

5. Polavarapu P. L. Vibrational circular dichroism: a new spectroscopic tool for biomolecular structural determination. / P. L. Polavarapu // Fresenius J. Anal. Chem. – 2000. – V. 366. – P. 727–734
6. Keiderling T. A. Protein and peptide secondary structure and conformational secondary structure and conformational determination with vibrational circular dichroism. / T. A. Keiderling // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2002. – V. 6. – P. 682–688.
7. Andrushchenko V. Vibrational circular dichroism spectroscopy and the effects of metal ions on DNA structure / V. Andrushchenko // J. Molecular Structure. – 2003. – V. 661–662. – P. 541–560.
8. Bustin M. High-mobility-group chromosomal proteins: architectural components that facilitate chromatin function. / M. Bustin // Prog. Nucleic Acids Res. Mol. Biol. – 1996. – V. 54. – P. 35–100.
9. Вейс А. Макромолекулярная химия желатины / Александр Генрихович Вейс. – М.: Пищевая промышленность, 1971. – 468 с.

УДК 577.1 : 547.831 : 004.02

КОМП'ЮТЕРНИЙ ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ ТА ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ВІД ХІМІЧНОЇ БУДОВИ

Генчева В.І., к.б.н., доцент

Запорізький національний університет

Створено комбінаторну бібліотеку S-заміщених похідних хіноліну. Проведено попередню оцінку можливих спектрів біологічної активності цих сполук. Для кожної зі сполук визначено найбільш ймовірні фармакологічні ефекти для їх подальших досліджень.

Вивчена середня летальна доза S-заміщених похідних хіноліну, яка залежить від довжини карбонового ланцюга, наявності аміно-, N-ацетильної групи в карбоновому ланцюзі в 4-му положенні хінолінового циклу.

Ключові слова: S-заміщені похідні хіноліну, комп'ютерний прогноз, біологічна активність, біорегулятори, комбінаторна бібліотека, гостра токсичність.

Генчева В.И. КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ S-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА И ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОТ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ / Запорожский национальный университет, Украина

Создана комбинаторная библиотека некоторых S-замещенных производных хинолина. Проведена предварительная оценка возможных спектров биологической активности этих соединений. Для каждого соединения определены наиболее вероятные фармакологические эффекты для их дальнейшего изучения.

Изучена средняя летальная доза S-замещенных производных хинолина, которая зависит от длины карбоновой цепи, наличия амино-, N-ацетильной группы в карбоновой цепи в 4-м положении хинолинового цикла.

Ключевые слова: S-замещенные производные хинолина, компьютерный прогноз, биорегуляторы, комбинаторная библиотека, острая токсичность.

Gencheva V.I. COMPUTER FORECAST OF BIOLOGICAL ACTIVITY S-REPLACED DERIVATIVES OF QUINOLINE, AND STUDY THE DEPENDENCE OF THE TOXIC EFFECT OF THE CHEMICAL STRUCTURE / Zaporizhzhya National University, Ukraine

It is created combinatorial library some S-derivative derivatives quinoline, is made preliminary estimate of the spectra of biological activity. For each of join are marked the most probable pharmacological effects for their further study

Studied the median lethal dose of S-replaced derivatives quinoline, which depends on the length of carbon chain, the presence of amino-, N-acetyl group in the carbon chain in the 4-th position quinoline cycle.

Key words: S-replaced derivatives of quinoline, a computer prediction, bioregulators, kombiatorynaya library, acute toxicity.

ВСТУП

Серед різних властивостей хімічних сполук біологічна активність займає особливе місце, оскільки завдяки її наявності синтезовані хімічні сполуки можуть застосовуватися як лікарські засоби, харчові добавки, хімічні засоби захисту рослин. З іншого боку, наявність біологічної активності може стати причиною прояву хімічними речовинами побічних і токсичних ефектів, що обмежить можливості їх практичного використання.

Емпіричний шлях дослідження біологічної активності в хімічних сполук малоефективний. Число різних структур хімічних сполук, зареєстрованих хімічною інформацією CAS (Chemical Abstracts Service), становить близько 60 млн.; число унікальних речовин, пропонувані найбільшим постачальником зразків хімічних сполук ChemNavigator, становить 59,9 млн. Число віртуальних молекул, що містять до 13 атомів і нещодавно згенерованих комп'ютером, становить майже мільярд [1]. Кількість досліджуваних у наш час біологічних мішеней становить кілька тисяч [2].

На сьогодні відома комп'ютерна програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка дозволяє спрогнозувати можливі види біологічної активності сполук [3, 4]. Російські вчені Філімонов Д.А. і Поройков В.В. впродовж 20 років досліджували тисячі різних хімічних дескрипторів і сотні варіантів алгоритмів із метою розробки єдиного підходу, що забезпечує побудову досить точних моделей зв'язків «хімічна структура – біологічна активність» (SAR) на основі аналізу навчальних вибірок, що містять тисячі органічних молекул, які належать до різних хімічних класів і виявляють безліч видів біологічної активності.

Сучасна версія комп'ютерної програми PASS (11.4.12) прогнозує більше 4300 видів біологічної активності з середньою точністю 95% на основі аналізу навчальної вибірки, яка містить інформацію про більш ніж 250000 лікарських субстанцій і біологічно активних сполук.

Із 2000 року функціонує веб-сервіс, що дозволяє зареєстрованим користувачам проводити прогноз спектра біологічної активності на основі структурної формули хімічних сполук через Інтернет. Комп'ютерна програма PASS використовується для прогнозування біологічної активності компонентів рослинних лікарських засобів [5]. Система PASS дозволяє отримати прогноз спектра біологічної активності 1000 речовин на звичайному персональному комп'ютері менш ніж за одну хвилину. Прогноз виконується за структурною формулою речовини, який може бути виконаний вже на стадії планування синтезу.

Метою даної роботи є створення комбінаторної бібліотеки біологічної активності S-заміщених похідних хіноліну та вивчення зв'язку між хімічною будовою та гострою токсичністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були S-заміщені похідні хіноліну, будову яких наведено в табл. 1.

Прогноз біологічної активності проведено в режимі on-line за допомогою комп'ютерної програми PASS. Прогноз ймовірної активності характеризувався показниками вірогідності прояву активності (Pa) та її відсутності (Pi). Прогноз здійснювався за структурною формулою хімічної сполуки і ґрунтувався на аналізі бази даних, що включає відомості щодо зв'язку «структура – активність» [6].

Програма виконує упорядкування за зменшенням різниці $P_a - P_i$, а спрогнозований спектр для речовини включає ті активності, для яких виконується умова $P_a > P_i$. Середня точність прогнозу сягає понад 90%. Величина P_a відображає подібність структури молекули аналізованої речовини зі структурами молекул найбільш типових «активних» речовин, тому кореляція між показниками P_a і кількісними характеристиками активності сполуки, як правило, не спостерігається. Якщо, наприклад, величина P_a дорівнює 0,8, то ймовірність здійснення помилки при відхиленні даного виду активності в аналізованій речовині становить 80%. Якщо для аналізованої речовини прогнозований спектр біологічної активності досить широкий, то це свідчить про те, що структура молекули проста і не містить ніяких особливостей, які забезпечують високу селективність дії речовини [7-12].

Гостру токсичність визначали в дослідях на білих безпородних мишах масою тіла 18 – 25 г за методом Прозоровського [13, 14].

Таблиця 1 – Хімічна структура S-заміщених похідних хіноліну

№	Сполука	№	Сполука	№	Сполука
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	

№	Сполука	№	Сполука	№	Сполука
9		19		R:	
10		20			

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати попередньої оцінки загального спектра біологічної активності сполук, які проведені за допомогою програми PASS, представлені в табл. 2. Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу вказує на досить широкий спектр біологічної активності досліджуваних сполук.

Таблиця 2 – Прогноз біологічної активності S-заміщених похідних хіноліну

№№ сполук	Вид активності, що прогнозується	P _a	P _i
1	Антирадикальна	0,737	0,007
	Лікування психосексуальних захворювань	0,706	0,032
	Мембраностабілізуюча	0,551	0,139
	Нейропротектор	0,547	0,149
	Радіопротектор	0,362	0,097
2	Гепатопротектор	0,313	0,107
	Антирадикальна	0,740	0,010
	Лікування психосексуальних захворювань	0,709	0,029
	Нейропротектор	0,540	0,138
	Радіопротектор	0,360	0,087
3	Гепатопротектор	0,309	0,098
	Антирадикальна	0,664	0,011
	Лікування психосексуальних захворювань	0,644	0,049
	Радіопротектор	0,453	0,054
	Мембраностабілізуюча	0,517	0,154
4	Гепатопротектор	0,367	0,058
	Антирадикальна	0,670	0,012
	Лікування психосексуальних захворювань	0,683	0,026
	Нейропротектор	0,669	0,068
	Лікування психосексуальних захворювань	0,645	0,048
5	Антирадикальна	0,608	0,015
	Лікування легеневої гіпертензії	0,494	0,099
	Гепатопротектор	0,394	0,044
	Антирадикальна	0,710	0,021
	Лікування психосексуальних захворювань	0,670	0,041
7	Антирадикальна	0,663	0,011
	Лікування психосексуальних захворювань	0,679	0,039
	Мембраностабілізуюча	0,477	0,172
	Нейропротектор	0,486	0,199
	Радіопротектор	0,338	0,115
8	Антирадикальна	0,642	0,016
	Лікування психосексуальних захворювань	0,624	0,038
	Нейропротектор	0,560	0,114

№№ сполук	Вид активності, що прогнозується	P _a	P _i
9	Лікування психосексуальних захворювань	0,694	0,035
	Антирадикальна	0,668	0,011
	Мембраностабілізуюча	0,641	0,105
	Нейропротектор	0,535	0,158
	Гепатопротектор	0,325	0,093
10	Лікування психосексуальних захворювань	0,691	0,027
	Антирадикальна	0,664	0,008
	Лікування легеневої гіпертензії	0,687	0,037
	Мембраностабілізуюча	0,638	0,098
	Нейропротектор	0,529	0,147
11	Гепатопротектор	0,319	0,087
	Антирадикальна	0,671	0,012
	Лікування психосексуальних захворювань	0,669	0,029
	Антиастматична	0,616	0,020
	Антиалергічна	0,603	0,016
12	Антирадикальна	0,672	0,031
	Лікування психосексуальних захворювань	0,663	0,026
	Антиастматична	0,602	0,018
13	Антиалергічна	0,587	0,012
	Антирадикальна	0,654	0,012
	Лікування психосексуальних захворювань	0,618	0,056
	Антиастматична	0,550	0,062
	Нейропротектор	0,489	0,197
14	Радіопротектор	0,336	0,117
	Гепатопротектор	0,304	0,118
	Антирадикальна	0,597	0,016
	Антисеборейна	0,617	0,040
	Лікування психосексуальних захворювань	0,610	0,059
15	Нейропротектор	0,559	0,139
	Антирадикальна	0,637	0,013
	Лікування психосексуальних захворювань	0,658	0,045
16	Антиалергічна	0,477	0,041
	Лікування психосексуальних захворювань	0,754	0,022
	Антирадикальна	0,610	0,015
	Мембраностабілізуюча	0,672	0,094
	Нейропротектор	0,652	0,076
17	Радіопротектор	0,535	0,030
	Гепатопротектор	0,338	0,080
	Лікування психосексуальних захворювань	0,674	0,017
	Антирадикальна	0,630	0,014
	Мембраностабілізуюча	0,636	0,086
18	Нейропротектор	0,650	0,071
	Гепатопротектор	0,331	0,076
	Нейропротектор	0,634	0,087
	Антирадикальна	0,551	0,020
	Гепатопротектор	0,340	0,078

№№ сполук	Вид активності, що прогнозується	P_a	P_i
19	Лікування психосексуальних захворювань	0,648	0,049
	Мембраностабілізуюча	0,616	0,115
	Нейропротектор	0,614	0,099
	Антирадикальна	0,578	0,018
	Гепатопротектор	0,390	0,046
20	Лікування психосексуальних захворювань	0,410	0,075
	Антирадикальна	0,650	0,047
	Нейропротектор	0,578	0,018
	Мембраностабілізуюча	0,614	0,099
	Гепатопротектор	0,616	0,115
21	Лікування психосексуальних захворювань	0,390	0,046
	Радіопротектор	0,407	0,073
22	Лікування психосексуальних захворювань	0,557	0,030
	Антирадикальна	0,559	0,053
23	Лікування психосексуальних захворювань	0,744	0,042
	Антирадикальна	0,608	0,041
24	Лікування психосексуальних захворювань	0,576	0,027
	Антирадикальна	0,670	0,028
25	Лікування психосексуальних захворювань	0,636	0,017
	Кардіопротектор	0,648	0,119
26	Лікування психосексуальних захворювань	0,605	0,022
	Антирадикальна	0,597	0,044
27	Лікування психосексуальних захворювань	0,569	0,028
	Антирадикальна	0,560	0,047
	Антивірусна	0,562	0,052
28	Лікування психосексуальних захворювань	0,646	0,012
	Мембраностабілізуюча	0,667	0,096
	Нейропротектор	0,588	0,116
	Гепатопротектор	0,322	0,096
29	Лікування психосексуальних захворювань	0,659	0,014
	Антирадикальна	0,570	0,109
	Нейропротектор	0,501	0,216
30	Лікування психосексуальних захворювань	0,584	0,016
	Мембраностабілізуюча	0,496	0,211
	Нейропротектор	0,485	0,164

Для S-заміщених похідних хіноліну прогнозується антирадикальна, гепатопротекторна, нейропротекторна, мембраностабілізуюча, радіопротекторна активності та активність щодо лікування психосексуальних захворювань.

Найбільш вірогідна наявність антирадикальної активності прогнозується для (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 1) ($P_a = 0,737$) (табл. 2). Подовження карбонового ланцюга на CH_2 -групу призводить до зменшення прогнозованого виду активності – антирадикальної активності 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 9) ($P_a = 0,694$). Етерифікація цієї кислоти не впливає на збільшення прояву антирадикальної активності – гідрохлорид метилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 12) ($P_a = 0,672$).

Поява NH_2 -групи в карбоновому ланцюзі – дигідрохлорид 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 17) повинна зменшити антирадикальну активність у порівнянні зі сполукою 9 ($\text{Pa} = 0,630$ і $\text{Pa} = 0,694$ відповідно).

Заміна аміногрупи на гідроксигрупу впливає на незначне збільшення прояву антирадикальної активності – дигідрохлорид 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 17) ($\text{Pa} = 0,630$), 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота відповідно (сполука 26) ($\text{Pa} = 0,646$). Ацетилювання призводить до зменшення прояву антирадикальної активності – 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (сполука 19) ($\text{Pa} = 0,578$). Для 2-(бензоїламіно)-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 23) та 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)сукцинат (сполука 24) прогнозується збільшення антирадикальної активності порівняно з N-ацильним похідним (сполука 19) ($\text{Pa} = 0,636$, $\text{Pa} = 0,605$, $\text{Pa} = 0,578$ відповідно).

Найбільш виражена гепатопротекторна активність прогнозується для 2-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 3) ($\text{Pa} = 0,367$), натрієвої солі (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (сполука 5) ($\text{Pa} = 0,394$), 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 19) ($\text{Pa} = 0,390$) (табл. 2).

Результати прогнозу показують, що низьку гепатопротекторну активність має (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтова кислота (сполука 1) ($\text{Pa} = 0,313$), але її водорозчинна форма – натрієва сіль (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти – (сполука 5) ($\text{Pa} = 0,394$) проявить більшу активність.

Збільшення на CH_2 -групу карбонового ланцюга в 4-му положенні хінолінового циклу призводить до незначного збільшення прояву гепатопротекторної активності 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 9) ($\text{Pa} = 0,325$) у порівнянні зі сполукою 1 ($\text{Pa} = 0,313$). Розгалуження карбонового ланцюга (введення CH_3 -групи в β -положення) збільшує прогнозовану гепатопротекторну активність 2-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 3) ($\text{Pa} = 0,367$). Наявність аміногрупи дещо збільшить показник наявності гепатопротекторної активності 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 16) ($\text{Pa} = 0,338$) у порівнянні зі сполукою 9 ($\text{Pa} = 0,325$). Ацетилювання карбонового ланцюга збільшує прояв наявності гепатопротекторної активності 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 19) ($\text{Pa} = 0,390$) у порівнянні зі сполуками 9 та 16 ($\text{Pa} = 0,325$, $\text{Pa} = 0,338$ відповідно) (табл. 2).

Найбільш імовірна мембраностабілізуюча активність прогнозується для 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 9) ($\text{Pa} = 0,641$), гідро хлорид 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 10) ($\text{Pa} = 0,638$), 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 16) ($\text{Pa} = 0,672$), 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 26) ($\text{Pa} = 0,667$) (табл. 2).

Наявність фенільного радикала в карбоновому ланцюзі впливає на зменшення прояву мембраностабілізуючої активності (8-метокси-2-метил-4-(фенацилтіо)хінолін) (сполука 7) ($\text{Pa} = 0,447$) в порівнянні зі сполукою 1 ($\text{Pa} = 0,551$). Розгалуження карбонового ланцюга, тобто, введення CH_3 -групи в β -положення призводить до зменшення прояву активності 2-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 3) ($\text{Pa} = 0,517$) в порівнянні зі сполукою 9 ($\text{Pa} = 0,641$). Збільшення карбонового ланцюга на CH_2 -групу призводить до збільшення прояву мембраностабілізуючої активності 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти (сполука 9) ($\text{Pa} = 0,641$) у порівнянні зі сполукою 1 ($\text{Pa} = 0,551$). Наявність аміногрупи, гідроксильної групи

в карбоновому ланцюзі збільшує показник наявності прояву мембраностабілізуючої активності 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 16) ($P_a = 0,672$) та 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 26) ($P_a = 0,667$) у порівнянні зі сполукою 9 ($P_a = 0,641$). Для N-ацильного похідного хіноліну 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 19) ($P_a = 0,616$) прогнозується зменшення прояву цього виду активності порівняно зі сполукою 16 ($P_a = 0,672$) (табл. 2).

Найбільша вірогідність прояву нейропротекторної активності прогнозується для натрієвої солі (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 5) ($P_a = 0,669$) та 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 16) ($P_a = 0,652$). Для (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 1) прогнозується зменшення прояву нейропротекторної активності ($P_a = 0,547$) (табл. 2).

Для 8-метокси-2-метил-4-(фенацил)тіюхіноліну (сполука 7) характерне зменшення вірогідності прояву цього виду активності ($P_a = 0,486$) у порівнянні зі сполукою 1 ($P_a = 0,547$). Етерифікація карбоксильної групи (сполука 13) – етиловий естер 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти ($P_a = 0,489$) призводить також до зменшення активності в порівнянні зі сполукою 9 ($P_a = 0,535$). Для натрієвої солі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 14) ($P_a = 0,554$) спостерігається збільшення прояву нейропротекторної активності в порівнянні зі сполукою 9. Заміна аміногрупи на ацетильну (сполука 19) – 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота ($P_a = 0,614$), гідроксильну групу (сполука 26) – 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота ($P_a = 0,588$) зменшить імовірність цього виду біологічної дії.

Найбільш імовірна біологічна активність – лікування психосексуальних захворювань – прогнозується для (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 1) ($P_a = 0,706$), 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 9) ($P_a = 0,694$), 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 16) ($P_a = 0,754$) (табл. 2).

Подовження карбонового ланцюга на CH_2 -групу призводить до зменшення прогнозованого виду активності – лікування психосексуальних захворювань для 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 9) ($P_a = 0,694$) у порівнянні зі сполукою 1. Етерифікація цієї кислоти зменшує прояв цього виду активності метилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 11) ($P_a = 0,669$) та етилового естеру 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 13) ($P_a = 0,618$). Наявність аміногрупи в карбоновому ланцюзі в 4-му положенні хінолінового циклу (сполука 16) – 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота ($P_a = 0,754$) призводить до збільшення цього виду активності в порівнянні зі сполукою 9 ($P_a = 0,694$). Ацетилювання карбонового ланцюга (сполука 19) – 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота ($P_a = 0,648$) зменшує прояв активності в порівнянні зі сполукою 9.

Наявність бензоїламіного залишку (сполука 23) 2-(бензоїламіно)-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота ($P_a = 0,670$) збільшить прояв активності – лікування психосексуальних захворювань у порівнянні зі сполуками 19, 21 ($P_a = 0,648$ і $P_a = 0,559$ відповідно) (табл. 2).

Для вивчення біологічної активності S-заміщених похідних хіноліну на види біологічної дії, які моделюються на експериментальних тваринах, виникла необхідність дослідити їхню гостру токсичність – середня летальна доза – ЛД₅₀ (мг/кг).

Результати дослідження гострої токсичності S-заміщених похідних хіноліну наведені в табл. 3. ЛД₅₀ вивчених сполук знаходиться в межах від 566 – 2000 мг/кг, що дозволяє їх віднести до мало- та нетоксичних сполук за класифікацією Сидорова.

Найбільшу токсичність має гідрохлорид метилового естеру (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 12) (табл. 3). Його ЛД₅₀ становить 566±45 мг/кг.

Токсичність (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 1) та 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти (сполука 9) знаходяться майже на рівні (900±108 і 969±153 мг/кг відповідно, які відносяться до помірно токсичних), тобто подовження карбонового ланцюга на СН₂-групу не впливає на ЛД₅₀ (табл. 3). Токсичність натрієвої солі (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 5) менша, ніж у (8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)оцтової кислоти (сполука 1) 1131±89 і 900±108 мг/кг відповідно.

Наявність аміногрупи в карбоновому ланцюзі (сполука 16) – 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота – впливає на збільшення токсичності порівняно зі сполукою 9 – 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота – 898±71 і 969±153 мг/кг відповідно.

Наявність N-ацильної групи в карбоновому ланцюзі зменшує токсичність (сполука 19) – 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота – порівняно зі сполукою 16 – 2-аміно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота. ЛД₅₀ сполуки 19 становить 1245±197 мг/кг.

Наявність гідроксигрупи в α-положенні карбонового ланцюга (сполука 26) – 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота) не впливає на зменшення ЛД₅₀ порівняно зі сполукою 9 – 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанова кислота. ЛД₅₀ сполуки 26 становить 969±153 мг/кг.

При етерифікації відповідних кислот відповідним спиртом токсичність зменшується (сполука 13) – етиловий естер 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропанової кислоти) – ЛД₅₀ > 2000 мг/кг.

Таблиця 3 – Гостра токсичність S-заміщених похідних хіноліну

№№ сполук	ЛД ₅₀ , мг/кг	№№ сполук	ЛД ₅₀ , мг/кг
1	2	1	2
1	900±108	15	1131±136
2	873±170	16	898±71
3	969±153	17	1100±214
4	714±56	18	>2000
5	1131±89	19	1245±197
6	898±71	20	1245±197
7	1131±89	21	>2000
8	898±71	22	1131±89
9	969±153	23	714±56
10	900±108	24	1131±89
11	714±56	25	1131±136
12	566±45	26	969±153
13	>2000	27	>1000
14	898±71	28	>1000

Наявність фенільного радикала (сполука 23) – 2-(бензоїламіно)-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанової кислоти – сприяє збільшенню токсичності порівняно зі сполукою 19 – 2-ацетиламіно-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)пропанова кислота (714±56 і 1245±197 мг/кг відповідно). Наявність залишку сукцинату в 4-положенні хінолінового циклу (сполука 24) зменшує токсичність порівняно зі сполукою 23 – 1131±136 та 714±56 мг/кг відповідно.

Таким чином, середня летальна доза – ЛД₅₀ – S-заміщених похідних хіноліну залежить від довжини карбонового ланцюга, наявності аміно-, N-ацетильної групи в карбоновому ланцюзі в 4-му положенні хінолінового циклу і етерифікації.

Перспективою подальшого дослідження є експериментальне підтвердження видів біологічної активності похідних хіноліну.

ВИСНОВКИ

1. Результати прогнозу біологічної активності показали, що для досліджуваних сполук характерний прояв антирадикальної, нейропротекторної, гепатопротекторної, мембранопротекторної, радіопротекторної властивостей.
2. Отримані результати надають можливість встановити найбільш перспективні сполуки й визначити оптимальні тести для дослідження їх біорегуляторних властивостей.
3. Летальна доза (ЛД₅₀) S-заміщених похідних хіноліну залежить від природи карбонового залишку в 4-му положенні хінолінового циклу, що знаходиться у межах від 556 до 2000 мг/кг, що свідчить про те, що, за класифікацією Сидорова, вони відносяться до мало- та нетоксичних сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Blum L. 970 million druglike small molecules for virtual screening in the chemical universe database GDB-13 / L. Blum, J. Reymond // J. Am chem. Soc. – 2009. – V. 131 (25). – P. 8732-8733.
2. Nonell-Canals A. In silico target profiling of one billion molecules / A. Nonell-Canals, J. Mestres // Molecular Informatics. – 2001. – V. 30 (5). – P. 405-409.
3. Filimonov D.A. Prediction of biological activity spectra for organic compounds / D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Рос. хим. журнал. – 2006. – №50 (2). – С. 66-75.
4. Filimonov D.A. Chemoinformatics Approaches to Virtual Screeninf. Alexandre Varnek and Alexander Tropsha, Eds. Cambridge (UK) / D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // RSC Publishing, 2008. – P. 182-216.
5. Laginin A.A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / Laginin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. // Cur. Phar. Des. – 2010. – V. 16 (15). – P. 1703-1717.
6. Filimonov D. Robustness of Biological Activity Spectra Predicting by Computer Program PASS for Noncongeneric Sets of Chemical Compounds / Dmitriy Filimonov // Journal of chemical information and computer sciences. – 1999. – V. 39, №4. – P. 666-670.
7. Поройков В.В. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. – М.: Иридиум-пресс, 2001. – Т.1. – С.123-129.

8. Садим А.В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / Садим А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. // Химико-фармац. журн. – 2001. – Т. 36, № 10.– С. 21-26.
9. Ибрагимова И.И. Изобретения в области фармацевтики и компьютерное прогнозирование / И.И. Ибрагимова, В.В. Поройков // Патенты и лицензии. – 2003.– № 11. – С. 11.
10. Филимонов Д.А. Прогноз биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Российский химический журнал. – 2006. – №2(L). – С. 66-75.
11. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика / [Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глоризова Т.А. и др.] // Вестник ВОГиС. – 2009. – №1(13). – С. 137-143.
12. Поройков В.В. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств. [Электронный ресурс] / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов. – [http: режим доступа www.chemnet.ru](http://www.chemnet.ru)
13. Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В. Б. Прозоровский // Токс. вестник. – 1998. – № 1. – С. 28-32.
14. Прозоровский В.Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентрации биологически активных веществ / В. Б. Прозоровский – СПб., 1992. – 42 с.