

Пошук біорегуляторів з антиоксидантною дією серед S-похідних 4-меркаптохінолінів

Л.О. Омелянчик¹, В.І. Генчева^{1*}, Д.М. Федоряк², О.А. Бражко¹,
М.П. Завгородній¹, І.Б. Лабенська¹, М.М. Корнет¹

¹ Запорізький національний університет
вул. Жуковського, 66, Запоріжжя, 69600, Україна

² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

Резюме. Проведено комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності серед S-похідних 4-меркаптохінолінів і синтезовано відповідні сполуки. Показано, що для досліджуваних сполук передбачається широкий спектр біологічної дії, та знайдено залежність «структура-дія» між структурою досліджуваних сполук і їх біологічною дією.

Ключові слова: комп'ютерний прогноз, віртуальний скринінг, S-похідні 4-меркаптохінолінів, антиоксидантна дія, залежність «структура-дія».

Вступ. Шестичленні азотовмісні гетероцикли входять до складу багатьох природних і синтетичних біорегуляторів. Це вітаміни, алкалоїди, барвники, гетероауксини, пестициди, лікарські й ветеринарні препарати тощо [1]. Чільне місце серед них посідає гетероциклічна система хіноліну, яка і сьогодні привертає до себе увагу багатьох дослідників. Похідні хіноліну відомі як антимікробні [1], фунгістатичні і протипаразитні препарати, антиоксиданти [2–5], гепатопротектори та ін. [6–8].

Перспективність похідних хіноліну як «пасток» вільних радикалів є важливим чинником для цілеспрямованого синтезу S-заміщених 4-меркаптохінолінів і пошуку серед них речовин з антиоксидантною, гепатопротекторною, протипрозахідною, антизапальною та іншими видами біологічної дії [2]. Система хіноліну містить високореакційне електронодефіцитне поло-

ження C₄, що дає змогу модифікувати її та одержувати нові сполуки з цінними властивостями.

Метою нашої роботи є моделювання нових S-заміщених 4-меркаптохінолінів як перспективних біоактивних молекул з антиоксидантною дією шляхом проведення віртуального скринінгу і створення комбінаторних бібліотек, синтезу сполук-лідерів, дослідження біологічної дії, виявлення залежності між даними комп'ютерного прогнозу, біологічною активністю і структурою синтезованих сполук.

Експериментальна частина. Хід реакцій і чистоту синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol словацького виробництва. Як елюент використовували суміші хлороформ-метанол (4:1) та оцтова кислота — вода (1:1). Проявлення хроматограм здійснювали за допомогою УФ-променів або парів йоду.

Спектри ПМР записували на приладі Bruker AC-300 (300 МГц) у ДМСО-d₆+CCl₄ (1:1), внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри знімали на приладі Varian MAT 311A за іоні-

* Corresponding author.
Tel./fax: +38044-2879241
E-mail address: viconce@rambler.ru

зуючої напруги 70 еВ і температури пари зразка 120 °С. Проби вводили в іонне джерело технікою прямого вводу. Дані елементного аналізу всіх сполук відповідали обчисленим.

Гостру токсичність визначали за методом Прозоровського [9] у дослідах на білих безпородних мишах із масою тіла 18–25 г. Антирадикальну активність синтезованих сполук вивчали на моделі аутоокислення адреналіну [10, 11].

У роботі використовували 0,1%-ний розчин адреналіну, 0,2 М бікарбонатний буфер рН 10,65. Розчини готували на дистильованій воді. Величину їх оптичної щільності реєстрували на спектрофотометрі СФ-46. Контрольні (бікарбонатний буфер + 0,1%-ний розчин адреналіну) і досліджувані проби (бікарбонатний буфер + 0,1%-ний розчин адреналіну + розчин речовини) ставили в один і той же день і за однакових умов. Вивчали розчинні у воді сполуки. До 2 мл бікарбонатного буфера додавали 100 мкл 0,1%-ний розчину адреналіну, інтенсивно і швидко перемішували, поміщали в спектрофотометр і вимірювали величину оптичної щільності за довжини хвилі 347 нм через 15 с протягом 3–5 хв. Величину антирадикальної активності похідних S-заміщених 4-меркаптохінолінів встановлювали за процентом інгібування, який обчислювали за формулою:

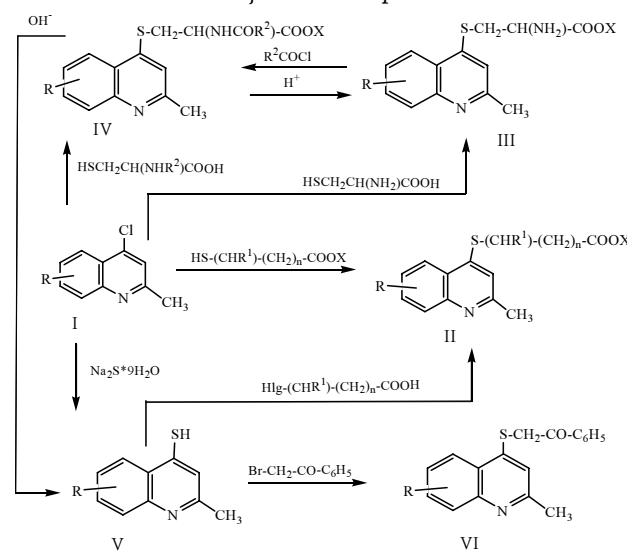
$$\% \text{інгібування} = 1 - \frac{\Delta D_d}{\Delta D_k} \cdot 100\%$$

де D_d і D_k — швидкості реакції аутоокислення адреналіну відповідно в присутності та відсутності сполуки.

Результати й обговорення. Комп'ютерне прогнозування біологічної активності здійснювали за допомогою сучасної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка дає змогу прогнозувати спектр біологічної активності речовин на базі його структурної формули, включаючи фармакологічні ефекти й механізми дії [12–17]. Слід зазначити, що для синтезованих сполук прогноуються антирадикальна, антисеборейна, мембраностабілізуюча види активності, лікування легеневої гіпертензії та ін. Результати комп'ютерного прогнозу біологічної активності серед S-заміщених 4-меркаптохінолінів наведено в табл. 1.

Після визначення найбільш перспективних сполук з точки зору їх потенційних біологіч-

Схема 1
Синтез S-заміщених 4-меркаптохінолінів



R—H; 6-OCH₃; 6-OC₂H₅; 6-Cl; 6-Br; 8-OCH₃; R¹—H; CH₃; R²—CH₃;
n=0, 1; X—H; Li, Na; K
I — a-θ, II — a-φ, III — a-ε, IV — a-2, V — a-δ, VI — a-6

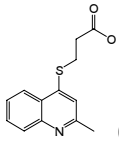
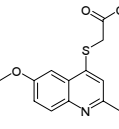
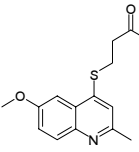
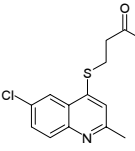
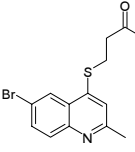
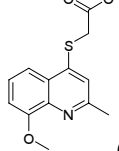
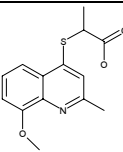
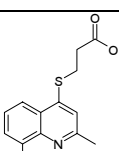
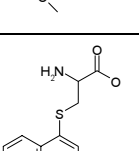
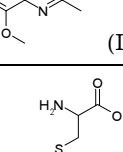
них властивостей проводили цілеспрямований синтез (схема 1).

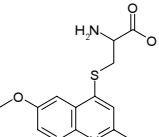
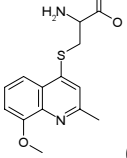
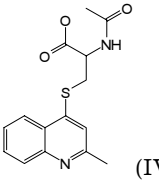
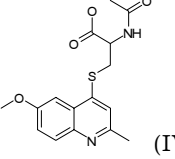
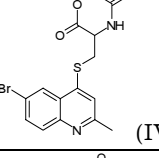
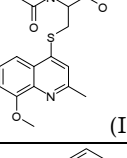
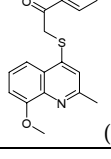
(Хінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти (II) синтезували за допомогою двох методів: перший полягав в обробці 4-меркаптохіноліну α(β)-галогенокарбоновими кислотами в середовищі спирту або ДМФА в присутності двох еквівалентів гідроксиду натрію (калію) протягом 10–60 хв (схема 1). У деяких випадках одержано гідрохлориди кислот (IIв,д) при алкілюванні в нейтральному середовищі. На швидкість реакції значно впливала природа радикала в α(β)-галогенокарбоновій кислоті: реакція уповільнювалася з розгалуженням алкільного радикала, а також при переході від α- до β-галогенокарбонової кислоти.

Другий метод одержання (хінолін-4-ілтіо)оцтових кислот — незалежний синтез — взаємодія відповідних хлорохінолінів із тіогліколевою кислотою в середовищі діоксану протягом 5–120 хв (схема 1). Реакція закінчувалася випаданням в осад гідрохлориду кислоти. На перебіг цієї реакції значно впливали замісники в хіноліновому циклі: введення електронодонорних груп (метокси-, етокси-) в положення 6 подовжувало її для 4-хлорохінальдинів у 3–4 рази, що найвірогідніше пояснюється зменшенням позитивного заряду в С₄.

Серед інших S-заміщених 4-меркаптохіно-

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності деяких синтезованих сполук

Структура і шифр сполуки	Вид біологічної активності	P _a *
1	2	3
 (IIIe)	Антирадикальна Антисеборейна Лікування легеневої гіпертензії	0,740 0,613 0,583
 (IIIe)	Антисеборейна Антирадикальна	0,809 0,743
 (IIIж)	Антирадикальна Лікування легеневої гіпертензії Антисеборейна	0,698 0,708 0,565
 (IIIй)	Антирадикальна Антисеборейна	0,734 0,670 0,581
 (IIIк)	Антирадикальна	0,644
 (IIIй)	Антисеборейна Антирадикальна Лікування легеневої гіпертензії Мембраностабілізуюча	0,761 0,737 0,674 0,551
 (IIIк)	Антитромботична Антирадикальна Антисеборейна Протизапальна Лікування легеневої гіпертензії	0,786 0,664 0,658 0,622 0,644
 (IIIл)	Антисеборейна Антирадикальна Лікування легеневої гіпертензії Мембраностабілізуюча	0,735 0,668 0,693 0,641
 (IIIa)***	Антисеборейна Лікування легеневої гіпертензії Антирадикальна Нейропротектор Мембраностабілізуюча	0,796 0,674 0,630 0,649 0,636
 (IIIб)	Антисеборейна Нейропротектор	0,913 0,772 0,665

1	2	3
 (IIIb)	Антисеборейна Антисеборейна Нейропротектор	0,890 0,646 0,657
 (IIIr)	Антисеборейна Лікування легеневої гіпертензії Антирадикальна Мембраностабілізуюча Нейропротектор	0,915 0,668 0,610 0,672 0,652
 (IVa)**	Антисеборейна Антирадикальна Мембраностабілізуюча	0,712 0,658 0,639
 (IVб)**	Антирадикальна Мембраностабілізуюча	0,656 0,679
 (IVв)**	Антирадикальна	0,574
 (IVr)**	Антисеборейна Антирадикальна Нейропротектор Мембраностабілізуюча	0,717 0,578 0,614 0,616
 (VIb)	Антирадикальна Антисеборейна	0,663 0,634

Примітки: *P_a — вірогідність наявності біологічної активності; ** — гідрохлорид; *** — дигідрохлорид.

лінів привернули увагу S-фенацилтіопохідні. Це пов'язано з тим, що серед N- і S-ацильних похідних азотистих гетероциклів відомі сполуки з різними видами біологічної дії (18-19), серед них є антиоксиданти (20-22), що становлять значний інтерес для нашого дослідження.

S-Фенацилзаміщені 4-меркаптохінолінів синтезували взаємодією відповідних 4-меркаптохінолінів із фенацилгалогенідами в середовищі диметилформаміду або етанолу протягом 30-60 хв у присутності луку або без нього (18) (схема 1). Інші перетворення подано на схемі 1.

Загальна методика синтезу. 4-Хлор-2-метилхіноліни (Ia-д) і 4-меркапто-2-метилхіноліни (Va-д) одержували за методом [2].

Гідрохлориди (2-метилхінолін-4-ілтіо)-карбонових кислот (IIa-г). До розчину 0,01 мол відповідного 4-хлорохіноліну в 30 мл діоксану додавали 0,01 мол тіогліколевої кислоти, суміш кип'ятили протягом 10-90 хв залежно від замісника в хіноліновому циклі. Розчинник відганяли, додавали 50 мл ацетону, осад відфільтровували, промивали на фільтрі ефіром, сушили.

Гідрохлорид (2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (IIa). Вихід 79 %, брутто-формула $C_{12}H_{12}ClNO_2S$, $T_{пл}$ 198-199 °С, ЯМР 1H 2,65 (3H, с, CH_3); 3,95 (2H, с, SCH_2); 6,35 (1H, ш.с, N^+H); 7,50-8,06 (5H, м, $H_{аром}$).

Гідрохлорид 3-(2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (IIб). Вихід 71 %, брутто-формула $C_{13}H_{14}ClNO_2S$, $T_{пл}$ 188-189 °С.

Гідрохлорид (6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (IIв). Вихід 65 %, брутто-формула $C_{14}H_{16}ClNO_3S$, $T_{пл}$ 196-198 °С.

Гідрохлорид (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (IIг). Вихід 79 %, брутто-формула $C_{13}H_{14}ClNO_2S$, $T_{пл}$ 171-173 °С.

(2-Метилхінолін-4-ілтіо)карбонові кислоти (IIд-л). 0,01 мол відповідного 4-меркаптохіноліну розчиняли в 15 мл ДМФА або 25 мл спирту, додавали 0,56 г (0,01 мол) калію гідроксиду та 0,01 мол відповідної $\alpha(\beta)$ -галогенокарбонової кислоти і кип'ятили протягом 1-2 год. Охолоджували, до суміші додавали 30 мл води, осад відфільтровували, промивали на фільтрі водою, сушили.

(2-Метилхінолін-4-ілтіо)оцтова кислота (IIд). Вихід 82 %, брутто-формула $C_{12}H_{11}NO_2S$, $T_{пл}$ 181-183 °С, ЯМР 1H 2,67 (3H, с, CH_3); 3,93 (2H, с, SCH_2); 7,25-8,06 (5H, м, $H_{аром}$).

3-(2-Метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (IIе). Вихід 63 %, брутто-формула $C_{13}H_{13}NO_2S$, $T_{пл}$ 166-168 °С, ЯМР 1H (CF_3COOH) 2,80 (3H, с, CH_3); 2,70 (2H, т, CH_2); 3,50 (2H, с, SCH_2); 7,70-8,15 (5H, м, $H_{аром}$).

(6-Метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтова кислота (IIе). Вихід 80 %, брутто-формула $C_{13}H_{13}NO_3S$, $T_{пл}$ 215-217 °С, ЯМР 1H 2,80 (3H, с, CH_3); 3,98 (OCH_3 , 3H, с); 4,12 (2H, с, SCH_2); 7,35-8,29 (4H, м, $H_{аром}$).

3-(6-Метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (IIж). Вихід 68 %, брутто-формула $C_{14}H_{15}NO_3S$, $T_{пл}$ 226-228 °С, ЯМР 1H 2,75 (2H, т, CH_2); 2,80 (3H, с, CH_3); 3,45 (2H, т, SCH_2); 4,00 (3H, с, OCH_3); 7,35-8,30 (4H, м, $H_{аром}$).

2-(6-Метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (IIз). Вихід 58 %, брутто-формула $C_{13}H_{13}NO_3S$, $T_{пл}$ 163-165 °С, ЯМР 1H 1,60 (3H, д, CH_3); 2,55 (3H, с, CH_3); 4,55 (1H, к, SCH); 7,24-8,17 (5H, м, $H_{аром}$).

(6-Етоксид-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтова кислота (IIи). Вихід 83 %, брутто-формула $C_{14}H_{15}NO_3S$, $T_{пл}$ 224-226 °С, ЯМР 1H 1,49 (3H, т;

CH_3); 2,61 (3H, с, CH_3); 3,90 (2H, с, SCH_2); 4,19 (2H, к; OCH_2); 7,20-7,80 (4H, м, $H_{аром}$).

3-(6-Етоксид-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (IIі). Вихід 73 %, брутто-формула $C_{15}H_{17}NO_3S$, $T_{пл}$ 188-189 °С, ЯМР 1H 1,51 (3H, т; CH_3); 2,68 (2H, т, CH_2); 2,73 (3H, с, CH_3); 3,50 (2H, т, SCH_2); 4,20 (2H, к; OCH_2); 7,30-8,20 (4H, м, $H_{аром}$).

3-(6-Хлоро-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (IIй). Вихід 62 %, брутто-формула $C_{13}H_{12}ClNO_2S$, $T_{пл}$ 183-185 °С, ЯМР 1H 2,75 (2H, т, CH_2); 2,78 (3H, с, CH_3); 3,42 (2H, т, SCH_2); 7,40-8,05 (4H, м, $H_{аром}$).

3-(6-Бromo-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (IIк). Вихід 67 %, брутто-формула $C_{13}H_{12}BrNO_2S$, $T_{пл}$ 213-216 °С, ЯМР 1H 2,73 (2H, т, CH_2); 2,78 (3H, с, CH_3); 3,45 (2H, т, SCH_2); 7,50-8,25 (4H, м, $H_{аром}$).

3-(8-Метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтова кислота (IIл). Вихід 71 %, брутто-формула $C_{13}H_{13}NO_3S$, $T_{пл}$ 186-188 °С, ЯМР 1H 2,67 (3H, с, CH_3); 4,00 (3H, с; OCH_3); 3,93 (2H, с, SCH_2); 7,25-8,06 (4H, м, $H_{аром}$).

(2-(8-Метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (IIм). Вихід 57 %, брутто-формула $C_{14}H_{15}NO_3S$, $T_{пл}$ <250 °С, ЯМР 1H 1,60 (3H, д, CH_3); 2,55 (3H, с, CH_3); 4,55 (1H, к, SCH); 7,24-8,17 (5H, м, $H_{аром}$).

3-(8-Метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (IIн). Вихід 71 %, брутто-формула $C_{14}H_{15}NO_3S$, $T_{пл}$ 175-177 °С, ЯМР 1H 2,85 (2H, т, CH_2); 2,89 (3H, с, CH_3); 3,58 (2H, т, SCH_2); 4,10 (3H, с; OCH_3); 7,45-7,90 (4H, м, $H_{аром}$).

Солі (2-метилхінолін-4-ілтіо)карбонових кислот (IIо-ф).

Натрієва сіль (2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (IIо). Вихід 83 %, брутто-формула $C_{12}H_{10}NaNO_2S$, $T_{пл}$ 264-6 °С, ЯМР 1H 2,60 (3H, с, CH_3); 3,61 (2H, с, SCH_2); 7,21-8,06 (5H, м, $H_{аром}$).

Літїєва сіль (6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (IIп). Вихід 76 %, брутто-формула $C_{13}H_{12}LiNO_3S$, $T_{пл}$ 320-322 °С, ЯМР 1H 2,61 (3H, с, CH_3); 3,61 (2H, с, SCH_2); 3,90 (3H, с; OCH_3); 7,18-7,78 (4H, м, $H_{аром}$).

Калїєва сіль (6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (IIр). Вихід 85 %, брутто-формула $C_{13}H_{12}KNO_3S$, $T_{пл}$ 241-243 °С, ЯМР 1H 2,55 (3H, с, CH_3); 3,68 (2H, с, SCH_2); 3,90 (3H, с; OCH_3); 7,15-7,80 (4H, м, $H_{аром}$).

Натрієва сіль (6-етоксид-2-метилхінолін-4-

ілтїо)оцтової кислоти (ІІс). Вихід 86 %, брутто-формула $C_{14}H_{14}NaNO_3S$, $T_{пл}$ 253-255 °С, ЯМР 1H 1,45 (3H, т; CH_3); 2,57 (3H, с, CH_3); 3,60 (2H, с, SCH_2); 4,15 (2H, к; OCH_2); 7,15-7,70 (4H, м, $H_{аром}$).

Натрієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)оцтової кислоти (ІІт). Вихід 93 %, брутто-формула $C_{13}H_{12}NaNO_3S$, $T_{пл}$ 252-254 °С, ЯМР 1H 2,56 (3H, с, CH_3); 3,90 (3H, с; OCH_3); 3,95 (2H, с, SCH_2); 7,25-8,05 (4H, м, $H_{аром}$).

Калієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)оцтової кислоти (ІІу). Вихід 79 %, брутто-формула $C_{13}H_{12}KNO_3S$, $T_{пл} < 264$ °С, ЯМР 1H 2,67 (3H, с, CH_3); 3,90 (3H, с; OCH_3); 3,95 (2H, с, SCH_2); 7,25-8,00 (4H, м, $H_{аром}$).

Натрієва сіль 3-(6-бромо-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІф). Вихід 67 %, брутто-формула $C_{13}H_{12}BrNaNO_2S$, $T_{пл}$ 288 °С, ЯМР 1H 2,70 (2H, т, CH_2); 2,75 (3H, с, CH_3); 3,45 (2H, с, SCH_2); 7,50-8,40 (4H, м, $H_{аром}$).

2-Аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанові кислоти (*S*-(2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїни) (ІІа-г).

Дигідрохлорид 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІа). Вихід 90 %, брутто-формула $C_{14}H_{18}C_{12}N_2O_3S$, $T_{пл}$ 146-148 °С, ЯМР 1H 2,67 (3H, с, CH_3); 3,93 (2H, с, SCH_2); 7,25-8,10 (5H, м, $H_{аром}$).

2-Аміно-3-(2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанова кислота (ІІб). Вихід 78 %, брутто-формула $C_{13}H_{14}N_2O_3S$, $T_{пл}$ 197-199 °С, мас-спектр (температура випаровування зразка в іонному джерелі 120 °С, *m/z*, I): 39(33), 40(17), 41(13), 42(33), 44(100), 45(15), 50(16), 51(19), 52(8), 58(7), 62(12), 63(20), 64(6), 65(7), 67(8), 69(18), 74(16), 75(21), 77(12), 89(40), 93(7), 101(16), 102(5), 115(15), 116(9), 117(8), 118(20), 130(21), 131(8), 133(8), 140(6), 141(7), 142(12), 157(15), 158(16), 174(70), 175(61), 176(9); ЯМР 1H 2,50 (3H, с, CH_3); 3,93 (2H, с, SCH_2); 7,25-8,06 (5H, м, $H_{аром}$).

2-Аміно-3-(6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанова кислота (ІІв). Вихід 67 %, брутто-формула $C_{14}H_{16}N_2O_3S$, $T_{пл}$ 190 °С, ЯМР 1H 2,60 (3H, с, CH_3); 3,20 (2H, м, SCH_2); 3,95 (3H, с; OCH_3); 4,75 (1H, к, NCH); 6,75 (2H, с, NH_2); 7,35-7,95 (4H, м, $H_{аром}$).

2-Аміно-3-(6-бромо-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанова кислота (ІІг). Вихід 75 %, брутто-формула $C_{13}H_{13}BrN_2O_2S$, $T_{пл}$ 218 °С, ЯМР 1H 2,55 (3H, с, CH_3); 3,90 (2H, м, SCH_2); 4,85 (1H, к, NCH); 6,70 (2H, с, NH_2); 7,50-8,30 (4H, м, $H_{аром}$).

2-Аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанова кислота (ІІд). Вихід 90 %, брутто-формула $C_{14}H_{16}N_2O_3S$, $T_{пл}$ 86-88 °С, ЯМР 1H 2,67 (3H, с, CH_3); 3,93 (2H, с, SCH_2); 7,25-8,06 (5H, м, $H_{аром}$).

Солі (*S*-(2-метилхінолін-4-ілтїо)-*L*-цистеїнів) (ІІд-ж).

Натрієва сіль 2-аміно-3-(2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІд). Вихід 90 %, брутто-формула $C_{13}H_{14}NaN_2O_2S$, $T_{пл}$ 105 °С, ЯМР 1H 2,50 (3H, с, CH_3); 3,30 (2H, м, SCH_2); 4,20 (1H, к, NCH); 6,35 (2H, с, NH_2); 7,05-8,10 (5H, м, $H_{аром}$).

Натрієва сіль 2-аміно-3-(6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІе). Вихід 89 %, брутто-формула $C_{14}H_{16}NaN_2O_3S$, $T_{пл}$ 205 °С, ЯМР 1H (D_2O) 2,52 (3H, с, CH_3); 3,30 (2H, м, SCH_2); 3,95 (3H, с; OCH_3); 4,30 (1H, к, NCH); 6,40 (2H, с, NH_2); 7,20-8,00 (4H, м, $H_{аром}$).

Натрієва сіль 2-аміно-3-(6-бромо-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІє). Вихід 90 %, брутто-формула $C_{13}H_{13}BrNaN_2O_2S$, $T_{пл}$ 190-193 °С, ЯМР 1H 2,50 (3H, с, CH_3); 3,30 (2H, м, SCH_2); 4,20 (1H, к, NCH); 6,35 (2H, с, NH_2); 7,12-8,39 (4H, м, $H_{аром}$).

Гідрохлориди 2-ацетамідо-3-(2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІа).

Гідрохлорид 2-ацетамідо-3-(2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІа). Вихід 85 %, брутто-формула $C_{15}H_{16}ClN_2O_3S$, $T_{пл}$ 124-126 °С, ЯМР 1H (D_2O) 1,80 (CH_3CO , с, 3H), 2,55 (3H, с, CH_3); 3,40 (2H, м, SCH_2); 4,55 (NCH , к, 1H), 7,10-7,70 (5H, м, $H_{аром}$), 8,35 (NH , 1H, д).

Гідрохлорид 2-ацетамідо-3-(6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІб). Вихід 81 %, брутто-формула $C_{16}H_{18}ClN_2O_4S$, $T_{пл}$ 182-184 °С, ЯМР 1H 1,78 (CH_3CO , с, 1H), 2,50 (3H, с, CH_3); 3,40 (2H, м, SCH_2); 3,55 (NH , 1H, к), 3,90 (OCH_3 , с, 3H); 4,50 (NCH , к, 1H), 7,20-7,80 (4H, м, $H_{аром}$); 8,40 (NH , 1H, д).

Гідрохлорид 2-ацетамідо-3-(6-бромо-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІв). Вихід 86 %, брутто-формула $C_{15}H_{15}ClBrN_2O_3S$, $T_{пл}$ 186-188 °С, ЯМР 1H (D_2O) 1,90 (CH_3CO , с, 1H), 2,50 (3H, с, CH_3); 3,30 (2H, м, SCH_2); 3,55 (NH , 1H, к), 4,50 (NCH , к, 1H), 7,00-7,65 (4H, м, $H_{аром}$), 8,35 (NH , 1H, д).

Гідрохлорид 2-ацетамідо-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропанової кислоти (ІІг). Вихід 90 %, брутто-формула $C_{16}H_{18}ClN_2O_4S$, $T_{пл}$

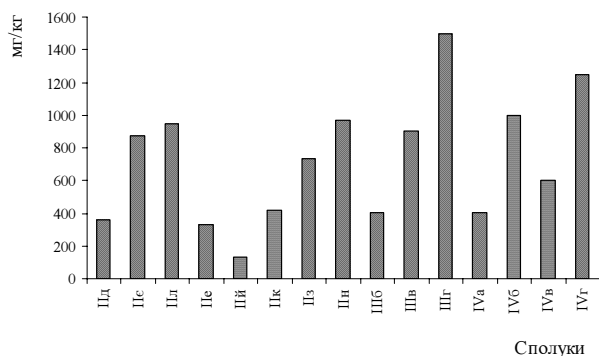


Рис. 1. Гостра токсичність похідних S-заміщених 4-меркаптохінолінів.

154-156 °С, ЯМР ¹Н 2,67 (3Н, с, CH₃); 3,93 (2Н, с, SCH₂); 7,25-8,06 (5Н, м, H_{аром}).

(2-Метил-4-(фенацил)тіо)хінолін (VIa). Вихід 72 %, брутто-формула C₁₈H₁₅NOS, T_{пл} 105-106 °С, ЯМР ¹Н 2,67 (3Н, с, CH₃); 3,93 (2Н, с, SCH₂); 7,25-8,06 (5Н, м, H_{аром}).

(6-Метокси-2-метил-4-(фенацил)тіо)хінолін (VIб). Вихід 71 %, брутто-формула C₁₉H₁₇NO₂S, T_{пл} 110-111 °С, ЯМР ¹Н 2,67 (3Н, с, CH₃); 3,93 (2Н, с, SCH₂); 7,25-8,06 (5Н, м, H_{аром}).

(8-Метокси-2-метил-4-(фенацил)тіо)хінолін (VIв). Вихід 55 %, брутто-формула C₁₉H₁₇NO₂S, T_{пл} 208-210 °С, ЯМР ¹Н 2,67 (3Н, с, CH₃); 3,93 (2Н, с, SCH₂); 7,25-8,06 (5Н, м, H_{аром}).

Результати проведених досліджень гострої токсичності свідчать, що синтезовані сполуки є мало- або нетоксичними (рис. 1). Їх ЛД₅₀ знаходиться в межах від 331 до 1245 мг/кг. Найбільша токсичність властива 3-(2-метилхінолін-4-ілтіо)пропановій кислоті (IIe) та 3-(6-хлоро-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропановій кислоті (IIj). Уведення в положення 6 і 8 хінолінового циклу метоксигрупи приводить до зменшення токсичності у 2-3 рази (IIж, IIп). Уведення залишку оцтової кислоти в положення 4 хінолінового циклу і метоксигрупи в положення 6 і 8 зменшує гостру токсичність (IIe, IIл) порівняно з (2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтовою кислотою (IIд). Уведення аміногрупи до карбонового ланцюга і метоксигрупи в положення 6 і 8 хінолінового циклу зменшує токсичність у 2-3 рази (IIIб, IIIв, IIIг). Уведення до карбонового ланцюга ацетильної групи збільшує токсичність (IVa, IVб, IVв, IVг). У цій групі сполук уведення в положення 6, 8 хінолінового циклу метоксигрупи зменшує токсичність (IVб, IVг).

Встановлено, що похідні S-заміщених 4-мер-

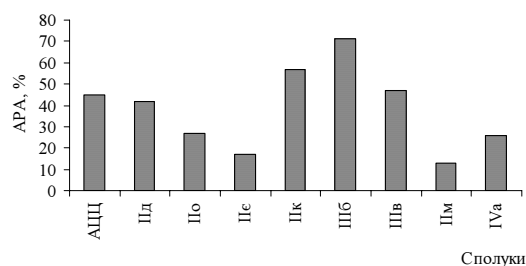


Рис. 2. Антирадикальна активність похідних S-заміщених 4-меркаптохінолінів.

каптохінолінів є перспективним класом сполук з антирадикальною активністю.

Найбільшу антирадикальну активність виявляють 2-аміно-3-(2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова (IIIб) і 3-(6-бромо-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова (IIIк) кислоти. Їх антирадикальна активність вища, ніж в еталона порівняння L-ацетилцистеїну (АЦЦ), відповідно на 29 і 15 %.

Антирадикальна активність (2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти складає 42 % (IIд) і знаходиться на рівні з антирадикальною активністю АЦЦ (45 %). Натрієва сіль (2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти виявляє нижчу антирадикальну активність (IIо). Уведення метоксигрупи в положення 6 хінолінового циклу знижує антирадикальну активність на 25 % в порівнянні з (2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтовою кислотою (IIe, IIд). Подовження карбонового ланцюга на CH₂-групу і введення Br у положення 6 веде до підвищення антирадикальної активності (IIIк).

Уведення аміногрупи до карбонового ланцюга впливає на збільшення антирадикальної активності (IIIб). Уведення метоксигрупи в положення 6 хінолінового циклу знижує антирадикальну активність на 24 % в порівнянні з 2-аміно-3-(2-метилхінолін-4-ілтіо)пропановою кислотою (IIIв, IIIб).

Висновки. Здійснено синтез і проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності S-заміщених 4-меркаптохінолінів. Встановлено залежність «структура-дія». Результати проведених досліджень указують на перспективність поглибленого вивчення S-заміщених 4-меркаптохінолінів як потенційних антиоксидантів.

Надійшла в редакцію 18.12.2006 р.

Search of bioregulators with antioxidant action among S-derivatives of 4-merkaptoquinoline

L.A. Omelyanchik¹, V.I. Gencheva¹, D.M. Fedoryak², A.A. Brazhko¹, M.P. Zavgorodny¹, I.B. Labenskaya¹, M.N. Kornet¹¹ Zaporizhzhya National University
66 Zhukovsky Str., Zaporizhzhya, 63000, Ukraine² Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine
1 Murmanska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

Summary. The article deals with the computer prognosis of feasible biological activity types among S-derivative 4-mercaptoquinolines and the synthesis of the respective compounds. These compounds are proved to have a wide range of biological effects. The dependence between the chemical structure of the compounds under study and their biological effect is stated.

Keywords: computer prognosis, virtual screening, S-derivative 4-mercaptoquinolines, antioxidative effect, «structure-effect» dependence.

Перелік літератури

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 15-е изд. — М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
2. *Бражко О.А.* Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами. Автореф. дис... д-ра біол. наук: 02.00.10. — К., 2005. — 41 с.
3. *Завгородній М.П.* Дослідження антиоксидантної та протиішемної активності натрієвих солей β-(2-метилхінолін-4-ілтію)-молочних кислот в умовах експериментальної ішемії головного мозку // Вісник Запорізького держ. університету. — 2002. — № 3. — С. 100-104.
4. *Бражко О.А., Омелянчик Л.О., Федоряк Д.М., Беленічев І.Ф., Завгородній М.П.* Пошук антиоксидантів серед похідних S-(хінальдиніл-4)-L-цистеїну // Біополімери і клітина. — 2003. — Т. 19, № 4. — С. 374-377.
5. *Громова В.П., Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П., Шаповал Г.С., Тарасюк О.П.* Дослідження антиоксидантної активності тіопохідних хіноліну // Укр. біохім. журн. — 2005. — Т. 77, № 3. — С. 87-95.
6. *Завгородній М.П.* Біологічна активність нових 4-тіопохідних хіноліну: Дис... канд. біол. наук: 02.00.10. — К., 2004. — 136 с.
7. *Завгородній М.П., Беленічев І.Ф., Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Генчева В.І., Лабенська І.Б.* Антиоксидантна та гепатопротекторна активність натрієвих солей похідних β-(2-метилхінолін-4-ілтію)-молочної кислоти // Питання біоіндикації та екології. — 2004. — Вип. 9, № 2. — С. 149-157.
8. Пат. 71883 Україна, МКИ⁴ С 07 Д 215/02 Натрієва сіль β-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтію)-α-оксипропіонової кислоти, що має антиоксидантну та гепатопротекторну активність; 71883 Україна, МКИ⁴ С 07 Д 215/02 Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко, І.Ф. Беленічев, М.П. Завгородній (Україна). Заявл. 31.12.2003; Опубл. 15.12.2004. — Бюл. № 12. — 8 с.
9. *Прозоровский В.Б.* Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты // Токс. вестник. — 1998. — № 1. — С. 28-32.
10. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно радикальних процесів у досліджах *in vitro* / Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв, І.Ф. Беленічев та ін.: Метод. рекомендації. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 26 с.
11. *Сирота Т.В.* Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 3. — С. 20-29.
12. *Омелянчик Л.О., Новосад Н.В.* Прогнозування можливих видів біологічної активності в рядах S- та N-похідних акридину // Ліки. — 1998. — № 1. — С. 60-61.
13. *Поройков В.В.* Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // Химия в России. — 1999. — № 2. — С. 8-12.
14. *Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П., Шестакова І.С.* Прогнозування можливих видів біологічної дії серед N- і S-заміщених хіноліну // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. — 2000. — Вип. VI, № 1. — С. 145-148.
15. *Filimonov D., Poroikov V., Borodina Y., Glorizova T.* Chemical similarity assesment through multilevelneighborhoods of atoms: definition and comparison with the descriptors // J. Cyem. Inf. Comput. Sci. — 1999. — Vol. 39, No. 4. — P. 666-670.
16. *Садим А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В.* Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений // Химико-фармацевтический журнал. — 2001. — Т. 36, № 10. — С. 21-26.
17. *Глоризова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В.* Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений // Химико-фармацевтический журнал. — 1998. — № 12. — С. 33-39.
18. Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды / Под ред. В.Г. Карцева, Г.А. Толстикова. — М.: Иридум-пресс, 2001. — Т. 1. — 602 с.
19. *Мартыновский А.А., Бражко А.А., Булах В.Г.* Синтез и биологическая активность бензоилметилтиопроизводных пиридина, хинолина и акридина // Хим.-фарм. ж. — 1991. — № 4. — С. 20-22.
20. *Коваленко С.И.* Синтез, физико-химические и биологические свойства 1,4-замещенных хиразолина. Дис... канд. фарм. н. — Запорожье, 1991. — 164 с.
21. *Беленічев І.Ф.* Дослідження антиоксидантних властивостей в ряду похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів і визначення їх ефективності при ішемії головного мозку. Автореф. дис... д-ра б. н. — Київ, 2003. — 35 с.
22. Классификация, механизмы действия и перспективы создания антиоксидантных средств (обзор) / И.Ф. Беленічев, С.И. Коваленко, И.А. Мазур и др. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — Запоріжжя, 1999. — Вип. 4. — С. 61-75.