивостей визначається замісниками у 6-му положенні хінолінового циклу.

Найбільшу антиоксидантну активність на моделі гальмування окислення адреналіну виявили: натрієва сіль  $\beta$ -(6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти (сполука 2.39), та N-(4,4'-диметиламінобензиліден)-S-(6-метокси-2-метилхінолін-4)-L-цистеїну (сполука 2.20). Заміна  $\text{NH}_2$  групи на  $\text{OH}$  і перехід до N-похідних, а також введення в 6-те положення  $\text{OCH}_3$  збільшувало антиоксидантну активність 4-тіопохідних хіноліну як „пасток” супероксид-аніону.

Найбільшу АОА на моделі ферментативного ініціювання ПОЛ проявляє S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (2.1). АОА цієї сполуки перевищує еталони порівняння - метіонін та унітіол. Введення в 6-е положення хінолінового циклу метокси ( $-\text{OCH}_3$ ) та етоксид ( $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ) груп дещо знижує АОА. Перехід від кислот до гідразидів знижує АОА на цій моделі. АОА гідразиду S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на 29 % менша ніж у відповідної кислоти ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих результатів на моделі неферментативного ініціювання ПОЛ показав, що досліджені сполуки є ефективними „пастками” активних радикалів у ліпідній фазі, чотири з яких (2.5, 2.20, 2.25, 2.40) перевищують ефект препаратів порівняння  $\alpha$ -токоферолу та дибунолу.

Найбільшу активність показали : N-(4,4'-диметил-амінобензиліден)-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4)-L(-)-цистеїн (2.21), АОА якого перевищує активність дибунолу на 44%, а  $\alpha$ -токоферолу - на 63% ( $p < 0,05$ ). Введення в 6-те положення  $\text{OC}_2\text{H}_5$ -групи збільшує АОА на даній моделі. Активні сполуки - натрієва сіль  $\beta$ -(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтію)- $\alpha$ -

пропіонової кислоти (2.41) та гідразид S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (2.25) мають АОА 69,5 % та 69,6% відповідно.

Встановлено, що більшість досліджених сполук мають низьку токсичність ( $LD_{50}$  лежить у межах 140-1300 мг/кг), що дозволяє віднести їх до груп нетоксичних, малотоксичних і помірно токсичних. Введення в 6-те положення хінолінового циклу замісників (етокси-, метоксигрупи) зменшує токсичність. Етерифікація кислот та заміна ефірної групи на аміно- чи гідразиногрупу збільшує токсичність сполук.

На моделі окисного стресу при ішемії головного мозку введення нетоксичних натрієвих солей  $\beta$ -(2-метилхінолін-4-ілтію)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти у дозі  $1/50 LD_{50}$  (еталони порівняння -  $\alpha$ -токоферол та 2,6-дитретбутил-4-метилфенол) наближає до норми стабільність мембран клітин тканини мозку, рівень активності ферментів антиоксидантного захисту, рівень продуктів ПОЛ, показники енергетичного обміну. Досліджена активність у значній мірі залежить від природи замісника в 6-му положенні хінолінового циклу. Введення в 6-те положення хінолінового циклу метоксигрупи збільшувало антиоксидантну та протиішемічну дію (рис. 1, рис. 2).

Натрієва сіль  $\beta$ -(6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти (сполука 2.39) наближала співвідношення СОД/МДА до норми (рис.3).

На моделі барбітуратової інтоксикації печінки введення нетоксичних натрієвих солей похідних  $\beta$ -(2-метилхінолін-4-ілтію)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти в дозі  $1/50 LD_{50}$  (еталон порівняння - комплекс флавоноїдів (силібор) наближає до норми стабільність мембран гепатоцитів, рівень активності ферментів антиоксидантного захисту, рівень продуктів ПОЛ.

Введення в 6-те положення хінолінового циклу етоксигрупи збільшувало гепатопротекторну дію (рис. 4).

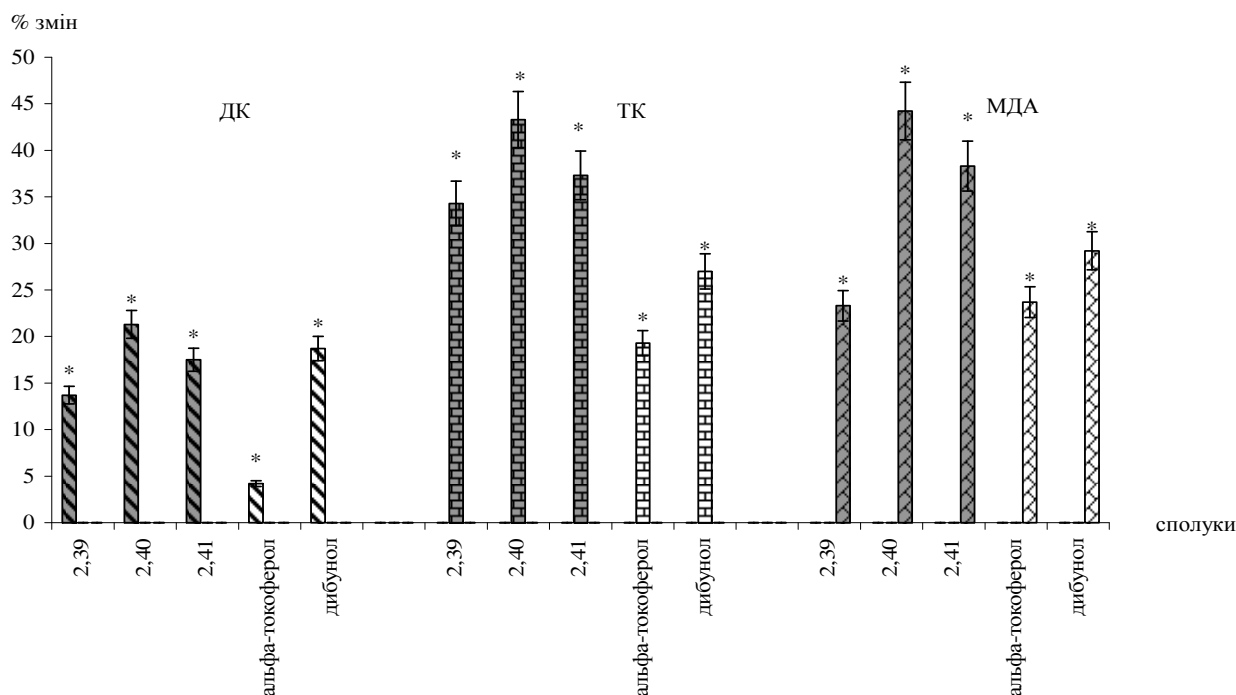


Рис. 1 – Вплив натрієвих солей  $\beta$ -(2-метилхінолін-4-ілтію)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти на вміст продуктів ВРО при гострому порушенні кровообігу мозку (Тут та у наступних рисунках різниця вірогідна порівняно з контрольною групою \* -  $P < 0,05$ ).

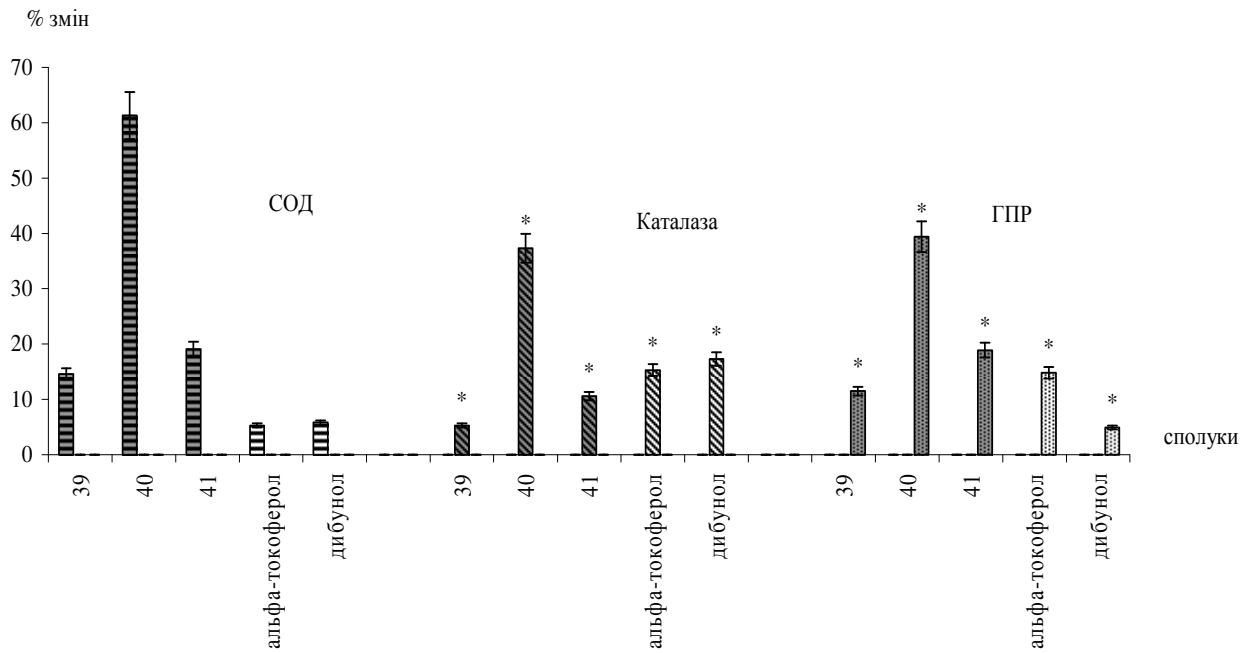


Рис.2 – Вплив натрієвих солей  $\beta$ -(2-метилхінолін-4-ілтіо)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти на активність АО-ферментів у ішемізованому головному мозку

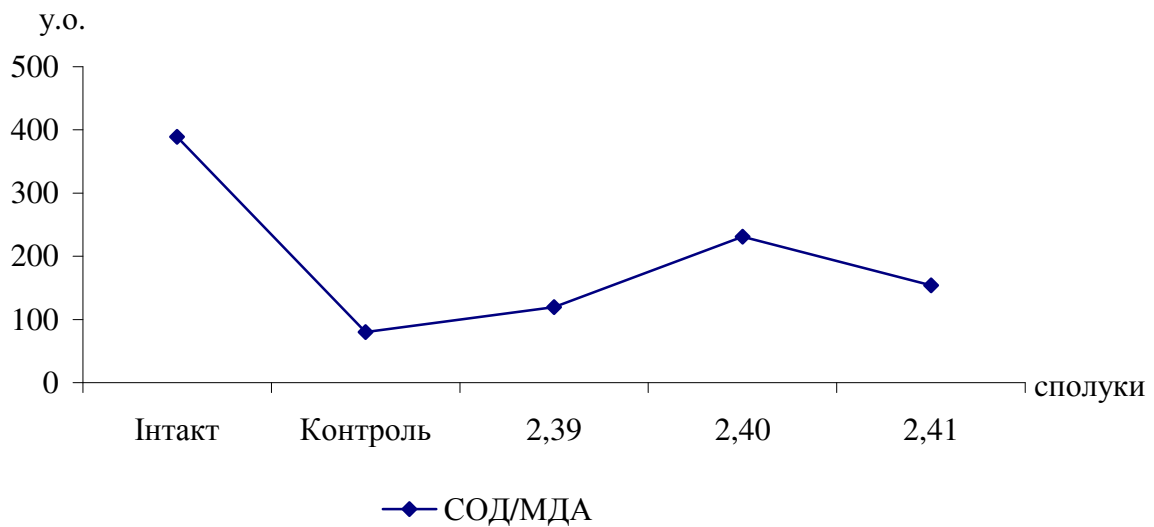


Рис.3 – Співвідношення між активністю СОД та рівнем МДА при гострому порушенні мозкового кровообігу

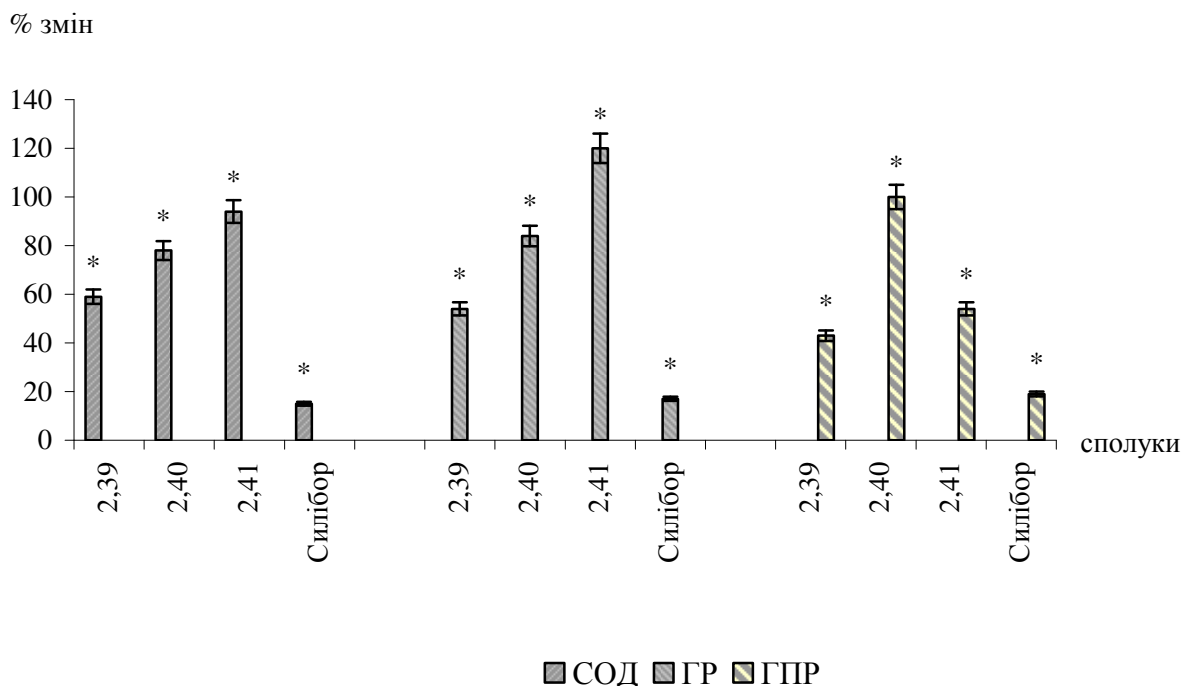


Рис. 4 – Вплив натрієвих солей похідних  $\beta$ -(2-метилхінолін-4-ілтію)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти на активність антиоксидантних ферментів при експериментальній інтоксикації

У сполуки 2.40 співвідношення СОД/МДА найбільш наближалось до норми (рис. 5).

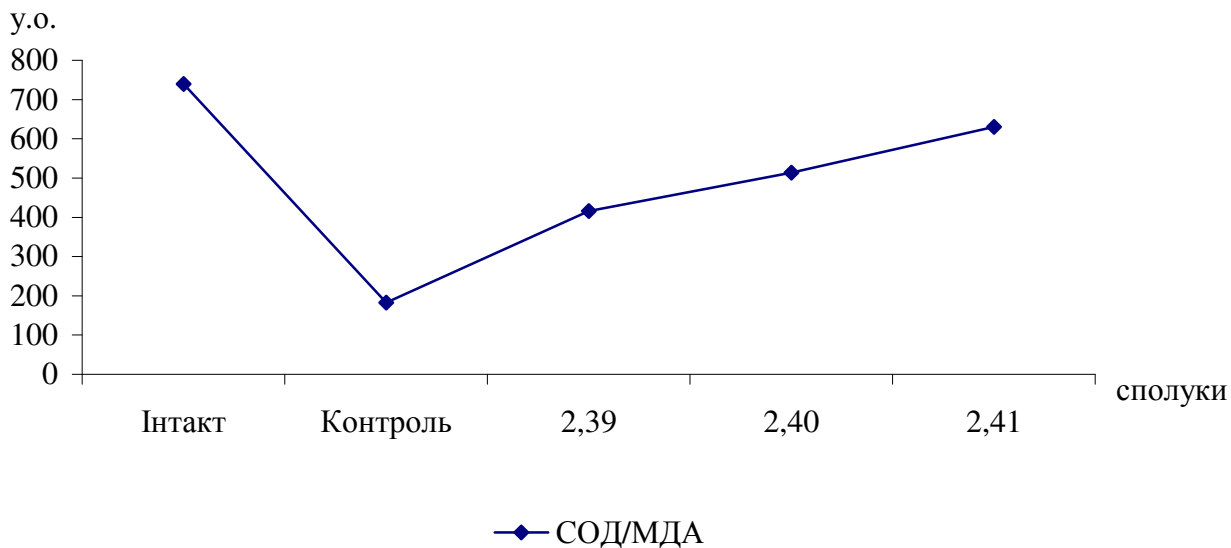


Рис. 5 – Співвідношення між активністю СОД та рівнем МДА при експериментальній барбітуратовій інтоксикації

Таким чином, в результаті проведеного первинного біологічного скринінгу були виявлені сполуки зі значним біологічним ефектом (сполуки 2.40, 2.41).

Тому натрієві солі похідних  $\beta$ -(2-метилхінолін-4-ілтію)- $\alpha$ -оксипропіонової кислоти є перспективними сполуками для створення антиоксидантів та подальшого вивчення спектру біологічної дії.

## ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано вплив замісників 6-го положення хінолінового циклу на антиоксидантну, токсичну, протиішемічну, гепатопротекторну й антимікробну активність сполук ряду 4-тіопохідних хіноліну.
2. LD<sub>50</sub> 4-S-похідних хіноліну лежить у межах 140-1300 мг/кг, що дозволяє віднести їх до груп нетоксичних, малотоксичних і помірно-токсичних сполук. Введення в 6-те положення хінолінового циклу замісників (етокси-, метоксигрупи) зменшує їх токсичність. Етерифікація кислот або заміна ефірної групи на аміно- чи гідразиногрупу збільшує токсичність сполук.
3. У дослідах *in vitro* виявлена властивість 4-S-похідних хіноліну виконувати функцію „пасток” супероксид-аніону у водному середовищі; ”пасток” гідроксилрадикалу в ліпідній фазі; протектора меркаптогруп протеїнів та захист антиоксидантних ферментів. Ступінь прояву антиоксидантних і протекторних властивостей залежить від природи замісників в 6-му положенні хінолінового циклу.
4. На моделях окисного стресу (ішемія головного мозку) і барбітурової інтоксикації печінки введення нетоксичних натрієвих солей похідних β-(2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-оксипропіонової кислоти наближає до норми стабільність мембран клітин тканини мозку й гепатоцитів, рівень активності ферментів антиоксидантного захисту, рівень продуктів ПОЛ, показники енергетичного обміну. Введення в 6-те положення хінолінового циклу метоксигрупи збільшувало антиоксидантну та протиішемічну дію, а етоксигрупи - підвищувало гепатопротекторну активність.
5. Порівняльний аналіз даних комп'ютерного прогнозу, виконаного програмою PASS, та результатів експериментального біологічного дослідження дав можливість поповнити банк даних ЕОМ новими дескрипторними центрами, показав доцільність використання комп'ютерного прогнозу в практиці пошуку біологічно активних сполук із заданою біологічною активністю.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии.- М.: Медицина, 1989.- 300 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т.- Т. 2.- 14-е изд.- М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2000.- 608 с.
3. Справочник практического врача / Ю.Е. Вельтишев, Ф.И. Комаров, С.М. Навашин и др. Под ред. А.И. Воробьева.- 3-е изд. Перераб. и доп.- М.: Медицина, 1990.- В 2-х томах.- Т. 1.- 432 с.
4. Kielly John S., Huang Suchin, Lesheski Lawrence E. Quinoline // J. Heterocycl. Chem.- 1989-26, № 6.- P. 1675-1681.
5. Шульга Н.Н. Противомикробная активность новых азот – и серосодержащих гетероциклических соединений: Автореф. дисс... канд. биол. наук, Харьков, 1992.- 24 с.
6. Хатер Секам, Хасан Ахмед. Перспективи розробки ефективних протимікробних засобів на основі гетероциклічних похідних хінолінію // Применение лазеров в медицине и биологии. – Харьков, 1996. – с.185.
7. Джарадат Н.А. Синтез потенційних протитуберкульозних засобів на основі гідразидів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот: Автореф. дис... канд. фармац. наук.- Харків, 2000.- 19 с.
8. Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення // Ліки.-2002. – № 1.– С. 25-29.

9. Омелянчик Л.О., Беленічев І.Ф., Бражко О.А. Вивчення антиоксидантної та протиішемічної дії 4-тіопохідних хінальдину на моделі гострого порушення мозкового кровообігу // Ліки.- 2000.- № 1-2.- С. 40-43.
10. Бражко О.А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-гідразино-хінолінів, іліденгідразидів хіноліл-2-тіокарбонових кислот // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- 1997.- № 1.-С. 17-20.
11. Дослідження біологічної дії 4-тіопохідних хіноліну / О.А. Бражко, Л.О. Омелянчик, І.Ф. Беленічев, І.С. Шестакова, М.П. Завгородній // Медична хімія.-2001.- Т. 3.- № 1.- С.20-23.
12. Біологічна активність S-гетерилпохідних L(-)-цистеїну / Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко, І.Ф. Беленічев, М.П. Завгородній та ін. // Питання біоіндикації та екології.-2000.- Вип. 5.- № 3.- С. 153-159.
13. Вивчення антиоксидантної дії похідних хіноліну / О.А. Бражко, І.Ф. Беленічев, М.П. Завгородній, О.С. Работягова // Матеріали Міжнародної наукової конференції молодих вчених, аспірантів і студентів „Сучасні методи створення нових технологій та обладнання в харчовій промисловості”.- Київ, 2002.- С. 83-84.
14. Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Беленічев І.Ф. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах in vitro // Методичні рекомендації, Київ, 2002.-26 с.
15. Беленічев І.Ф. Особенности патохимических изменений и актив-ности свободно-радикальных процессов в тканях головного мозга при моделировании острых нарушений мозгового кровообращения // Актуальні питання фармацевтичної. та медичної науки та практики.- 1998.- Вип. 2.- Т.11.- С.16-19.
16. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меншикова .- М.: Медицина, 1987.- 368 с.
17. Олійник С., Чекман І., Горчалова Н. Кореляція порушень клітинного дихання при експериментальній барбітуратній інтоксикації // Гал. лікарський. вісник.-2000.-Т. 7, № 3.- С. 96-98.
18. Губский Ю.И., Левицкий Е.Л., Кулик И.А. и др. Изучение гепато-протекторных свойств препарата «флараксин» в условиях повреждающего действия тетрахлорметана // Биополимеры и клетка.-1995.- Т.11, №1.- С. 70-80.
19. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической актив-ности веществ: пределы возможного // Химия в России, 1999.- № 2.- С. 8-12.