ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД

«ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній, Ю.Ю. Петруша

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

ЗАПОРІЖЖЯ

2016

УДК: 54.057:577:616-085

ББК: Е07

С 387

Рецензенти:

Доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету

*О.А. Панасенко*

Доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фізіології з курсом цивільної оборони Запорізького національного університету

*В.Д. Бовт*

Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність N- та   
S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів: монографія /   
Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній, Ю.Ю. Петруша. – Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2016. – 226 с.

Монографію присвячено методам синтезу, перетворенням 4-тіопіридинів, 2(4)-тіохінолінів, 9-тіоакридинів і 7-метокси-9-тіо-1,2,3,4-тетрагідроакридинів, їх похідним, дослідженню їх фізико-хімічних, віртуальних та експериментальних біологіних властивостей, аналізу залежностей «структура – фізико-хімічні властивості – токсичність, біологічна дія», використанню.

На основі хлоргетерилів отримано 4-меркаптопіридини, 2(4)-меркаптохіноліни, 9-меркаптоакридини і 7-метокси-9-меркапто-1,2,3,4-тетрагідроакридини, які різноманітними модифікаціями перетворюють у потенційні біологічно активні речовини. Значний інтерес представляють сполуки із залишками бурштинової кислоти в якості біорегуляторів з антиоксидантними та нейропротекторними механізмами дії.

Монографію призначено хімікам-синтетикам, технологам, спеціалістам у галузі медичної хімії, біохімікам, фармакологам, студентам, аспірантам та викладачам навчальних закладів хімічного, біологічного та медичного профілю, співробітникам науково-дослідних інститутів.

**ЗМІСТ**

ЗМІСТ …………………………………………………………………………... 3

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ……………………………………….…. 7

ПЕРЕДМОВА…………………………………………………………………… 8

**Розділ 1. БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ В РЯДАХ N- ТА S-ЗАМІЩЕНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ (огляд літератури)…………………………………………………………….. 9**

* 1. Біологічні властивості L-цистеїну та N-ацетил-L-цистеїну...….............. 9
  2. Синтез і біологічна активність тіопохідних піридину, хіноліну, акридину та тетрагідроакридину.…………………………............................................... 13

**Розділ 2. МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В РЯДАХ N- ТА S-ЗАМІЩЕНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ** …………………………………….. **47**

* 1. Матеріали, що використовувалися в роботі…………………………… 47
  2. Фізико-хімічні методи дослідження……………………………………. 47
  3. Метод визначення коефіцієнту розподілу малорозчинних у воді

сполук у системі бутанол–вода (ліпофільність) ……………………............. 48

* 1. Метод визначення константи іонізації.………………………………… 49
  2. Метод комп’ютерного прогнозування біологічної активності……….. 49
  3. Метод дослідження гострої токсичності.……………….……………… 51
  4. Методи вивчення антиоксидантної активності in vitro...……………… 52
     + 1. Метод оцінювання за неферментативною реакцією аутоокиснення адреналіну……………………………………………………………………... 52
     1. Метод оцінювання гальмування аутоокиснення адреналіну в адренохром……………………………………………………….…................. 54

2.7.3 Метод оцінювання АОА за інгібуванням NO•-радикалу…................... 54

* 1. Метод вивчення антимікробної активності нових сполук …………… 55
  2. Метод визначення впливу нових сполук на поділ та ріст рослинних

клітин (цитотоксичність сполук)…...…………………...…………………… 56

2.10 Методи вивчення ноотропної активності N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів..……………………….………… 57

* + 1. Стрес-модель «відкрите поле».……………………………................ 57
    2. Тест водного лабіринту Морріса ……………………………………. 57
  1. Методи вивчення антидепресивної активності сполук ………………. 58

2.11.1 Тест Порсолта ……………………………….……………….............. 58

* + 1. Тест «Підвішування мишей за хвіст»……………………………….. 59
  1. Метод визначення антигіпоксичної дії на моделі гемічної гіпоксії…………………………………………………………………………. 59
  2. Метод визначення нейропротективної дії на моделі неповної глобальної ішемії головного мозку……………………………………………………….. 59
     1. Методи біохімічного аналізу ферментів ……………………………. 60
  3. Статистична обробка даних…………………………………………….. 63

**Розділ 3. КОМП’ЮТЕРНИЙ ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД N- ТА S-ЗАМІЩЕНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ.……………….................................. 64**

* 1. Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою……………...……………………………..…................ 66
  2. Визначення перспективних сполук та напрямів дослідження їх біологічної дії.…………………………………………………………………. 68

**Розділ 4. СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ N- ТА S-ЗАМІЩЕНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ.……………………….……................................................ 74**

4.1 Синтез та фізико-хімічні властивості похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів ……………………...................... 74

4.2 Експериментальна частина ……………………………………………….. 89

4.3 Коефіцієнти розподілу N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів у системі бутанол–вода (ліпофільність)…................................ 92

4.4 Константи іонізації N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів …………………………………………………………………... 94

**Розділ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ ХІМІЧНОЮ БУДОВОЮ І БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДАХ N- ТА S-ЗАМІЩЕНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ …………………………………………………………………………………... 97**

5.1 Гостра токсичність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних…………………………………………………… 97

5.2 Антибактеріальна активність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних …………………….………… 104

5.3 Вплив N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних на поділ та ріст рослинних клітин (цитотоксичність сполук)………………………………………………………………...……… 108

5.3.1 Ростостимулююча активність дигідрохлориду S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну………………………………………………………………………. 115

5.4 Антирадикальна активність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних………………………..…........... 121

5.5 Церебропротекторна активність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних…………………..……..………. 131

5.6 Антидепресивна активність похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів………………………………………………….. 140

5.7 Аналіз відповідності комп’ютерного прогнозу та експериментальних даних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів їх похідних………………………………………………………………………. 147

**Розділ 6. СПЕЦИФІЧНА АКТИВНІСТЬ ДИНАТРІЄВОЇ СОЛІ   
2-(ПІРИДИН-4-ІЛТІО)БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ………………… 153**

6.1 Синтез та ідентифікація найбільш перспективної сполуки – динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти……………………………... 153

6.2 Гостра токсичність, цитотоксичність та антибактеріальна активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти……………….. 155

6.3 Дослідження церебропротекторної активності динатрієвої солі   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти…………………………………... 156

6.4 Обгрунтування імовірного механізму дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти………………………………………………….. 162

6.4.1 Дослідження АОА динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіобурштинової) кислоти при ініціюванні вільно радикальних процесів *іn vіtrо*……………………………………………………………………………. 165

6.4.2 Дослідження нейропротективної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти …………………………………………………. 170

ВИСНОВКИ …………………………………………………………………. 177

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ НА ДЖЕРЕЛА ….………………………………... 181

Додатки ………………………………………………………………………. 217

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ скорочень**

АО – антиоксидант

АОА – антиоксидантна активність

АФГ – альдегідфенілгідразони

АФК – активні форми кисню

АЦЦ – ацетилцистеїн

БАР – біологічно активні речовини

ВР – вільні радикали

ВРА – вертикальна рухова активність

ВРО – вільнорадикальне окислення

ВРОЛ – вільнорадикальне окислення ліпідів

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ГПР – глутатіонпероксидаза

ГРА – горизонтальна рухова активність

КФГ – кетонфенілгідразони

МАО – моноамінооксидаза

МДА – малоновий діальдегід

NMDA – N-метил-D-аспартатні-рецептори,

НП – ноотропні препарати,

ОМБ – окислювальна модифікація білків

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

РНК – рибонуклеїнова кислота

РРР – регулятори росту рослин

СОД – супероксиддисмутаза

ФАР - фізіологічно активні речовини

ТЦА – трициклічні антидепресанти

ЦНС – центральна нервова система

**ПЕРЕДМОВА**

Необхідність створення нових безпечних лікарських препаратів є однією з найважливіших проблем вітчизняної фармацевтичної науки та біоорганічної хімії. Цей пошук обумовлюється наявністю в деяких випадках в існуючих препаратах небажаних побічних ефектів і набуттям резистентності мікроорганізмів до сульфаніламідних препаратів та антибіотиків. Для створення біоактивних молекул застосовуються не лише речовини природного походження, але й нові синтезовані речовини та хімічна модифікація вже існуючих активних сполук. У цьому плані увагу багатьох дослідників привертають до себе N- та S-похідні гетероциклічних систем піридину, хіноліну, акридину та 1,2,3,4-тетрагідроакридину які проявляють ноотропну, протимікробну, діуретичну, антидепресивну, протипаразитарну, протизапальну, протипухлинну, антиоксидантну, радіозахисну та інші види активності (Дмітрієва І.Г., Musante C., Омельянчик Л.О., Лаба В.І., Бражко О.А., Сухомлинов О.К.). Також актуальним є вивчення похідних такого азагетероциклу як 1,2,3,4-тетрагідроакридин, який поєднує у своїй структурі ароматичні та карбоциклічне кільця.

У зв’язку з посиленням стресогенного впливу на організм людини виникає потреба у створенні нових нетоксичних церебропротекторів, тобто препаратів, які захищають, поліпшують та адаптують структури головного мозку до несприятливих впливів.

Відомий антиоксидант цистеїн й інші тіокислоти і сьогодні досліджують як об’єкти для створення нових біорегуляторів (Aruoma O.I, Фаєрмарк І.Ф., Остроумова М.Н.).

Результати досліджень останніх років (Бражко О.А., Бєленічев І.Ф., Омельянчик Л.О., Лабенська І.Б.) показують, що поєднання азотовмісного гетероциклу та меркаптокарбонових кислот призводить до посилення біологічної дії або появи нових ефектів, що обумовлено, зокрема, впливом на процеси вільнорадикального окиснення в тканинах. Відомі різноманітні біорегулятори на основі S-похідних гетероциклічних систем піридину, хіноліну та акридину.

Саме тому монографія присвячена створенню нових ефективних та малотоксичних біорегуляторів антиоксидантної, протиішемічної, нейротропної, церебропротекторної, ростостимулюючої, антимікробної та ін. дії серед ендогенних N- та S-заміщенних шестичленних азотовмісних гетероциклів, визначенню ймовірних механізмів дії найбільш активних сполук і є квінтесенцією п’ятнадцятирічних самостійних досліджень.

**Розділ 1**

**БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ В РЯДАХ N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

* 1. **Біологічні властивості L-цистеїну та N-ацетил-L-цистеїну**

Аналіз літературних даних свідчить про широкий спектр біологічної активності природних тіокислот, зокрема L-цистеїну та N-ацетил-L-цистеїну, які знайшли широке застосування у медицині та ветеринарії як нові ефективні лікарські засоби.

А Б

Рис. 1.1. Хімічна структура L-цистеїну (А) та N-ацетил-L-цистеїну (Б)

L-цистеїн (рис. 1.1) є замінною сірковмісною амінокислотою, яка має в своєму складі три різні функціональні групи. За класифікацією Пірсона, сульфгідрильна група –SН виступає м’якою основою, що характеризується низькою електронегативністю, легкою поляризацією та окиснювальністю. Аміногрупа –NН2 належить до проміжних основ, у той час як карбоксильна група –СООН має щільну електронну будову, високу електронегативність та низьку поляризацію [1].

L-цистеїн входить до складу білків, ферментів та деяких гормонів, бере участь у обміні сірки в організмі, процесах детоксикації та в утворенні коензиму А і глутатіону [2-4]. Також цистеїн бере участь у обміні речовин кришталика ока, через що знайшов застосування в офтальмології [5, 6]. Цистеїн та деякі його похідні мають радіопротекторну дію [7, 8]. Можлива модифікація структури цистеїну для отримання на його основі нових антигіпертензивних засобів [9, 10].

Цистеїн впливає на спонтанну електричну і механічну активність гладких м’язів [11]. Гідрохлорид цистеїну має сприятливу дію на морфологічні зміни у печінці при хронічній інтоксикації жовтим фосфором [12], а також позитивно впливає на вміст сумарного білку, сульфгідрильних груп і рибонуклеопротеїдів [13, 14].

Інтерес представляють похідні цистеїну, особливо ацетилцистеїн (АЦЦ) (рис. 1.1Б) [15]. Завдяки наявності в молекулі вільної сульфгідрильної групи, ацетилцистеїн має виражену антиоксидантну (АО), антитоксичну, імуномоделюючу дію та нейтралізує вільні радикали (ВР), які несприятливо впливають на клітину та ДНК і є одним із найважливіших факторів процесу біологічного старіння організму. Завдяки своїм властивостям ацетилцистеїн забезпечує захист органів дихання від токсичного впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, наприклад, тютюнового диму [16, 17].

Ацетилцистеїн активує синтез глутатіону – важливого чинника хімічної детоксикації. АЦЦ захищає клітини організму від впливу ВР як через пряму реакцію з ними, так і поставляючи цистеїн для синтезу глутатіону. Крім того, препарат можна використовувати як антимутагенний засіб, а також як радіопротектор [16, 18].

При вивченні *in vivo* і *in vitro* антиокисних властивостей ацетилцистеїну виявлено його неспецифічну активність у нейтралізації різних вільнорадикальних груп. АЦЦ проявляє виражений антиокисний ефект навіть у низьких концентраціях. Ацетилцистеїн захищає клітини від загибелі внаслідок програмованої клітинної смерті (апоптозу), викликаної впливом неадекватної кількості фактору некрозу пухлин. Результати досліджень відкривають перспективи застосування АЦЦ при патологічних процесах, що несприятливо впливають на внутрішню стінку судин та гермінативний епітелій насінних канальців [16].

Є дані про ефективність використання АЦЦ для попередження пошкодження цитоскелету клітин при псевдомембранозному коліті, зумовленому прийомом антибіотиків [16].

Ацетилцистеїн знижує в’язкість бронхіального секрету та поліпшує вихід мокротиння, тому на сьогодні основною галуззю використання АЦЦ є пульмонологія. Муколітичний ефект АЦЦ пов’язаний з розривом дисульфідних зв’язків мукополісахаридів бронхіального секрету, в результаті чого утворюються глюкопротеїди з більш низькою молекулярною масою, що приводить до зменшення запального процесу в слизових оболонках верхніх дихальних шляхів [19-38]. Постачальник тіолових груп – ацетилцистеїн – сприяє відновленню вмісту внутрішньоклітинного глутатіону при запальних захворюваннях легень [16]. Комбінований препарат тіамфеніколгліцинат-ацетилцистеїнат є ефективним для терапії гострого середнього отиту і гострого гнійного синуїту [39, 40].

Відзначено, що застосування ацетилцистеїну поліпшує функцію внутрішніх органів, а також впливає на функції тромбоцитів, інгібує ангіотензинперетворювальний фермент, впливає на процеси коагуляції та адгезії, регулює аритмічну дію, що свідчить про доцільність його використання в кардіології [35-47].

Використання АЦЦ сприяє зниженню частоти інфекційних ускладнень і органної дисфункції у пацієнтів з тяжкими травмами. У більшості країн антиоксидантна терапія включена до стандартного протоколу лікування пацієнтів з опіками.

Запропоновано використовувати ацетилцистеїн як засіб лікування хвороби Паркінсона. На думку вчених, антиоксиданти, що містять тіолову групу як необхідний компонент окисного фосфорилювання, зможуть захистити клітини *substantia nigra* від оксидативного ушкодження [16].

Є дані про комплексний вплив ацетилцистеїну на імунітет у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а саме, про імуностимулюючу дію АЦЦ на   
Т-лімфоцити. Відомі рекомендації щодо введення АЦЦ до схеми лікування хворих з ВІЛ-інфекцією як засіб, що інгібує розвиток будь-яких запальних процесів, та для поповнення вмісту цистеїну й відновлення рівня глутатіону [16, 18].

Ацетилцистеїн має і непрямий вплив на імунітет. Відзначено його позитивний вплив при лікуванні інтерфероном хворих на вірусний гепатит С через запобігання вільнорадикальному ушкодженню білків і ДНК, викликаному накопиченням 5-амінолевулінової кислоти. Результати експериментальних досліджень на мишах дозволили припустити доцільність застосування ацетилцистеїну при артриті [16].

Також ацетилцистеїн має виражену неспецифічну антитоксичну активність. Він поєднує неспецифічної токсикотропної протиотрути (вступає у фізико-хімічну взаємодію з токсичними речовинами в організмі людини) і токсико-кінетичної протиотрути (впливає на швидкість процесів руйнування токсичних молекул). АЦЦ активує синтез глутатіону, який описаний в медичній літературі як один з найбільш широко застосовуваних антитоксичних засобів [16, 48].

Ацетилцистеїн має антитоксичну дію щодо широкого спектру різних токсичних речовин, зокрема акролеїну, дихлоретану, а також є антидотом при гострому отруєнні парацетамолом (ацетамінофенол) [16, 49, 50].

АЦЦ ефективно захищає організм від токсичної дії кадмію, переважно за рахунок зменшення його проникнення у внутрішньоклітинний простір, та захищає ниркову тканину від ушкодження внаслідок застосування циклоспорину.

Відомі протективні властивості АЦЦ при нефротоксичності, викликаної хлоридом ртуті. Відзначено, що застосування ацетилцистеїну значно знижує вміст ртуті в тканинах печінки й нирок. Є дані, що застосування ацетилцистеїну зменшує дію ареколіну – канцерогенної речовини. АЦЦ також можна використовувати у пацієнтів з гострими отруєннями альдегідами, фенолами та іншими хімічними речовинами [16].

Отже, на сьогодні ацетилцистеїн є препаратом для здійснення неспецифічної детоксикації та підтримання належного рівня протиокисного захисту організму.

Основними властивостями L-цистеїну та його похідних є:

* антиоксидантний ефект;
* муколітична, мукорегулююча та мукокінетична дія;
* антитоксична та антигіпоксична дія;
* імуномодулююча дія;
* протизапальна та репаративна дія;
* захисний антимутагенний та антиканцерогенний ефект.

Інші похідні цистеїну, насамперед карбоксиметилцистеїн (карбоцистеїн), не мають властивостей попередника глутатіону і використовуються лише як муколітичний препарат [35, 47]. Похідне цистеїну S-(2-аміноетил)-L-цистеїн є найбільш уживаним аналогом такого метаболіту бактерій і зелених рослин, як лізин. Проникаючи в клітину бактерії, він впливає на регуляцію біосинтезу лізину як на рівні генів, так і на рівні їх продуктів та ферментів біосинтезу [51].

**1.2 Синтез і біологічна активність тіопохідних піридину, хіноліну, акридину та тетрагідроакридину**

Перспективність напряму поєднання природних амінокислот з синтетичними азагетероциклами підтверджена дослідженнями сполук, синтезованих у лабораторії фізіологічно активних речовин ЗНУ (завідувач д.б.н., проф. Бражко О.А.) [52-55].

Наявність атома сірки обумовлює як антирадикальний захист (ОН•), так і інгібування процесів ліпопероксидації (RООН) за рахунок відновлювальних властивостей з утворенням сульфоксиду та шестичленних комплексів з металами змінної валентності [54, 56].

S-гетерилзаміщені тіокислоти є маловивченим рядом сполук. Найбільш дослідженими в цьому ряді є S-хінолінпохідні, яким присвячена велика кількість робіт [52-62]. Про піридин-, акридин- та тетрагідроакридинзаміщені тіокислоти значно менше відомостей.

Значний інтерес представляють похідні нікотинової кислоти, роль якої в життєдіяльності живих організмів надзвичайно важлива. На її основі синтезована 4-(2-аміно-2-карбоксиетилсульфаніл)нікотинова кислота (рис. 1.2), до складу якої входить L-цистеїн [63].



Рис. 1.2. 4-(2-аміно-2-карбоксиетилсульфаніл)нікотинова кислота

Відомі роботи з синтезу та дослідження біологічної активності   
S-(акридин-9-іл)-L-цистеїну та S-(акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїну. Зарубіжними вченими запропоновано такий шлях отримання цих сполук (рис. 1.3) [64]:



R = H, COCH3

Рис. 1.3. Схема синтезу S-(акридин-9-іл)-L-цистеїну та

S-(акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїну

Українськими вченими запропоновано інший метод синтезу S-(акридин-9-іл)-L-цистеїну (рис. 1.4). Встановлено, що оптимальними умовами є такі: реакцію проводять у оцтовій кислоті при температурі 50 0С взаємодією 9-хлоракридину з L-цистеїном протягом однієї години при додаванні каталітичної кількості хлоридної кислоти. При цьому вихід цільового продукту становить до 70 %., значною частиною якого є N-(акридин-9)-α-меркаптометилгліцин.



Рис. 1.4. Схема синтезу S-(акридин-9-іл)-L-цистеїну

Також установлено, що S-(акридин-9-іл)-L-цистеїн при взаємодії з основами утворює відповідні солі, зокрема натрієву сіль S-(акридин-9-іл)-L-цистеїну [58, 65].

Крім того, синтезовано S-(акридин-9-ілтіо)лактат (рис. 1.5):



Рис. 1.5. Хімічна структура S-(акридин-9-ілтіо)лактату

Проведені дослідження свідчать про те, що S-(акридин-9-іл)-L-цистеїн та S-(акридин-9-ілтіо)лактат проявляють антиоксидантну активність на 3-х моделях ініціювання вільнорадикального окиснення. Анальгетична активність S-(акридин-9-ілтіо)лактат за своїм ефектом перевищує навіть активність анальгіну на 19 %. S-(акридин-9-іл)-L-цистеїн проявляє і антидіуретичну дію [56].

Відомо, що в механізмі антиоксидантної дії бере участь атом сірки, карбоксильна група та ендогенний атом нітрогену. Водорозчинний залишок карбонової кислоти в цьому випадку виконує транспортувальну функцію меркаптопохідного. Ступінь прояву цих властивостей залежить від тіон-тіольної рівноваги, а також здатності до комплексоутворення [54].

Також у літературі зустрічаються дані про синтез полі[S-(2-9'-акридиніл)-L-цистеїну] [66].

В арсеналі сучасної медицини існує багато ефективних лікарських препаратів із групи похідних піридину, хіноліну, акридину та тетрагідроакридину, що пов’язано з широким спектром біологічної активності природних та синтетичних представників цих гетероциклів.

Як відомо, піридин входить до структури багатьох біологічно активних сполук, наприклад, окисно-відновних ферментів та вітамінів. У ряді похідних піридину особливе місце займають малодосліджені 2-, 4-меркаптозаміщені піридину. З огляду на це і на той факт, що сполуки, які містять фрагмент "піридинове ядро – атом сірки", мають яскраво виражену біологічну активність, вивчення сполук цього ряду є перспективним і актуальним.

2-меркаптопіридин одержують взаємодією 2-бромпіридину з гідросульфідом калію в середовищі пропіленгліколю [67]. Запропоновано його використання для утворення біядерних діамагнітних μ-S-заміщених комплексів [Fe2(SR)2(NO)4] (де R – 2-меркаптопіридин), які можуть застосовуватися як донори NO (найважливіший регулятор фізіологічних процесів) і захищати клітини від ушкоджень [68].

2-меркаптопіридин-N-оксид та його натрієва, залізна, марганцева і цинкова солі використовуються як активні антимікробні та фунгіцидні засоби [69, 70].

1-окси-2(1Н)-піридинтіонцинк (2-піридинтіол-1-оксид) входить до складу препарату "Піритіон-цинк", призначеного для лікування псоріазу, себореї, лупи, екземи, дерматитів, нейродермітів, запалення і підвищеного лущення шкіри. Препарат має протимікробний, бактеріостатичний, протигрибковий і фунгістатичний ефекти [71, 72].

Синтезу похідних 2-меркаптопіридинів присвячено низку робіт Кайгородової Є.А. Так, синтезовано новий 3-ціано-2-ціанометилтіо-4-метоксиметил-6-метилпіридин (рис. 1.6) [73-75].



Рис. 1.6. Схема синтезу 3-ціано-2-ціанометилтіо-4-метоксиметил-6-метилпіридину

Інтерес представляють похідні 6-метил-3,4-діоксо-1Н-фуро[3,4-с]піридину (рис. 1.7), серед яких виявлені речовини з росторегулюючою, анальгетичною та іншими видами біологічної активності, і 1-ариліден-  
3-оксо-4-тіоксофуро[3,4-с]піридину.



R = Ar; M = Li, Na, K

Рис. 1.7. Розкриття лактонного кільця з утворенням солей похідних   
6-метил-3,4-діоксо-1Н-фуро[3,4-с]піридину

З’ясовано, що всі вивчені фуропіридини (рис. 1.8) мають виражену антибактеріальну дію стосовно *Staphylococcus aureus* і *Escherіchіa colі*. Треба відзначити, що за впливом на кишкову паличку вони в 3-8 разів більш активні, ніж хінозол (8-оксихінолін), а за впливом на стафілокок – не відрізняються від останнього [76].



Рис. 1.8. Похідні 1-ариліден-3-оксо-4-тіоксофуро[3,4-с]піридину

Значно більше досліджені 2-тіопохідні піридину, які мають таку хімічну структуру (рис. 1.9):

А Б

R1 = OH, OH**.**HCl, OH**.**HBr, OCH3**.**HBr, OC4H9**.**HCl, OC5H11**.**HCl,

4-NO2-C6H4, 4-NO2-C6H4**.**HBr, 4-Cl-C6H4**.**HBr, 4Cl, 4NO2; R2 = H; 4-CH3; 2,4-NO2

Рис. 1.9. Похідні 2-тіопіридину

Бензоїлметилтіопохідні піридину проявляють слабку протимікробну активність відносно золотавого стафілокока, спор антракоїду і грибів *Candida*. Гідроброміди бензоїлметилтіопохідних піридину мають незначну діуретичну дію й знижують тривалість медикаментозного сну. Сполуки загальної формули (рис. 1.9Б) мають діуретичну, антидіуретичну, протимікробну активність і потенціюють дію барбітуратів [77-86].

Вчені Німеччини вивчають можливість застосування піридилтіосполук загальної формули (рис. 1.10) стосовно бактерій *Helіcobacter pіlorі* [87].



R = Н, C1-C4алкіл, галоген, трифторметил, C1-C4алкоксикарбоніл, карбокси- або циан; R1 = R2 = R6  = Н або C1-C4алкіл; R3 = R5 = Н, C1-C4алкіл, C1-C4алкокси або галоген; R4 = моно- або ди-C1-C4алкілкарбамоїл або -тіокарбамоїл, N-C1-C4алкіл-N'-цианамидино та ін.; W = CH або N; X = O, N-C1-C4алкіл або S; Y = Z = O, N-C1-C4алкіл, S, SO або SO2

Рис. 1.10. Похідні 4-тіопіридину

Є також літературні дані про розробку низки нових функціонально заміщених 4-циклогексанспіро-2-меркаптопіридинів, що містять в 3-му положенні нітрильну, карбамоїльну або алкоксикарбонільну групи (рис. 1.11).

**1**  **2** **3**

**4**  **5**

**1**: Z = Н, МеС6Н4NНСО; **4**: Z = Н, Рh; **5**: Z = Н, РhNНСО, 4-МеС6Н4СО, ЕtООС, СН2=СН, тіазол-2-ілкарбамоїл, 4-NО2С6Н4СО; R = ОЕt, NН2

Рис. 1.11. Похідні 4-циклогексанспіро-2-тіопіридинів

Серед представників класу 4-спірозаміщених піридин-2(1Н)-тіонів та їх похідних відомі 5-(4´-п-метилфенілтіазол-2´-іл)-6-іміно-4-спіроцикло-гексан-3-ціано-1,4,5,6-тетрагідропіридин-2-тіол (рис. 1.12), що проявляють активність, співмірну з активністю відомого сильного антиоксиданту –   
α-токоферолу [88-92].



R = Н, Ме

Рис. 1.12. 5-(4´-п-метилфенілтіазол-2´-іл)-6-іміно-4-спіроцикло-гексан-3-ціано-1,4,5,6-тетрагідропіридин-2-тіол

Є дослідження щодо визначення антиоксидантної й протитуберкульозної активності 4-незаміщених 3-ціанопіридин-2(1Н)-тіонів та їх похідних (рис. 1.13).

 **1** **2**

 **3** **4**

**1**: R = Ме, NНРh; **2**: Z = Н, С2Н5, С3Н7, Рh, СН2=СН, Н2NСО, (СН3)2НСОСО, 4-ВrС6Н4NНСО, 3,4-(НО)2С6Н3СО; R = Ме, NНРh; **3**: R = тієніл;   
Z = Н, СН3, С2Н5, С3Н7, Рh, СН2=СН, Н2NСО

Рис. 1.13. Похідні 4-незаміщених 3-ціанопіридин-2(1Н)-тіонів

Установлено, що 2-(6-метил-2-метилтіо-3-ціанопіридин-5-іл)індолізин та 2-аміно-4-(4-бромфеніл)-6-(6-метил-2-метилтіо-3-ціанопіридин-5-іл)-3-ціано-4,5-дігідротіофен показали активність, співмірну з активністю α-токоферолу. Ряд сполук виявили невеликий відсоток інгібування *Mycobacterium tuberculosis* (залежно від природи замісників) [93, 94].

Інтерес викликають роботи з одержання речовин з кардіотонічною активністю серед 4-незаміщених піридинхалькогенонів, що мають у 3-му положенні естерну групу (рис. 1.14), тобто серед похідних нікотинової кислоти [95-97].

R = (*б*-нафтіл)NНСО, *о*-МеС6Н4NНСО, *о*-МеОС6Н4NНСО, *м*-МеОС6Н4NНСО

Рис. 1.14. Похідні нікотинової кислоти

Відомі методи синтезу раніше невідомих похідних  
2-сульфанілпіридинів, незаміщених у 4-му положенні, що містять у 3-му положенні етоксикарбонільну, карбамоїльну, арилкарбамоїльну, тіазолільну або нітрильну групи (рис. 1.15) [95, 98, 99].

 **1**  **2** **3**  **4**  **5**

**1**: Х = (*б*-нафтіл)NНСО, *о*-МеС6Н4NНСО, *м*-МеС6Н4NНСО, *о*-МеОС6Н4NНСО,   
*м*-МеОС6Н4NНСО, 4-фенілтіазол-2-іл; R = NН2, РhNН, *о*-МеС6Н4NН; **2**: Х = ЕtООС, АrNНСО; R = СN, С(О)NН2, С(О)NНАr; Z = Н, Аlk, С(О)NН, С(О)Аr; **4**: R = РhNН,   
*о*-МеОС6Н4NН; **5**: R = NН2, 4-ВrС6Н4NН; R1 = 4-ВrС6Н4, 2,4-Вr2МеОС6Н4NН

Рис. 1.15. Похідні 4-незаміщених 2-сульфанілпіридинів

Як потенційні кардіотонічні засоби синтезовані похідні 4-(пірид-3´-іл)заміщеного 2-карбамоїл-метилтіо-6-феніл-5-етоксикарбоніл-3-ціанопіри-дину (4,3´-біпіридину) (рис. 1.16) та його гідровані аналоги. Похідні 4,3´-біпіридинів проявляють двояку дію на силу скорочення папілярних м'язів і передсердь морських свинок залежно від концентрації [100].



Рис. 1.16. Похідні 4-(пірид-3´-іл)заміщеного 2-карбамоїл-метилтіо-6-феніл-5-етоксикарбоніл-3-ціанопіридину (4,3´-біпіридину)

Розроблені способи синтезу 3-ціанопіридил-2-сульфонілхлоридів окисним хлоруванням відповідних 2(1Н)-піридинтіонів і N-заміщених сульфоніламідів на основі нестійкого 4,6-диметил-3-ціанопіридил-2-сульфонілхлориду. У ряді 3-ціанопіридил-2-сульфоніламідів виявлена протимікробна активність [101-103].

Більш широко хімія 3-ціанопіридин-2(1Н)-халькогенонів висвітлена в роботах Литвинова В.П. [104, 105] синтезовані в одному з його досліджень сульфонілхлориди (рис.1.17, сполуки 1-3) використовуються в органічному синтезі як реагенти.

 1  2 3 4

Рис. 1.17. Похідні піридил-2-сульфенілхлоридів

На їх основі отримано ряд нових похідних, у тому числі й ненасичені сульфіди (рис.1.18) [106].



Рис. 1.18. Схема синтезу ненасичених сульфідів

Відомо, що конденсовані сірковмісні піридини проявляють досить широкий спектр корисної біологічної активності, що стимулює проведення досліджень, присвячених синтезу й перетворенням таких сполук. Як вихідні реагенти авторами були обрані синтезовані ними раніше ді- і тетрагідропіридинтіолати. На їхній основі отримані гексагідротіазоло[3,2-а]піридини (рис. 1.19) і рівноважна суміш таких речовин (рис. 1.20):



6-гідроксипіридин-2-тіолати гексагідротіазоло[3,2-а]піридини

R = 2-ClC6H4; R1 = Ph, 2-Me C6H4NH

Рис. 1.19. Схема синтезу гексагідротіазоло[3,2-а]піридинів



2-оксопіридин-6-тіолати рівноважна суміш

R = H, CO2Et, CO2Me, CN; R1 = H; R2 = Ar; R1+R2 = (CH2)n, n = 5, 6

Рис. 1.20. Схема синтезу тіазоло-7-піридонів

Як побічний продукт отримані піридин-2-тіони (рис. 1.21), утворення яких є наслідком дегідрування вихідних реагентів [107].



R = Me, NH2NHAr, NHAlk

Рис. 1.21. Похідні піридин-2-тіонів

Є дослідження, присвячені вивченню спрямованого синтезу конденсованих сірковмісних піридинів, у ході яких були отримані такі меркаптопохідні (рис. 1.22) [108]:

Рис. 1.22. 6-тіо-3-ціанопіридин-2(1Н)-он-3-карбонова кислота та похідні піридин-2(1Н)-тіонів

Заслуговують на увагу й деякі роботи з синтезу, перетворення й біологічної активності 2-фурилзаміщених конденсованих тієно[2,3-b]піридинів (рис. 1.23). Проміжні стійкі тіоалкільні похідні й тієно[2,3-b]піридини дещо пригнічують спонтанну рухову активність і не впливають на тактильну чутливість щурів. Деякі похідні мають збуджувальну дією на поводження тварин [109].



X = О, СН2; R = Me, Н; R1 = ОMe; ОEt; MeNН; PhNН

Рис. 1.23. Схема синтезу 2-фурилзаміщених конденсованих тієно[2,3b]піридинів

Вивченню похідних піридин-2(4)-іл-тіолів присвячені й деякі наукові публікації зарубіжних авторів [110]. Так, розглянуто 2 шляхи синтезу   
4-піридилтіооцтової кислоти (рис. 1.24) [111, 112]:





Рис. 1.24. Шляхи синтезу 4-піридилтіооцтової кислоти

На основі 4-піридилтіооцтової кислоти одержано низку складних похідних (рис. 1.25-1.29) [113-117], а також [1-гідрокси-1-фосфано-2-(піридин-4-ілсульфаніл)-етил]-фосфорна кислота [118], метиловий ефір 3-{4-[(3,5-діхлоропіридин-4-карбоніл)-аміно]-феніл}-2-({2-[(піридин-4-ілсульфа-ніл)-ацетил]-2-аза-біцикло[2.2.2]октан-3-карбоніл}-аміно)-пропіонової кисло-ти [119], 4-о-толіл-піридин [120].



R = H, N

Рис. 1.25. Схема синтезу *трет-*бутилового ефіру (6R)-3-бензил-8-оксо-7t-(2-піридин-4-ілсульфаніл-ацетиламіно)-(6RH)-5-тіо-1-азо-біцикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбонової кислоти або (6R)-8-оксо-3-піридин-3ілметил-7t-(2-піридин-4-ілсульфаніл-ацетиламіно)-(6RH)-5-тіо-1-азо-біцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонової кислоти



Рис. 1.26. Схема синтезу 2,3,4,6-тетра-O-ацетил-N-(4-піридилтіо)ацетил-β-D-манопіранозіламіну

Рис. 1.27. Схема синтезу 1-[3-(8-хлоро-5,6-дігідробензо[5,6] циклогепта[1,2-b]піридин-11-іліден)-піролідин-1-іл]-2-(піридин-4-ілсульфаніл)-етанону



Рис. 1.28. Схема синтезу ефіру 6-(3-ацетокси-4-диметиламіно-6-метил-тетрагідропіран-2-ілокси)-12-етил-5,13-дигідрокси-3,5,7,9,13,17-гексаметил-10,16-діоксо-11,15-діокса-1-аза-біцикло[12.2.1]гептадек-8-іл-піридин-4-сульфанілоцтової кислоти



Рис. 1.29. Схема синтезу метилового ефіру 2-[2-({3-метил-2-[2-(піридин-4-ілсульфаніл)-ацетиламіно]-пентил}-нафтален-1-ілметил-аміно)-ацетиламіно]-4-метилсульфаніл-бутанової кислоти

У літературі є відомості, що деякі похідні піридину є антагоністами іонів кальцію і мають радіозахисну, кардіоваскулярну, гепатопротекторну, протипухлинну, антимутагенну, гіпотензивну та еритроцитстабілізувальну дію [121-126]. Похідні піридину застосовуються в сільському господарстві (тордон, піклорам, дипіридилфосфат) як гербіциди, фунгіциди [70, 127] та широко використовуються в клініці (пармідин, ніфедипін, ріодипін) [4].

Широкого застосування в медичній практиці набув препарат «Піритинол» («Піридитол», «Енцефабол»), який є біс-(2-метил-3-окси-4-оксиметилпіридил-5-метил)-дисульфіду дигідрохлоридом (рис. 1.30).



**. 2НСl . H2O**

Рис. 1.30. Хімічна структура препарату «Піритинол»

Препарат проявляє ноотропну активність зі складним спектром психотропної дії [4].

Є дані про синтез і біологічну активність заміщених естерів піридин-2-тіооцтової кислоти, зокрема про фурилметиловий естер (умовна назва «Пітіофурил»), який має виражену натрійуретичну та діуретичну дію, поліпшує фільтраційну функцію нирок і зменшує об’єм внутрішньосудинної рідини. Також заміщені естери піридин-2-тіооцтової кислоти мають значну анальгетичну та протизапальну дію, зокрема хлорфеніловий естер, і гіпоглікемічну активність – бутиловий естер. При дослідженні взаємодії заміщених естерів піридин-2-тіооцтової кислоти з барбітуратами більшість сполук збільшували тривалість наркотичного сну на 22,4-126,4 %. Результати вивчення протисудомної активності показали, що серед них є сполуки, які мають виражену протисудомну дію [128-131].

Завдяки широкому спектру біологічної дії похідні хіноліну запропоновані як антималярійні, антитрихомонадні, амебоцидні, протитуберкульозні, анастатичні, сульфаніламідні лікарські препарати, а також як пестициди для сільського господарства і біоциди для захисту матеріалів від біопошкоджень. Серед них відомі антимікробні засоби – хінозол, ентеросептол, інтестопан, амінохінол, ятрен, 5-НОК, грамурін; фторхінолони (норфлоксацин, перлоксацин, ламефлоксацин), нітроксолін, анальгетик – глафелін, бронхолітик – фтоламахін, протималярійні препарати – хіноцид і плаквеніл тощо.

Похідні хіноліну проявляють інгібуючий вплив на ріст мікробів, порушують бар'єр проникливості їх мембран і пригнічують енергетичні процеси. Існує думка про вплив похідних хіноліну, що мають у складі різні функціональні групи та реакційні центри, на мікроорганізми за допомогою пригнічення синтезу білків, муреїна клітинної стінки, порушення проникливості цитоплазматичної мембрани, гальмування транспорту електролітів або окислювання фосфорилювання. Усі ці шляхи, а також ефекти змінюють проникливість мембран для іоноферів і дезорганізовують осмотичний бар’єр ліпополісахаридної кулі клітинної стінки (у грамнегативних бактерій) і можуть бути наявні в механізмі протимікробної дії похідних хіноліну. Доведено, що хіноліни не тільки блокують нуклеїновий синтез, а також дуже швидко призводять до лізису частин рибосом і сприяють інтенсивній елімінації з клітин РНК. Це дозволяє вважати, що блок синтезу нуклеїнових кислот із подальшим інгібіюванням процесу реплікації ДНК та порушенням структури й функції рибосом частково пояснює механізм впливу похідних хіноліну та проліферацію клітин. Похідні хіноліну мають виражені протимікробні та антисептичні властивості в біс-положенні солей, у яких замісники гетероатома азоту з’єднані поліметиленовим ланцюгом, при цьому зі збільшенням кількості груп СН2 від 10 до 20 активність зростає. Ці препарати мають високу ефективність при важких формах бактеріальних інфекцій, викликаних полірезистентними штамами бактерій.

Хіноліни мають високу ефективність у монотерапії при інфекціях, викликаних анаеробними грамнегативними бактеріями, незалежно від локалізації інфекції, препарати, легко проникають через гематоенцефалітичний бар'єр та мають розчинні форми, терапевтичний ефект досягається і при гнійних менінгітах [53].

Препарати хінолінового ряду також ефективні при інфекціях, спричинених стафілококами. У терапії мікобактеріозів застосування хінолінів виправдане в комбінованому лікуванні, головним чином, при стійких формах процесу.

Багаторічне застосування хінолінів при лікуванні ревматизму інфекційного поліартриту, нефритів, амілоїдозу було успішним.

Використання препаратів хінолінів у дерматологічній практиці під час лікування еритематозу та інших захворювань, також було ефективним. Хіноліни використовують у комплексному лікуванні дизентерії. Ці сполуки мають досить високу антигельмітну дію. Перевірено протималярійну активність четвертинних солей порівняно з хініном, показники хінолінових похідних виявилися значно вищими.

В останні роки епідситуація в Україні з дифтерії та менінгококової інфекції залишається напруженою. Порівняно чисельна летальність при дифтерії та маніфестно-менінгококовій інфекції, особливо в дітей молодшого віку, відсутність ефективних засобів профілактики та лікування, диктують потребу створення препаратів спрямованої дії. Вивчення гетероциклічних похідних хіноліну виявило, що їх бактеріальна активність на нейсерії та коринебактерії знаходиться на високому рівні. Це дозволяє розробити на базі похідних хіноліну препарати для профілактики й лікування дифтерії та інших патологічних процесів.

Дослідження показали, що галоїдалкіли діалкіл аміноалкіламідів   
1-октил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти вибірково активні щодо *В. subtilis* та *Stafilococus aureus*. 2-Тіазоліл- та піридиламіди 1-алкіл-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот проявили високу протизапальну дію, яка перевищує активність препаратів порівняння «Судоксикалу» та «Піроксикалу» відповідно. 3-Ацетилпохідні 1-алкіл-4-гідрокси   
2-оксохіноліну загальної формули виявили антибактеріальну та фунгіцидну активність, на їх основі синтезовано ряд похідних з гетероциклічними замісниками у 3-положенні, які теж знищували стафіло- та диплококи й інгібували ріст сахароміцетів (рис. 1.31).



R=H, Br, SCN.

Рис. 1.31. 3-Ацетилпохідні 1-алкіл-4-гідрокси 2-оксохіноліну

При лікуванні експериментального трипаносомозу здавна використовували 1-метіл-2-(п-ацетіламіностірил-6-)п-амінобензо-іламіно-хінолін ацетат, який має антибактеріальну й протимікробну дію.

Слід відмітити протимікробну активність S-алкіл-(8-хінолін)тіосульфонатів (рис. 1.32).



R=CH3,C2H5,C3H5.

Рис. 1.32. Структура S-алкіл-(8-хінолін)тіосульфонатів

Синтезовані сполуки показали достатньо високий рівень антимікробної активності, що перевищує активність відомого антимікробного засобу-хінозолу.

В останні роки увагу привертають конденсовані фторхінолони, найбільш відомими представниками яких є офлоксацин та марбофлоксацин (рис. 1.33).



X=CH-CH3, -N-CH3.

Рис. 1.33. Структура фторхінолонів

Похідні 1,3,4-тиадиазино[6,5,4-s,j]хінолін-6-карбонових кислот є активними щодо до грампозитивних бактерій (рис. 1.34).



R=Піролідин-1-іл, R1=F, Y=H,F.

Рис. 1.34. Похідні 1,3,4-тиадиазино[6,5,4-s,j]хінолін-6-карбонових кислот

Синтетичні препарати фторхінолонового ряду – похідні 4-оксо-1,4-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти знайшли широке використання в медицині як антибактеріальні засоби (перфлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин та інші).

Серед четвертинних солей хіноліну відомі сполуки, що мають противопухлинну дію (рис. 1.35).



Х+ – кислотний залишок, R – аріл, а в положенні 1-8 можуть знаходитися різні замісники.

Рис. 1.35. Четвертинні солі хіноліну

Відомо, що деякі 2- та 4-алкілхінолінієві похідні спочатку уповільнювали ріст, а потім руйнували клітини саркоми. Препарати, які були активними стосовно саркоми й карциноми, було виявлено і серед хінолінових солей, що містять у положенні 2 ядра хіноліну метильну групу. Протипухлинна активність при гідролітичному розщепленні або відновленні зв'язку в клітинах пухлин значно активізувалася і в порівнянні з іншими алкіруючими препаратами виявила більш виражену тропність дії.

В останні роки виявлена протипухлинна активність у три- та тетрациклічних похідних фторхінолонового ряду, що пов’язано з їх властивостями інгібіювати топоізомеразу II ссавців. Значну протипухлинну активність мають фторировані похідні конденсованих хінолінів (рис. 1.36).



X=H, R=Et

Рис. 1.36. Фторировані похідні конденсованих хінолінів

Привертають увагу 1-алкілпохідні фторхінолонів, що можуть бути застосовані як лікарські засоби для боротьби з ВІЧ-інфекцією і як консерванти різних органічних і неорганічних матеріалів.

Відома фармакологічна дія тих похідних хіноліну, що використовуються в лікуванні терапевтичних захворювань. Значна гіпотензивна активність цих сполук, яка залежить від стереохімічної структури молекул, а також регулююча дія на серцево-судинну та кровотворну системи.

Наведені дані про наявність протиаритмічної, антигіпоксичної дії сполук хінолінів дозволяють застосувати їх у кардіології при тяжких порушеннях метаболічних процесів у міокарді. Антихолінестеразна, фізіостигміноподібна та анестезійна дія хінолінів дозволяє їх використання в неврології.

Різноманітні види біологічної активності мають 1-алкілзаміщені 4- гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот та їх похідних (ефірів, амідів).

Так, калійна сіль 1-гексил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти виявила високу антикоагулягтну активність (рис. 1.37).



Alk = Me, Bu, C5H4

Рис. 1.37. Структура калійної солі 1-гексил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти

В японському патенті описані заміщені аміди 1-алкіл-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти, які мають антиалергічну, антиастматичну та протизапальну дію. Відомо, що гідрохлорид діетиламіноетиламіду 1-етил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти за силою місцево-анестезуючого ефекту не поступається, а гідрохлорид аміду навіть дещо перевищує найбільш популярний на сьогодні місцевий анестетик – лідокаїн. Ця сполука має низьку токсичність. За антиаритмічною активністю аміди також не поступаються лідокаїну. Щодо подразної дії, то вищеназвані хіноліни виявляють її лише в концентраціях, які у 7-9 раз перевищують умовно терапевтичні дози, що є кращими ніж у препараті порівняння. Заміщені аміди, які містять у 1-му положенні гексильний або октильний радикали, виявляють високу антимікробну та фунгіцидну активність відповідно до *Stafilococus aureus*, *Bacillus subtilis, Bacillus cereus, Escherichia coli, Proteus vulgarus, Candida albicans* і *Sacharomices cerevisia*. Ці речовини в експерименті виявили також високий антиексудативний ефект [53].

Стрімке зростання антиоксидантної фармакопрофілактики та фармакотерапії робить пошук ефективних антиоксидантів серед похідних хіноліну важливим і актуальним. Перевищують антиоксидантну дію вітаміну Е і не поступаються іонолу (*in vitro*) 1-R-4-гідрокси-2-оксо-3-ациламінохіноліни (рис.1.38).



R= Bu, R1=Me, C5H4

Рис. 1.38. Структура 1-R-4-гідрокси-2-оксо-3-ациламінохінолінів

Запатентовано 4-о-алкілзаміщені хіноліни, які виявилися антагоністами ангіотензину II, придатним для лікування гіпертонії та конгестивної серцевої недостатності. Деякі з них у положеннях 2 та 3 містять також алкільні замісники (рис. 1.39):



Рис. 1.39. Структура 4-о-алкілзаміщени хінолінів

Відомі похідні хіноліну, що мають антивірусні та гіпотензивні властивості (рис. 1.40):

А Б

Рис. 1.40. Похідні хіноліну

Зауважимо, що 3-алкіл-3-гідрокси-2,4-діоксо -1,2,3,4-тетрагідрохіноліни проявляють антибактеріальну активність (рис. 1.40Б).

У сполуці, в якій два хінолінових кільця, поєднані у 3 положенні через заміщену метиленову групу, виявлена антикоагулянтна активність. Структура цієї сполуки схожа на структуру кумаринових антикоагулянтів (рис. 1.41):



Рис.1.41. Похідні хіноліну

Відомо, що S-карбоксиалкілтіопохідні азогетероциклів використовують для пошуку речовин з антиоксидантною, мембраностабілізуючою, протиішемічною, ранозагоючою, діуретичною та іншими видами біологічної активності. S-(2-метил-4-хінолін)-тіооцтова кислота та її похідні як потенційні речовини з антиоксидантною та проти ішемічною дією (рис. 1.42).



R=H; H .HCI; Na.

Рис. 1.42. Похідні S-(2-метил-4-хінолін)-тіооцтової кислоти

4-тіопохідні хіноліну нормалізують вуглеводно-енергетичний обмін і за деякими показниками є ідентичними або перевищують препарати базової терапії – пірацетам та дибунол.

Антиоксидантна дія 4-тіопохідних хінальдину обумовлює інгібіювання вільних форм кисню, так і гальмування шляхів їх утворення за рахунок нормалізації відповідних ланцюгів вуглеводно-енергетичного обміну. Захисна дія тіопохідних хіноліну реалізовується на ініціальних етапах розвитку вільно-радикального окислення за рахунок реактивації ферментів антиоксидантного комплексу.

Аналіз досліджень бензоілметилтіопохідних хіноліну свідчить, що ці сполуки проявляють протимікробну дію до золотавого стафілококу, спор антракоїда та грибків Кандіда (рис. 1.43).



R=H;6-OCH3, R1=H;4-NO2.

Рис. 1.43. Бензоілметилтіопохідні хіноліну

Гідроброміди бензоїлметилтіопохідних хіноліну мають діуретичну та нейротропну активність. Відома група тіопохідних хіноліну – це 2-гідразино-хіноліни та іліденгідразиди хінолін-2-тіокарбонових кислот (рис. 1.44).

Доведено, що дані сполуки мають нейротропну, діуретичну та протимікробну дії.

А Б

Рис. 1.44. 2-гідразинохіноліни (А) та іліденгідразиди хінолін-2-тіокарбонових кислот (Б)

Перспективними біологічно активними речовинами є похідні (6-метокси-2-метилхінолін – 4-ілтіо)-оцтової кислоти (рис. 1.45).



Рис. 1.45. Похідні (6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-оцтової кислоти

Для цих сполук характерно виражена протимікробна та протигрибкова дія. Деякі сполуки мають виражену діуретичну активність, а інші антидіуретичну активність.

Проведений аналіз антиоксидантної дії (хінолін-4)-тіо-α(β)-карбонових кислот і їх похідних засвідчив, що вони активні на моделях ферментативного та неферментативного ініціювання перекісного окислення ліпідів, а також можуть інгібіювати активні форми кисню (рис. 1.46).



R=OH, OC2H5; R1=H, NH2; R2=H,OCH3,OC2H5.

Рис. 1.46. Похідні (хінолін-4)-тіо-α(β)-карбонових кислот

Висока антиоксидантна активність (хінолін-4)-тіо-α(β)-карбонових кислот та їх похідних пов’язана з відновлювальними властивостями тіольної групи та комплексоутворюючими властивостями карбоксильної групи.

У літературі наведені дані про вплив похідних хіноліну на імунну систему. Механізм цього впливу виявлено частково. Деякі дослідники вказують на імунодепресивну дію препаратів хінолінового ряду внаслідок пригнічення проліферації лімфоїдних клітин та зниження рівню імуноглобулінів класів М, G, А і протистрептококових антитіл [53].

Похідні акридину широко застосовуються як джерела потенційних лікарських препаратів синтетичного походження. Їм присвячено велику кількість робіт вітчизняних учених і за рубежем [132-138].

Спочатку похідні акридину вивчались у зв'язку з пошуком барвників. Згодом, у результаті систематичного дослідження, серед похідних акридину було виявлено бактерицидні сполуки [133]. Зокрема, синтезований у 1912 році акрифлавін було використано для лікування зараження *Trypanosoma brucei* [139]. Відомо, що заміщені акридини проявляють виражені фармакологічні ефекти – антиоксидантні, антидепресивні, антигіпоксичні, антиастматичні, протизапальні, седативні, антихолінестеразні, протипухлинні, антибактеріальні, гепатозахисні та інші [140]. Також деякі похідні здатні інгібувати агрегацію тромбоцитів. Достатньо вивчені різноманітні похідні 9-аміноакридину [133, 141].

Окреме місце займають 9-меркаптозаміщені акридину, які досліджені значно менше. Вперше акридинтіон-9 був отриманий А. Едінгером у 1900 р. нагріванням 9-акридону з пентасульфідом фосфору при температурі 250 0С. Пізніше для отримання акридинтіону-9 використовували нагрівання акридону з сіркою та червоним фосфором при температурі 220 0С (рис. 1.47).



Рис. 1.47. Схема синтезу акридинтіону-9

Цю ж сполуку німецькі хіміки А. Едінгер та А. Арнольд синтезували нагріванням акридину з сіркою при температурі 190-200 0С протягом 4 год. Як вихідна речовина був використаний 3,6-біс-(диметиламіно)акридин (акридиновий помаранчевий) (рис. 1.48).



R = N(СН3)2

Рис. 1.48. Схема синтезу акридинтіону-9 з 3,6-біс (диметиламіно) акридину

Відоме також отримання акридинтіону-9 та його похідних взаємодією відповідних 9-хлоракридинів з гідросульфідом натрію у розведеному етанолі (рис. 1.49).



Рис. 1.49. Схема синтезу акридинтіону-9 з 9-хлоракридину

Цим способом отримані 2-метокси-, 2-йодо-, 3-хлор-7-метокси-, 2,7-дихлоро-9-акридинтіони. Випробувані й інші способи синтезу (обробка   
9-хлоракридинів ксантогенатом калію, тіосечовиною у середовищі фенолу) (рис. 1.50), але більшість із цих методів мають низку суттєвих недоліків.



Рис.1.50. Схема синтезу акридинтіону-9

Кращі результати дає обробка 9-хлоракридинів тіосечовиною у середовищі діоксану або хлороформу [77].

Акридинтіони-9 мають амфотерну природу та подібно до тіофенолів проявляють слабкі кислотні властивості. Вперше про наявність тіон-тіольної таутомерії акридинтіону-9 було висловлено припущення у 1944 р. радянським дослідником О.М. Чернцовим [77, 142, 143].

Є роботи з вивчення таутомерії 9-меркаптоакридину-10-оксиду. Вказано, що у водних розчинах 9-меркаптоакридин-10-оксид існує у рівновазі з 10-гідрокситіоакридоном [144].

Інтерес викликають дослідження з вивчення донорно-акцепторних, агрегаційних властивостей та констант асоціації, а також взаємодії з циклодекстринами деяких 9-алкілтіопохідних акридину (рис. 1.51). Вони є цінними агентами комплексоутворення [145-149].



R1 = CH3, C2H5, C3H7, C4H9, C5H11, C6H13, C10H21, C6H5, C6H4-NO2, C2H4N(CH3)2, C2H4N(C2H5)2; R2 = H, OCH3, NH2; R3 = H, NH2, Cl

Рис. 1.51. Хімічна структура 9-алкілтіопохідних акридину

У результаті нуклеофільної атаки солей 2,1-бензізотіазолу отримано 9-метилтіоакридин [150].

Є роботи щодо синтезу на основі 4-гідроксиакридин-9(10Н)-тіону серії *bis*-меркапто-(9Н)-акридинів, які є потенційними інтеркалярними агентами [151, 152]. Також сильними інтеркаляторами є акридин-9-іл-тіоли наступної структури (рис. 1.52) [153]:



R1 = Р(N(іРr)2)ОСН2СН2СN; R2 = Рht

Рис. 1.52. Хімічна структура акридин-9-іл-тіолів

Нечисленні дані про акридин-9-іл-тіоли свідчать також про їх достатньо високу біологічну активність. Так, тіопохідні 1-нітроакридинів проявляють протипухлинну активність [77]. 9-((Діалкіламіно)-алкіл)-тіо-3-(диметил-аміно)-акридини та їх похідні є інгібіторами агрегації тромбоцитів (рис. 1.53) [154].



R = СН2-α-піриділ, СН2-β-піриділ, (СН2)2-N-морфолініл, (СН2)3N(С2Н5)2, СН2С(СН3)2СН2N(С2Н6)2

Рис. 1.53. Похідні 9-((діалкіламіно)-алкіл)-тіо-3-(диметиламіно)-акридинів

На основі гідрованого акридинтіону-9 створено препарат, що знайшов використання як трипаноцидний та амебоцидний засіб у ветеринарії – 1,2,3,4-тетрагідроакридинтіон-9. Серед 10-алкілакридинтіонів-9 знайдено сполуки, які мають радіопротекторну активність [77]. Серед 9-тіоакридинів багато потенційних цитостатиків [155], зокрема сполуки такої структури (рис. 1.54) [156]:



R = 3-NH2, 4-OMe

Рис. 1.54. Похідні 9-тіоакридину

Також 2,7-диметокси-9-тіо-(2'диетиламіноетил)-акридинон є потенційним протираковим агентом [157].

У зв'язку з тим, що похідні акридину широковідомі як антибактеріальні, протималярійні та протигельмінтні препарати, цикл робіт, присвячений дослідженню цих типів активності в акридин-9-іл-тіолів. Вивчалась антибактеріальна та фунгіцидна дія 9-(етилтіо)акридинів  
(рис. 1.55):



R = 2-NH2, 2-OMe, 3-NH2, 3-Cl, 4-OMe

Рис. 1.55. Похідні 9-(етилтіо)акридину

Було показано, що активність проявляють тільки 2- та 3-амінопохідні. Найвищу активність проти *P.mirabilis*, *B.subtillis*, *C. freundii*, *E.coli*,   
*E. vulneris*, *S marcescens* та *S. aureus* показав 2-аміно-9-(етилтіо)акридин [139].

Протестовано серію 9-тіоарілакридинів проти *Trypanosoma cruzi* та *Leishmania donovani* (рис. 1.56).



R1 = H, CH3; R2 = NO2, NH2, NHSO2CH3; R3 = H, OCH3; R4 = H, Cl

Рис. 1.56. Похідні 9-тіоарілакридину

Установлено, що активність (% інгібування росту) для всіх сполук становить від 30 до 100 % [158-161].

Крім того, є дані, що похідні 9-(алкілтіо)акридинів є потенційними препаратами проти інфекції, відомої як криптоспоридіоз [162].

Заслуговує на увагу цикл наукових робіт, присвячений дослідженню похідних акридиніл-9-тіокарбонових кислот, зокрема, акридиніл-9-тіооцтової кислоти (рис. 1.57). Синтезовано солі, ефіри та гідразиди хлор-, метокси-, етокси- та нітрозаміщених акридиніл-9-тіокарбонових кислот, а також відповідні іліденгідразиди, які проявляють нейролептичну, протигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, гепатопротекторну, антидіуретичну, діуретичну та протимікробну активність. Антиоксидантна дія деяких сполук цього ряду перевищує активність токоферолу. Слід виділити морфолінієву сіль (2-етокси-6-нітроакридин-9-ілтіо)оцтової кислоти, що виявляє також виражену ранозагоюючу дію [163-170].



Рис. 1.57. Похідні акридиніл-9-тіокарбонових кислот

Відомі роботи з вивчення гострої токсичності [171], антибактеріальної, фунгістатичної та діуретичної активності калієвих, морфолінових, піперидинових, діетиламінових та діетиламіноетанольних солей акридиніл-9-тіооцтової кислоти. Показано, що ці речовини є активними відносно широкого спектру мікроорганізмів [172]. Серед вивчених сполук найбільший діуретичний ефект має калієва сіль 2-хлоракридиніл-9-тіооцтової кислоти [173].

Окремо слід виділити дослідження з анальгетичної та жарознижувальної активності піперидинової солі 4-метокси-6-метилакридиніл-9-тіооцтової кислоти (умовна назва «Метакрукс»). Установлено, що її анальгетична дія порівнянна з дією диклофенаку та анальгіну, а жарознижувальна – не поступається диклофенаку [174, 175].

Різноманітні похідні акридину, які містять індоліловий та індольний фрагменти, показали в ряді випадків достатньо високу протипухлинну активність [176].

Також є дані про похідні тетрагідроакридину. На його основі було створено препарати «Такрин» та «Велнакрин», які є засобами, що впливають на периферичні медіаторні процеси, мають структури гідрохлорид   
9-аміно-1,2,3,4-тетрагідроакридину (рис. 1.58) та 9-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-1,1-акридинол, відповідно [4].



HCI

Рис. 1.58. Хімічна структура препарату «Такрин»

Крім того, є відомості про протитуберкульозний профіль амінопохідних 1,2,3,4-тетрагідроакридину, зокрема сполук такої структури (рис. 1.59) [177].



R1R2NН- = н-гексил-NН-, н-октил-NН-, н-додецил-NН-

Рис. 1.59. Похідні 9-аміноалкілтетрагідроакридину

Інтерес представляють синтез і дослідження біологічної активності мономерів і димерів 9-алкілтіо-1,2,3,4-тетрагідроакридину (рис. 1.60). Установлено, що мономерні та димерні похідні мають протипаразитарну активність [178].



Рис. 1.60. Похідні 9-алкілтіо-1,2,3,4-тетрагідроакридину

Враховуючи викладений матеріал, можна прогнозувати що цілеспрямований пошук у рядах тіопохідних піридину, акридину та тетрагідроакридину дозволить синтезувати нові сполуки з різноманітними видами біологічної активності [179-185] .

Отже, усе вищезазначене свідчить про актуальність і перспективність поєднання L-цистеїну та інших тіокислот з піридином, хіноліном, акридином, або 1,2,3,4-тетрагідроакридином для синтезу нових ефективних малотоксичних біологічно активних сполук серед N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів і встановлення взаємозв’язку «структура – дія».

**Розділ 2**

**МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В РЯДАХ N- ТА S-ЗАМІЩЕНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

**2.1 Матеріали, що використовувалися в роботі**

*Сполуки, що вивчалися.* Вивчали фізико-хімічні та біологічні властивості N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних, синтез яких наведено в розділі 4, структура та фізико-хімічні властивості досліджуваних речовин – у таблицях 4.1-4.4.

*Мікроорганізми*. Були використані штами культур з колекції лабораторії мікробіології та вірусології Запорізького національного університету.

*Насіння рослин*. Використано насіння огірків сорту «Конкурент».

*Тварини*. Дослідження проведено на білих безпородних мишах вагою   
16-22 г та білих щурах лінії Вістар вагою 220-260 г, яких було отримано з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ). Усі тварини обох статей утримувалися на стандартному раціоні харчування, при природній зміні дня і ночі.

Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, Франція, 1985) [186].

**2.2 Фізико-хімічні методи дослідження**

Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів (ІЧ-, ПМР-спектроскопією, масспектрометрією, елементним аналізом, методом тонкошарової хроматографії, визначенням температури плавлення).

ІЧ спектри записано на спектрометрі Bruker ALPHA FT-ІR на приставці ATR. Хромато-мас-спектри знято на приладі «AGILENT 1100». Елементний аналіз сполук проведено за допомогою елементного аналізатору ELEMENTAR vario EL cube. Спектри ПМР знято на приладі «Bruker AC-300» (300 МГц) у ДМСО-d6+CCl4 (1:1), внутрішній стандарт – ТМС.

Тонкошарову хроматографію проводили на пластинах «Silufol UV-254» словацького виробництва у різних системах розчинників. Проявлення хроматограм здійснювали за допомогою УФ-променів.

Визначення температури плавлення було проведено відповідно до вимог ДФУ [187].

**2.3** **Метод визначення коефіцієнту розподілу малорозчинних у воді сполук у системі бутанол – вода (ліпофільність)**

Ліпофільність сполук визначали за допомогою комп’ютерних програм Chem. Draw Ultra 8,0 та ACD-I- Labs, експериментальні – у системі н-октанол – вода. Ліпофільність виражали в log Р, де Р – коефіцієнт розподілу сполуки між н-октанолом та водою.

Експериментальне визначення коефіцієнту розподілу проводили методом «струшування» екстракцією речовини з бутанолу (концентрація   
10-4 моль/л) водною фазою (співвідношення об'ємів водної фази і бутанолу Vw:Vbut = 5:1). Як водну фазу використовували фосфатний буфер з рН=7,4. Систему струшували протягом години і відстоювали протягом доби при температурі 25±1 0С. Після розшарування відбирали пробу водної фази, центрифугували (3000 об/хв) для відокремлення дрібних краплин бутанолу, відбирали 10 мл водної фази, запобігаючи потраплянню бутанолу та аналізували на спектрофотометрі в ультрафіолетовому діапазоні. Коефіцієнт розподілу розраховували як тангенс кута нахилу ізотерми Сbut = f(Сw) [188].

* 1. **Метод визначення константи іонізації**

Визначення константи іонізації (рКа) проводили рН-метричним методом [189] на рН-метрі-150МА, використовуючи скляний комбінований електрод ЕСК-10301. Визначали рН робочого розчину (при температурі 25 0С) через кожні 0,1 мл титранту 0,1 н NаОН. Титрант готували з фіксанальних розчинів. рКа визначали виходячи з 10 значень рН з дисперсією 4,09•10-4 та точністю прямого виміру εαν = 2,88•10-4. Теоретичні значення константи іонізації були розраховані за допомогою комп’ютерної програми ACD-I- Labs.

**2.5** **Метод комп’ютерного прогнозування біологічної активності**

З метою створення комбінаторної бібліотеки та проведення цілеспрямованого синтезу здійснено віртуальний скринінг ряду   
S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних з використанням комп’ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [190-192].

Комп’ютерна система PASS дозволяє здійснити прогноз спектру біологічної активності речовин на базі їх структурної формули, включаючи фармакологічні ефекти й механізми дії.

Спектр біологічної активності містить у собі всю сукупність фармакологічних ефектів, біохімічних механізмів дії й видів специфічної токсичності, які речовина може виявити при взаємодії з біологічними об’єктами. У межах такого визначення не враховується багато факторів, які впливають на кількісні характеристики біологічної активності (об’єкт, доза, шлях введення тощо), і розглядається біологічна активність як “внутрішня” властивість речовини, що виявляється при відповідних умовах в експерименті чи клініці. При цьому біологічна активність визначається лише якісним чином (наявність/відсутність), що, звичайно, є досить грубим описом справжньої ситуації, але в рамках такого наближення в аналітичних і прогностичних цілях можна використовувати значний обсяг інформації про біологічно активні сполуки, накопичений раніше.

Сучасна інтернет-версія програми PASS прогнозує близько 4000 видів біологічної активності за структурною формулою хімічної речовини, включаючи основні й побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність й ембріотоксичність [193, 194].

Робота PASS основана на аналізі залежності «структура-активність» для речовин з навчальної вибірки, що містить більше 45000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки).

Опис структури хімічних сполук у системі PASS базується на двомірних структурних формулах речовин, введення яких до комп’ютера може бути реалізовано за допомогою редактора структурних формул ISIS/Draw. При цьому стандартним представленням інформації в комп’ютер для однієї молекули є «\*.mol» файли.

При подальшій комп’ютерній обробці структурні формули подаються у вигляді списку атомів, які утворюють молекулу, і списку зв’язків між ними. На цій основі для кожної хімічної сполуки генерується набір MNA дескрипторів (Multilevel Neighborhoods оf Atoms), які мають універсальний характер і з достатньою точністю описують різноманітну залежність «структура-властивість».

При виконанні прогнозу деякі дескриптори можуть виявитися новими у словнику, тобто відповідні фрагменти не зустрічалися в жодній молекулі початкової вибірки. Якщо всі дескриптори такі, то ця сполука не має спільних фрагментів із жодною сполукою навчальної вибірки і її спектр біологічної активності не може бути прогнозований системою PASS. Якщо нових дескрипторів порівняно багато (більше трьох), то результати прогнозу варто розглядати лише як приблизні.

Результати прогнозу видаються користувачеві у вигляді списку назв вірогідних видів з розрахунковими оцінками вірогідності наявності (Ра) і відсутності кожного виду активності (Рі), яка має значення від 0 до 1.

Точність прогнозу, в середньому за всіма сполуками навчальної вибірки і всіма прогнозованими активностями, становить близько 85 %. Для кожної активності при обраному порозі прийняття рішень підраховуються оцінки ймовірності помилок першого роду (коли прогнозовані сполуки активні в експерименті, а при виконанні прогнозу вони не мають цієї активності) і другого роду (прогнозовані сполуки виявляються неактивними, а при виконанні прогнозу вони були віднесені до активних). Далі вибирається граничне значення, при якому помилки першого й другого роду однакові. Значення цих помилок (за умови їхньої рівності) характеризують наведену вище точність прогнозу.

Якщо в прогнозі деякий вид біологічної активності був передбачений з імовірністю Ра>0,7, то, швидше за все, ця сполука виявить цей вид біологічної активності в експерименті, однак шанс на те, що ця речовина є аналогом відомого лікарського препарату також значний.

Якщо 0,5<Ра<0,7, то існує велика імовірність, що сполука виявить цей вид біологічної активності в експерименті, але речовина менш схожа з відомими лікарськими препаратами.

Якщо Ра<0,5, то імовірність, що ця речовина виявить цей вид біологічної активності в експерименті, менша, але якщо її наявність експериментально підтвердиться, то така речовина може виявитися принципово новою базовою структурою [192, 195-198].

**2.6 Метод дослідження гострої токсичності**

Відомо, що реакція організму на чужорідні речовини залежить від їх хімічної структури, отже гостра токсичність S-гетерилзаміщених тіокислот пов’язана з присутністю в їх молекулах тих чи інших функціональних груп.

Вивчення гострої токсичності проводили на білих інтактних дорослих двостатевих мишах вагою 20±3,0 г, отриманих з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ) [199, 200].

Для визначення середньої летальної дози LD50 використовували 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній. Кількість речовини, що водиться, розраховували за формулою 2.1:

, (2.1)

де М*mв* – вага дослідної тварини, г;

*Dх* –доза, яка вводиться тварині, мг/кг.

Речовини вводили тваринам внутрішньочеревно з дотриманням правил асептики та антисептики у вигляді водної суспензії (у випадку нерозчинних сполук стабілізованої твіном-80). Контрольній групі тварин уводили фізіологічний розчин у тому ж обсязі, що й основній групі. Спостереження за тваринами проводили протягом 2-х тижнів після одноразового введення сполук, що вивчаються. Протягом всього часу звертали увагу на поведінкові реакції, нервову та м’язову збудженість, стан шкіри і слизових оболонок. Також спостерігали за зміною маси тіла, характером виділення та продовження життя.

Гостру токсичність вивчали за допомогою табличного експрес-методу визначення середніх ефективних мір впливу на біологічні об’єкти за Прозоровським В.Б. [201].

**2.7 Методи вивчення антиоксидантної активності *іn vіtrо***

**2.7.1 Метод оцінювання за неферментативною реакцією** **аутоокиснення адреналіну**

Відомо, що неферментативна реакція аутоокиснення адреналіну супроводжується накопиченням вільного аніон-радикалу кисню О2- та утворенням продукту окиснення, який має поглинання в області 347 нм, що значно випереджує в часі утворення адренохрому (поглинання при 480 нм). Установлено, що поява цього продукту окиснення інгібується СОД та цистеїном.

Метод вивчення впливу БАР на швидкість реакції аутоокиснення адреналіну ґрунтується на інгібуванні біологічно активними речовинами активних форм кисню. Цей метод має високу специфічність та економічність, дозволяє вилучити з модельної системи сторонні фактори впливу, встановити кількісні показники протікання цього процесу.

У роботі використовували 0,1 % розчин адреналіну, 0,2 М бікарбонатний буфер (рН 10,65). Розчини готували на дистильованій воді. Величину оптичної щільності розчинів реєстрували на спектрофотометрі. Контрольні (бікарбонатний буфер + 0,1 % розчин адреналіну) та досліджувані проби (бікарбонатний буфер + 0,1 % розчин адреналіну + розчин речовини) ставили в один і той же день і в однакових умовах. До 2 мл бікарбонатного буфера додавали 100 мкл 0,1 % розчину адреналіну, швидко перемішували, поміщали в спектрофотометр і вимірювали величину оптичної щільності через 15 с. упродовж 5 хв при довжині хвилі 347 нм. За відсотком інгібування робили висновок про величину антиоксидантної активності [202, 203].

Процес інгібування обчислювали за формулою 2.2:

% інгібування (од. ак.) = 1−∆Dд / ∆Dк ∙100%, (2.2)

де ΔDд  і ΔDк – швидкості реакції аутоокислення адреналіну при наявності та за відсутності сполуки відповідно.

Як препарат порівняння використовували «L-цистеїн» та «N-ацетил-L-цистеїн».

**2.7.2 Метод оцінювання гальмування аутоокиснення адреналіну в адренохром**

За принципом дії цей метод ідентичний попередньому та ґрунтується на інгібуванні супероксидрадикалу. У кювету спектрофотометру (з довжиною ходу світового променя 10 мм) вносили 2 мл 0,15 М натрій-карбонатного буферу (рН 10,2) з додаванням 3∙10-4М розчину ЕДТА-Nа2, потім додавали розчини досліджуваних препаратів у концентраціях, кратних їх молекулярним масам. Реакцію запускали внесенням у систему 0,4 мл водного розчину адреналіну (2,25∙10-3 М), який доводили хлористоводневою кислотою до рН 2,25. Реакцію проводили при температурі 35-36 0С при тривалості експозиції 3 хв АОА визначали спектрофотометрично за ступенем гальмування аутоокиснення адреналіну в адренохром при довжині хвилі 480 нм і виражали у відсотках за формулою 2.3:

АОА = (Дх – До) / Дх \* 100 %, (2.3)

де Дх  і До – оптична густина, що відображає швидкість неінгібованого аутоокиснення адреналіну та аутоокиснення адреналіну за наявності досліджуваних сполук, відповідно [204].

Препаратами порівняння слугували «Емоксипін» і «Тіотриазолін».

**2.7.3 Метод оцінювання АОА за інгібуванням NO•-радикалу**

NO•-радикал є одним з найстабільніших радикалів і необхідний для нормального функціонування багатьох органів. Однак при деяких патологічних станах відбувається активація індукованої форми NO-синтетази та утворюється значна кількість NO•. Його реакція з вільними перекисними радикалами супроводжується утворенням ОNOО•-, який є реакційноздатним і ушкоджує окремі біологічні структури за рахунок їх нітрозування або окиснення. Крім того, при розкладенні ОNOО•- утворюється не менш токсичний гідроксильний радикал. Враховуючи вищенаведене, методи, які ґрунтуються на реєстрації інгібування активних форм окису азоту, є перспективними у використанні для оцінювання АОА певних фізіологічно активних сполук.

Індукцію NO• здійснювали опроміненням водних розчинів нітропрусиду натрію (10 мМ) і аскорбінової кислоти (40 мМ) світлом від джерела потужністю 300 Вт з довжиною хвилі 425 нм. Опромінення проводили протягом 30 хв при температурі 20 0С у 10 мм кварцовій кюветі; досліджувані речовини додавали перед опроміненням. Вплив БАР на утворення NO•-радикалу тестували за ступенем гальмування окиснення аскорбінової кислоти, вимірюючи оптичну густину при 265 нм. АОА виражали у відсотках інгібування окиснення аскорбату і обчислювали за формулою 2.4:

АОА = (Дх – До) / Дх \* 100 %, (2.4)

де Dх  і Dо – оптична густина розчину без досліджуваних речовин і з ними, відповідно [205].

Препаратами порівняння слугували «N-ацетил-L-цистеїн» і «Тіотриазолін».

**2.8. Метод вивчення антимікробної активності нових сполук**

Спочатку проводили дослідження сполук при концентрації 500 мкг в 1 мл поживного середовища (бульйон Хоттингера). Далі, якщо сполуки проявляли антимікробну активність, виконувалися дослідження при двократних розведеннях речовини (250 мкг, 125 мкг і т.д.) [206].

Дослідження проводилися на 4-х штамах бактерій, з яких 2 культури були грампозитивними (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), а інші 2 – грамнегативними (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Усі варіанти досліду обов'язково робили в трьох повторюваннях.

Мікробне навантаження готувалося відповідно до оптичного стандарту мутності та складало 500 тис. мікробних тіл в 1 мл завісі добової культури бактерій. Щільність суспензії бактеріальної культури становила 106 кл/мл. Всі операції проводили в стерильних умовах, зі стерильним посудом, з дотриманням вимог проведення мікробіологічного досліду. Після засіву пробірки витримували в термостаті при температурі 37 0С на 18-24 год. Облік результатів проводили двічі (через 24 та 48 год).

Оцінку результатів здійснювали залежно від інтенсивності пригнічування росту тієї чи іншої культури бактерій речовиною з максимальною концентрацією 500 мкг/мл в поживному середовищі. Як еталон порівняння використовували етакридину лактат (2-етокси-6,9-диаміноакридину лактат, «Риванол»).

* 1. **Метод вивчення впливу нових сполук на поділ та ріст рослинних клітин (цитотоксичність сполук)**

Вивчення впливу синтезованих сполук на поділ та ріст клітин досліджували в кореневому тесті на паростках р. *Cucumis sp*. (під час досліду використовували огірки сорту «Конкурент»). Розчини сполук, що тестували, концентрацією 1, 5, 20, 100, 500 мкг/мл, додавали по 10 мл у чашки Петрі, в яких було по 20 насінин огірка. Для кожної концентрації та контрольного експерименту (тільки вода) використовували по три чашки. Чашки з насінням витримували при 30 0С у темряві протягом 72 год, після чого вимірювали довжину головного кореня, довжину гіпокотиля, зони росту бічних коренів та кількість бічних коренів. Під час досліду за можливістю враховувалися всі фактори для створення рівних умов для всіх досліджуваних елементів (досліди проводили на одній фазі місяця).

Цитотоксичність сполук оцінювали за зменшенням зазначених параметрів у експерименті порівняно з контролем. За ІС50 приймали концентрацію, що приводить до 50 % інгібування росту паростків *Cucumis sp*. За даними досліду будували графіки, які відображають залежність впливу речовин від концентрації на ріст паростків *Cucumis sp.* по відношенню до контролю [207].

* 1. **Методи вивчення ноотропної активності N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**
     1. **Стрес-модель «відкрите поле»**

Вивчення ноотропної дії S-гетерилзаміщених тіокислот проводилось на інтактних білих дорослих мишах вагою 16-20 г в умовах стрес-моделі «відкрите поле» за стандартною методикою [208-210].

Водні розчини досліджуваних сполук вводили тваринам внутрішньочеревно за 30 хв до початку тестування в дозі 1/10 LD50. Тварини контрольної групи отримували еквівалентні об'єми фізіологічного розчину. Еталоном порівняння слугував «Пірацетам» (400 мг/кг).

Поведінкові реакції тварин оцінювали протягом 5 хв у відкритому полі, розміром 60х60 см. Поле освітлювалося лампою 60 Вт на висоті 1,5 м. Тварин поміщали в центр поля та фіксували горизонтальну активність (кількість пересічених квадратів), вертикальну активність (кількість вставань на задні лапи), дослідну активність (кількість досліджених отворів), а також час і кількість аутогрумінгу та кількість дефекацій (емоційність).

**2.10.2 Тест водного лабіринту Морріса**

Для тесту водного лабіринту Морріса у спрощеному варіанті [211, 212] використовували невеликий квадратний басейн (37х37х15 см), що був заповнений водою (35-37 0С), забіленою молоком. В одному з кутів (5 см від борту) стаціонарно занурювали у воду платформу (7х9 см).

Дослідження проводили на інтактних білих дорослих мишах вагою 18-22 г. Водні розчини досліджуваних сполук вводили тваринам внутрішньочеревно за 30 хв до початку тестування в найбільш ефективній дозі. Тварини контрольної групи отримували еквівалентні об'єми фізіологічного розчину. Еталоном порівняння слугував «Пірацетам» (400 мг/кг).

Тварину випускали плавати (6 спроб) з протилежного кута басейну. Реєстрували час знайдення платформи та траєкторію руху тварин і робили висновок про вплив сполук на пам’ять і орієнтацію у просторі.

**2.11** **Методи вивчення антидепресивної активності сполук**

* + 1. **Тест Порсолта**

Вивчення антидепресивної дії S-гетерилзаміщених тіокислот проводили на інтактних білих дорослих мишах вагою 16-20 г, які знаходилися на стандартному раціоні харчування. Досліджувані речовини суспендували в дистильованій воді, використовуючи емульгатор твін-80, та вводили тваринам у дозі 1/10 LD50 за 30 хв до початку тестування.

Контрольною групою були тварини, яким вводили в такому ж об'ємі фізіологічний розчин і яких піддавали такому самому впливу, як і дослідних тварин. Депресивні зміни поведінки мишей оцінювали в тесті Порсолта («тест відчаю») [209, 213, 214], який відтворюється шляхом вимушеного плавання піддослідних тварин.

При тестуванні мишей опускали в прозорий циліндр висотою 25 см і діаметром 10 см, який на дві третини був заповнений водою (t = 25-27 0С). Тест тривав 6 хв, протягом яких реєстрували латентний період першого «зависання» (іммобільність понад 5 с) і загальний час іммобільності, що інтерпретується як прояв відчаю (депресивності). Під іммобільністю мається на увазі повна відсутність плавальних рухів при пасивному триманні тварини на воді. Еталоном порівняння слугував препарат «Велаксин» (венлафаксину гідрохлорид) (120 мг/кг).

**2.11.2** **Тест «підвішування мишей за хвіст»**

Дослідження антидепресивної дії синтезованих сполук проводили на інтактних білих дорослих мишах вагою 18-22 г з використанням тесту «підвішування мишей за хвіст» [215], який є аналогом тесту Порсолта, але нівелює можливий у ньому вплив на показники температурного фактору.

Водні розчини досліджуваних сполук вводили тваринам внутрішньочеревно за 30 хв до початку тестування в найбільш ефективній дозі. Тварини контрольної групи отримували еквівалентні об'єми фізіологічного розчину. Еталоном порівняння слугував «Велаксин» (120 мг/кг).

Мишей підвішували за хвіст на лейкопластирі на відстані 1,5 см від кінчика так, щоб відстань від підлоги до носа тварини становила 10 см. Протягом 3 хв спостерігали за поведінкою піддослідних тварин і реєстрували час іммобілізації (нерухоме зависання).

* 1. **Метод визначення антигіпоксичної дії на моделі гемічної гіпоксії**

Дослідження проводили на інтактних білих дорослих мишах. Водні розчини досліджуваних сполук вводили тваринам внутрішньочеревно в дозі 1/10 LD50. Тварини контрольної групи отримували еквівалентні об'єми фізіологічного розчину. Через 45 хв вводили внутрішньочеревно нітрит натрію в дозі 240 мг/кг. Еталоном порівняння слугував «Пірацетам» (400 мг/кг). У всіх випадках реєстрували час виживання (загибелі) тварин [208].

* 1. **Метод** **визначення нейропротективної дії на моделі неповної глобальної ішемії головного мозку**

Дослідження проводили на білих двостатевих щурах лінії Вістар вагою 220-260 г. Для оцінювання нейропротективної дії була використана модель неповної глобальної ішемії головного мозку, яка найбільш адекватна клінічним проявам ішемічного інсульту [216].

Цю модель відтворювали шляхом двобічної перев’язки загальних сонних артерій. Двобічну перев’язку загальних сонних артерій виконували під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) з використанням хірургічного доступу шляхом виділення сонних артерій та одномоментного накладання на них шовкової лігатури.

Досліджувану сполуку вводили 1 раз на добу протягом усього експерименту в дозі 100 мг/кг перорально. Як препарат порівняння використовували «Мексидол» за тією самою схемою в дозі 250 мг/кг внутрішньочеревно.

Інтактом слугували оперовані тварини, яким під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) з використанням хірургічного доступу виділяли сонні артерії, але не накладали лігатуру.

Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою stroke – index C.P. McGrow [217]. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів: до 3 балів – легкий ступінь, з 3 до 7 балів – середній ступінь і з 7 балів і вище – тяжкий ступінь. Відзначали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, апоптоз, положення на боці, рухливість як прояв неврологічного дефіциту. Проводили тест «стрижня, що обертається» (діаметр 15 см, швидкість 3 об/хв). Тварин тестували щоденно, виставляючи суму балів.

**2.13.1 Методи біохімічного аналізу ферментів**

Для оцінювання тяжкості ішемічного пошкодження тканин мозку та ефективності фармакокорекції проводили біохімічні дослідження артеріальної крові. З метою вивчення віддалених результатів фармакокорекції у експериментальних тварин на 4 добу після операції забирали головний мозок. Для біохімічних досліджень використовували лобні долі кори. Тканини мозку гомогенізували на холоді в сольовому ізотонічному середовищі (0,15 М КСl) при температурі +4 оС за допомогою скляного гомогенізатора у співвідношенні тканина – сольовий розчин 1:10. Після чого методом диференціального центрифугування виділяли цитозольну фракцію (15000 g). Безбілковий екстракт отримували додаванням точної наважки гомогенату тканини мозку у хлорну кислоту (0,6 М) з послідуючою нейтралізацією розчином калію карбонату (5,0 М) [218].

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю СОД, каталази, глутатіонпероксидази (ГПР), показниками окислювальної модифікації білків у тканинах головного мозку.

Визначення активності СОД проводили за методикою [219]. СОД конкурує з нітросинім тетрозолієм (НСТ) за супероксидрадикали, що утворюються в результаті аеробної взаємодії відновленого нікотинамідаденіндинуклеотиду НАДН і феназинметасульфату. В результаті цієї реакції НСТ відновлюється до гідразинтетразолію. У присутності СОД відсоток відновлення НСТ змінюється. Активність СОД виражали в у.о./мг білка/хв.

Активність каталази визначали спектрофотометрично [220]. Каталаза, що знаходиться у пробі, розкладає перекис водню. Залишок перекису визначали за реакцією з молібдатом амонію. Активність ферменту оцінювали за ступенем розкладання перекису водню та виражали у мкат/мг білка/хв.

Активність ГПР визначали за методикою [221]. ГПР відновлює за допомогою глутатіону відновленого (ГSH) гідроперекис *трет*-бутилу. Залишок відновленого *трет*-бутилу визначали за інтенсивністю забарвлення з нітропрусидом натрію, що має максимум поглинання при довжині хвилі 540 нм. Активність ГПР оцінювали за спадом ГSH і виражали у мкмоль ГSH/мг білка/хв.

Показники ОМБ у тканинах головного мозку визначали за методом B. Halliwell [222]. Стан енергетичного обміну визначали за рівнем найбільш важливих інтермедіатів – АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату та малату. Про ішемічне пошкодження тканин головного мозку робили висновок за гіперферментомією ізоферменту креатинфосфокінази (ВВ-КФК, К.Ф. 2.7.3.2).

Кількість малату визначали за методом Хохорста [218], який полягає в тому, що при наявності малатдегідрогенази малат перетворюється на щавлевооцтову кислоту. Зв’язування щавлевооцтової кислоти гідразин-гліцериновим буфером забезпечує повне окиснення малату (рис. 2.1).

малат + НАД+ + гідразин оксалоацетат-гідразин + НАДН + Н2О

Рис. 2.1. Схема повного окиснення малату

Утворення відновленої форми НАДН еквівалентне кількості окисненого малату, наростання якого реєструють при 340 нм. Аденілові нуклеотиди (АТФ, АДФ, АМФ) визначали методом тонкошарової хроматографії [218]..

Вміст пірувату визначали за методом Цоха-Ломпрехта [218]. Принцип методу полягає в тому, що при наявності лактатдегідрогенази (ЛДГ) піруват відновлюється до лактату (рис. 2.2).

піруват + НАДН+ Н+ лактат + НАД+

Рис. 2.2. Схема відновлення пірувату

Кількість використаного в реакції пірувату еквівалентна кількості НАДН, спад якого визначається при 340  нм.

Вміст лактату визначали за методом Хохорста [218]. Принцип методу полягає в тому, що при наявності лактатдегідрогенази лактат переходить у піруват, причому зв’язування пірувату, який утворюється у ході реакції, гідразин-гліциновим буфером сприяє повному окисненню лактату (рис. 2.3).

лактат + НАД+ + гідразин гідразин-піруват + НАДН + Н2О

ЛДГ

Рис. 2.3. Схема повного окиснення лактату

Утворення відновленої форми НАД еквівалентно кількості окисненого лактату, наростання якого реєструють при 340 нм.

Активність ВВ-КФК визначали після розділення на сефадексі   
ДЕАЕ-А-50 за оптичним тестом Варбурга та виражали у мкм/л/год [223].

* 1. **Статистична обробка даних**

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів варіаційного аналізу, що включали обчислення середнього арифметичного значення кожного з показників (М) та похибки середньоквадратичного відхилення досліджених речовин (s). Вірогідність відмінностей між середніми величинами оцінювали за t-критерієм Ст’юдента. Відмінності отриманих результатів оцінювали як статистично достовірні у випадках, коли ймовірність випадковості у відмінності між показниками не перевищувала 0,05 [224]. При дослідженні антиоксидантної активності використовували непараметричний критерій Манна-Уітні. Для статистичної обробки даних використовували стандартний пакет комп’ютерних програм МS Excell.

Отже, вищезазначені методи дозволяють підтвердити будову та чистоту синтезованих сполук, дослідити прогнозовану біологічну активність та провести статистичну обробку отриманих результатів.

**Розділ 3**

**КОМП’ЮТЕРНИЙ ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

Нині в розвинених країнах пошук нових ліків переважно базується на скринінгові *in vitro* великих масивів хімічних речовин стосовно порівняно невеликого числа необхідних видів біологічної активності. Властивості виявлених базових структур (Lead compounds) оптимізують методом синтезу і дослідження значної кількості їх аналогів.

Відомо, що пошук і створення нового лікарського препарату пов’язані як з великими матеріальними витратами, так і з ризиком одержання негативних результатів через можливе виявлення побічних ефектів і токсичності. Комп’ютерний прогноз основного й побічного ефектів фармакологічної речовини дозволяє оптимізувати вибір досліджуваних базових структур і знизити витрати на дослідження та розробки [190, 191].

З метою визначення напрямку вивчення фармакологічної активності на лабораторних тваринах нами проведено прогнозування видів біологічної активності вперше синтезованих N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів за допомогою інтернет-версії програми PASS.

Комп’ютерний прогноз біологічної активності серед   
N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів вказує на імовірність широкого спектру біологічної активності та підтверджує перспективність поєднання L-цистеїну та інших тіокислот із залишками піридину, хіноліну, акридину або тетрагідроакридину для посилення біологічної дії. Велике значення має відсутність терато- та канцерогенності, ембріотоксичності. Результати комп’ютерного прогнозу біологічної активності серед N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Біологічна активність серед N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №  з/п | Види біологічної  активності | Кількість сполук | Межі вірогідності наявності дії,  Ра | Межі вірогідності відсутності дії,  Рі |
| 1 | Протипухлинна | 33 | 0,391-0,933 | 0,003-0,155 |
| 2 | Ноотропна | 32 | 0,374-0,920 | 0,002-0,100 |
| 3 | Протизапальна | 31 | 0,314-0,916 | 0,006-0,171 |
| 4 | Протиалергічна | 29 | 0,244-0,870 | 0,003-0,090 |
| 5 | Нейропротекторна | 26 | 0,328-0,912 | 0,004-0,066 |
| 6 | Антирадикальна | 23 | 0,316-0,713 | 0,005-0,217 |
| 7 | Аналептична | 23 | 0,374-0,632 | 0,018-0,157 |
| 8 | Мембранопротек-торна | 19 | 0,434-0,866 | 0,004-0,130 |
| 9 | Антибактеріальна | 17 | 0,310-0,916 | 0,003-0,088 |
| 10 | Гіполіпімічна | 16 | 0,378-0,776 | 0,004-0,124 |
| 11 | Анальгетична | 15 | 0,320-0,529 | 0,017-0,177 |
| 12 | Імуностимулююча | 14 | 0,330-0,740 | 0,023-0,063 |
| 13 | Протиепілептична | 13 | 0,323-0,460 | 0,049-0,188 |
| 14 | Протиішемічна | 12 | 0,314-0,576 | 0,037-0,145 |
| 15 | Антикоагулянтна | 12 | 0,611-0,916 | 0,004-0,082 |
| 16 | Фунгіцидна | 11 | 0,362-0,568 | 0,006-0,062 |
| 17 | Дерматологічна | 11 | 0,226-0,912 | 0,007-0,183 |
| 18 | Антигіпоксична | 7 | 0,319-0,468 | 0,123-0,156 |
| 19 | Антипсихотична | 7 | 0,311-0,533 | 0,034-0,102 |
| 20 | Імуносупресорна | 6 | 0,614-0,854 | 0,006-0,016 |
| 21 | Антидепресивна | 5 | 0,323-0,454 | 0,074-0,189 |
| 22 | Гіпнотична | 3 | 0,304-0,398 | 0,011-0,047 |
| 23 | Седативна | 2 | 0,304-0,310 | 0,044-0,047 |

Виявлено наявність комбінованої дії сполук, а саме: варіанти поєднання антирадикальної, ноотропної, нейропротекторної, антидепресивної, протиепілептичної та інших видів дії.

**3.1 Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою**

Поєднання піридину, хіноліну, акридину та тетрагідроакридину із залишком сульфоровмісних кислот прогнозує антигіпоксичну і антидепресивну активність, підвищення мембранопротекторної дії поряд із збереженням антирадикальної, протизапальної, анальгетичної, антибактеріальної, протипухлинної та інших типів активності.

Доцільно дослідити залежність біологічної активності цієї групи сполук від типу гетероциклічної системи. Модифікація молекули за рахунок заміни гетероциклічної системи піридину на хінолін, акридин або тетрагідроакридин призводить до зменшення рівня прогнозованої активності. Це явище прогнозується майже для всіх типів активності. Зокрема, подібна тенденція до зниження активності при заміні в аналогічних сполуках гетероциклічної системи спостерігається для нейропротекторної, протизапальної, антибактеріальної та інших видів корисної дії. Перехід від гетероциклічної системи піридину до акридину зменшує ймовірність того, що сполуки будуть мати антибактеріальну активність. Заміні системи піридину на тетрагідроакридин у досліджуваних речовинах не прогнозує цей вид активності. Заміна в аналогічних сполуках системи акридину або піридину на тетрагідроакридин також призведе до зменшення антирадикальної активності (сполуки **4.33**, **4.9**, **4.22**; **4.3** та **4.13**; **4.24**, **4.25** та **4.14**, **4.16**).

Похідні тетрагідроакридину імовірно будуть мати значну ноотропну активністю (Ра до 0,785, Рі до 0,100), що супроводжуватимется зменшенням спектру та проявів інших видів активності.

Етерифікація S-гетерил-L-цистеїнів зменшує ймовірність того, що сполуки будуть мати ноотропну активність (сполуки **4.2**, **4.11**, **4.12**). Перехід від бурштинової кислоти до її динатрієвої солі при всіх 3-х гетероциклічних системах може призвести до зниження дії (сполуки **4.8**, **4.21**, **4.29, 4.64**).

Модифікація карбоксильної групи S-гетерил-L-цистеїнів з утворенням натрієвих солей значно збільшує рівень прогнозованої нейропротекторної активності (Ра – 0,912, Рі – 0,005) та зменшує рівень протизапальної і сприяє появі високої дерматологічної дії (Ра до 0,907). Крім того, протизапальна дія збільшується при утворенні сукциноїльних похідних (Ра – 0,763, Рі – 0,006).

S-гетерилбурштиновим кислотам (сполуки **4.5**, **4.18**, **4.27**, **4.28, 4.38**), прогнозують високу протиалергійну (Ра до 0,870), аналептичну (Ра до 0,607), протипухлинну (Ра до 0,646) дії.

S-гетерилпропіонові кислоти (сполуки **4.6**, **4.15**, **4.17**, **4.26**), згідно з отриманими даними, виявляють помірну імуностимулюючу (Ра 0,571) та протиепілептичну (Ра до 0,460) властивості, високу ноотропну (Ра до 0,839) і протизапальну (Ра до 0,839) корисну дію. Для S-гетерилоцтових кислот (сполуки **4.9**, **4.22**, **4.33**, **4.35**) притаманна значна мембранопротекторна (Ра до 0,819) та помірна анальгетична дія (Ра до 0,509).

Утворення динатрієвих солей, за результатами комп’ютерного прогнозу, звужує спектр активності сполук, але сприяє появі психостимулюючої (Ра до 0,384) та дерматологічної властивостей (Ра до 0,441).

Для всіх S-похідних піридину, окрім натрієвої та динатрієвої солей, очікується значна антикоагулянтна активність (Ра до 0,916). Фунгідицидну дію прогнозують тільки для S-заміщених піридину (за винятком сполук **4.2** і **4.8**) та для деяких S-акридинпохідних (сполуки **4.26-4.28**, **4.31**).

Аналіз результатів комп’ютерного скринінгу дозволив виявити імовірний вплив структурних параметрів на біологічну активність сполук. Рівень активності та механізм дії досліджених сполук залежить від типу гетероциклічної системи, замісників по карбокси- та аміногрупі.

* 1. **Визначення перспективних сполук та напрямів дослідження їх біологічної дії**

На початковому етапі створення нових біологічно активних сполук проведено віртуальний скринінг модельних сполук для формування комбінаторної бібліотеки з направленою церебропротекторною та антидепресивною дією. Важливим моментом у відборі сполук та напрямів дослідження є наявність у структурах цих видів дії та їх прояв через антиоксиданто-прооксидантний механізм за рахунок запобігання утворенню активних форм кисню.

Наявність або відсутність тих чи інших видів активності в прогнозі характеризує вибраний профіль біологічної активності. При проведенні цілеспрямованого відбору сполук доцільно аналізувати як перелік видів біологічної активності, так і порогові значення Ра для кожного виду активності. Вибір порогового значення Ра обумовлює, до якої групи активних чи неактивних сполук належить речовина.

Механізми реалізації нейропротекції (церебропротекції) можуть здійснюватися багатьма метаболічними шляхами, в тому числі за рахунок антиоксидантних реакцій, зниження енергетичних затрат, збільшення стійкості до гіпоксії [225].

Комп’ютерний прогноз показав, що найбільша ноотропна дія (рис. 3.1) властива S-похідним піридину (*на діаграмах позначені світло-сірим кольором*): бурштиновій, пропіоновій та оцтовій кислотам (сполуки **4.5**, **4.6**, **4.9**), а також S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну і його натрієвій солі (сполуки **4.1**, **4.4**, **4.7**). Серед S-заміщених акридину (*на діграмах позначено чорним кольором*) та тетрагідроакридину (*на діаграмах позначено темно-сірим кольором*) теж найбільш активними мають бути кислоти (сполуки **4.15**, **4.18**, **4.22**, **4.23**, **4.26**, **4.27**) та S-(акридин-9-іл)-L-цистеїн (сполука **4.30**) і його натрієва сіль (сполука **4.31**).

Рис. 3.1. Комп'ютерний прогноз ноотропної активності серед похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

Імовірність наявності прояву (Ра) ноотропної активності цих сполук (рис. 3.2) знаходиться в межах 0,374-0,920, імовірність відсутності прояву (Рі) коливається від 0,002 до 0,100, що вказує на перспективність дослідження такого виду активності.

Рис. 3.2. Комп'ютерний прогноз антидепресивної активності похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

Антидепресивна дія зпрогнозована тільки 6-ти сполукам (сполуки **4.9**, **4.19**, **4.22**, **4.24**, **4.25** і **4.26**), і в поєднанні з ноотропною дією, ці речовини можуть бути перспективними психотропними препаратами.

Для дослідження біологічної дії важливими є сполуки, для яких поряд із збереженням ноотропних і антидепресивних властивостей, прогнозується антирадикальний ефект (рис. 3.3).

Рис. 3.3. Комп'ютерний прогноз антирадикальної активності серед похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

Найбільш імовірна антирадикальна активність для гідрохлоридів   
S-(піридин-4-іл)пропіонової (сполука **4.6**), 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової (сполука **4.5**), S-(акридин-9-іл)оцтової (сполука **4.33**) та 2-(акридин-9-ілтіо)пропіонової (сполука **4.34**) кислот, а також S-(акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїнів (сполуки **4.24**, **4.25**), S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-ілтіо)-N-ацетил-L-цистеїнів (сполуки **4.14**, **4.16**) і 3-(акридин-9-ілтіо)-2-гідроксипропіонової кислоти (сполука **4.32**), яка коливається в межах 0,529-0,713. Заміна гетероциклічної системи піридину та акридину на тетрагідроакридин помірно зменшує антирадикальну активність, але такий вид активності очікується у всіх сполук.

Похідні акридину широко відомі як антибактеріальні, фунгіцидні та антипротозойні препарати, тому воні відібрані та проаналізовані як сполуки, що, ймовірно, наділені високою антибактеріальною активністю (рис. 3.4).

Антибактеріальна активність найбільш імовірно властива для бурштинової, пропіонової та оцтової кислот піридину і акридину (сполуки **4.5**, **4.6**, **4.9**, **4.26-4.28**, **4.33**, **4.35**), а також для S-(піридин-4-іл)-  
L-цистеїну (сполуки **4.1**, **4.4**), його метилового естеру (сполука **4.2**), сукциноїльного похідного (сполука **4.3**) і натрієвої солі (сполука **4.7**).

Рис. 3.4. Комп'ютерний прогноз антибактеріальної активності серед похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

Відомо, що найбільш активні в біологічному відношенні ті сполуки, розміри молекул яких забезпечують їм оптимальну біологічну доступність. У цьому плані найбільш перспективні солі та естери. Солі – за рахунок особливостей своєї фармакокінетики (хороша дисоціація, швидка всмоктуваність), а естери з низькомолекулярними спиртовими залишками – за рахунок відносно міцного ефірного зв'язку та хорошої проникності всередину клітини [226].

Сучасне життя супроводжується постійними фізичними та психологічними навантаженнями, довготривалу дію яких можна назвати стресовою. Основним наслідком стресу є утворення вільних радикалів та активних форм кисню. Доцільним і актуальним є вивчення антирадикальної, ноотропної та антидепресивної дії нових синтезованих S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних.

Останнє десятиліття минулого сторіччя характерне високими темпами дослідницької діяльності, пов’язаної з пошуком і вивченням механізму дії нових і вже існуючих ноотропних препаратів. Актуальним є пошук нових засобів, які мали б більшу фармакологічну активність та проявляли вибіркову дію на інтегративні функції головного мозку, поліпшували психопатологічний стан пацієнта, його розумову активність та орієнтацію у повсякденному житті.

Для визначення речовин групи ноотропних препаратів існує ряд синонімів: нейродинамічні, нейрорегуляторні або нейроанаболічні засоби. В останні роки запропоновано термін «нейрометаболічні церебропротектори», а в зарубіжній літературі іноді використовується термін «посилювач когнітивних функцій» (cognitive enhancers). Ці терміни відображають загальну властивість препаратів – здатність стимулювати метаболічні процеси в нервовій тканині, особливо при різних порушеннях (при аноксії, ішемії, інтоксикаціях, травмі і т. ін.), повертаючи їх до нормального рівня. Відомо, що ряд сполук, які належать до групи ноотропних засобів, має достатньо широкий спектр фармакологічної активності (протигіпоксичну, анксіолітичну, седативну, протисудомну, міорелаксантну та ін.), але при цьому їх ноотропний ефект у ряді випадків не є домінуючим.

Отже, «нейрометаболічні церебропротектори» – це препарати, які захищають, поліпшують, адаптують структури головного мозку до несприятливих впливів.

На сьогодні перспективним напрямом у галузі створення нейрометаболічних церебропротекторів є розробка нових комбінованих препаратів, що підтверджує доцільність вибору поєднання в одній молекулі шестичленних гетероциклів та сірковмісних кислот, що дозволяє потенціювати їх фармакологічні властивості.

Актуальним для проведення досліджень є питання відбору перспективних сполук для цілеспрямованого синтезу та біологічного скринінгу нейрометаболічних церебропротекторів (табл. 3.2), оскільки такий вид активності показала більшість сполук.

Таблиця 3.2

Імовірні базові структури з церебропротекторною дією серед похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № спо-луки | Ра, Рі – імовірність біологічного ефекту | | | | | | |
| Нейро-протек-торний | Ноо-троп-ний | Проти-ішеміч-ний | Проти-епілеп-тичний | Анти-психо-тичний | Антиде-пресив-ний | АОА |
| 4.5\* | 0,669  0,019 | 0,916  0,004 | **-** | 0,400  0,146 | 0,343  0,046 | - | 0,529  0,032 |
| 4.6\* | 0,666  0,005 | 0,839  0,008 | - | 0,460  0,011 | 0,387  0.036 | - | 0,648  0,005 |
| 4.7\* | 0,912  0,005 | 0,912  0,005 | - | 0,351  0,182 | 0,445  0,078 | - | **-** |
| 4.9\* | 0,669  0,004 | 0,822  0,004 | - | 0,407  0,115 | 0,416  0,034 | 0,398  0,115 | 0,402  0,030 |
| 4.24\*\*  (4.25) | 0,649  0,007 | 0,492  0,020 | 0,477  0,145 | 0,330  0,186 | 0,311  0,053 | 0,317  0,196 | 0,633  0.007 |
| 4.26\*\* | 0,541  0,025 | 0,632  0,010 | 0,541  0,025 | 0,454  0,017 | - | 0,454  0,074 | 0,414  0,025 |
| 4.27\*\* (4.28) | 0,507  0,058 | 0,607  0.005 | 0,507  0,121 | 0,393  0,150 | - | - | 0,320  0,032 |

Примітки:

1. \* - гетероциклічна система піридину.
2. \*\* - гетероциклічна система акридину.

Визначено основні сполуки з потенційно активними замісниками у аміно- та карбоксильних групах, які, за результатами прогнозу, мають високий рівень імовірної наявності відповідної дії. Це дозволить не тільки вивчити їх біологічні властивості, а й установити залежність між біологічною дією і будовою.

Отже, аналіз напрямків досліджень рядах N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів дозволяє визначити найбільш імовірні базові структури з відповідною біологічною дією серед доступних для скринінгу хімічних сполук, обмежити витрати реагентів для проведення органічного синтезу сполук, відібрати найбільш адекватні тести для дослідження їх біологічної дії, зменшити кількість дослідних тварин.

**Розділ 4**

**СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ** **похідних**

**N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

**4.1 Синтез та фізико-хімічні властивості похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

Незважаючи на значну кількість лікарських засобів, що застосовуються для лікування психічних розладів, продовжується інтенсивний пошук нових сполук, які мають антидепресивну, ноотропну, антигіпоксичну, анксіолітичну активність і мали б мінімум побічних ефектів та оптимальні фармакокінетичні характеристики.

З точки зору створення потенційних психотропних препаратів цікавим є поєднання в одній молекулі гетероциклу (піридин, хінолін, акридин або тетрагідроакридин) і похідних природних сірковмісних кислот, зокрема   
L-цистеїну та N-ацетил-L-цистеїну, які поєднують психотропний ефект з антиоксидантною дією.

Зважаючи на результати комп’ютерного скринінгу за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), для продовження цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук з антирадикальною та психотропною дією в ряду N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів в лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету (завідувач – д-р біол. наук, проф. О.А. Бражко) синтезовано нові N- та S-заміщені шестичленних азотовмісних гетероциклів, структура яких наведена в табл. 4.1. Також для порівняння властивостей використовувалися 4 похідні акридину (сполуки **4.30 – 4.32**, **4**.**35**) та 30 похідних хіноліну (сполуки **4.36 – 4.50,** рис. 4.1, табл. 4.2) синтезовані раніше та описані і досліджені в інших роботах [226-228].

Таблиця 4.1

Хімічна структура похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **R:** | | **R:** | | **R:** | | |
|  | |  | |  | | |
| №  з/п | Сполука | №  з/п | Сполука | №  з/п | | Сполука |
| 4.1 |  | 4.10  \*\* |  | 4.24 | |  |
| 4.2 |  | 4.11 |  | 4.25\* | |  |
| 4.3 |  | 4.12 |  | 4.26\* | |  |
| 4.4  \*\* |  | 4.13 |  | 4.27\* | |  |
| 4.5\* |  | 4.14 |  | 4.28 | |  |
|  |  |  |  |  | |  |
| Продовження таблиці 4.1 | | | | | | |
| 4.6\* |  | 4.15\* |  | 4.29 | |  |
| 4.7 |  | 4.16\* |  | 4.30 | |  |
| 4.8 |  | 4.17 |  | 4.31 | |  |
| 4.9\* |  | 4.18\* |  | 4.32 | |  |
|  | **-** | 4.19\* |  | 4.33\* | |  |
|  | **-** | 4.20 |  | 4.34\* | |  |
|  | **-** | 4.21 |  | 4.35 | |  |
|  | **-** | 4.22\* |  |  | - | |
|  | **-** | 4.23\* |  |  | | - |

Примітки:

1. \*– гідрохлорид.
2. \*\* - дигідрохлорид.



Рис. 4.1. Принципова структура похідних хіноліну

Таблиця 4.2

Загальна хімічна структура S-(хінальдин-4-іл)-L-цистеїну та його похідних

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  сполу-  ки | R | R1 | R2 | №  сполу-  ки | R | R2 |
| 4.36 | H | H2 | H | 4.52 | OC2H5 | Н |
| 4.37 | OCH3 | H2 | H | 4.53 | H | Fe2+ |
| 4.38 | OC2H5 | H2 | H | 4.54 | H | Н |
| 4.39 | H | H2 | Na | 4.55 | OCH3 | Fe2+ |
| 4.40 | OCH3 | H2 | Na | 4.56 | OCH3 | NH4 |
| 4.41 | OC2H5 | H2 | Na | 4.57 | H | OCH3 |
| 4.42 | H | H2 | K | 4.58 | H | OC2H5 |
| 4.43 | OCH3 | H2 | K | 4.59 | H | H |
| 4.44 | OC2H5 | H2 | K | 4.60 | OCH3 | H |
| 4.45 | OCH3 | H2 | Mn2+ | 4.61 | OC2H5 | H |
| 4.46 | OC2H5 | H2 | Mn2+ | 4.62 | H | Na |
| 4.47 | OCH3 | H2 | Zn2+ | 4.63 | OCH3 | Na |
| 4.48 | OC2H5 | H2 | Zn2+ | 4.64 | OC2H5 | Na |
| 4.49 | OC2H5 | H2 | Cu2+ | 4.65 | H | K |
| 4.50 | OCH3 | H2 | Cu2+ | 4.66 | OC2H5 | K |

Синтез напівпродукту 7-метокси-9-хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридину (або 2-метокси-9-хлор-5,6,7,8-тетрагідроакридину), було здійснено за методом Конрада-Лімпаха взаємодією п-анізидину (І) з етил-2-оксоциклогексан-карбоксилатом при кімнатній температурі. Одержано (Z)-етил-2-(4-метоксифеніліміно)-циклогексанкарбоксилат (ІІ), який при температурі 240-260 0С у середовищі вазелінової олії утворює тетрагідро-7-метоксиакридин-9(5Н)-он (ІІІ). Подальша обробка хлорокисом фосфору при температурі 100 0С призводила до утворення 7-метокси-9-хлор-1,2,3,4-тетрагідро-акридину (ІV) (рис. 4.2). Виділяли сполуку обробкою реакційної суміші льодом для попередження гідролізу та перекристалізовували з петролейного ефіру.



І ІІ (99 %) ІІІ (36 %) ІV (46 %)

Рис. 4.2. Схема синтезу 7-метокси-9-хлор-1,2,3,4-тетрагідро-акридину

Другий напівпродукт, 9-хлоракридин (ІІ), отримано конденсацією   
N-фенілантранілової кислоти (І) з хлорокисом фосфору (рис. 4.3). Виділяли сполуки обробкою реакційної суміші льодом для попередження гідролізу, після чого нейтралізували 5%-ним розчином аміаку.



І ІІ (40 %)

Рис. 4.3. Схема синтезу 9-хлоракридину

Взаємодією 4-хлорпіридину, 4-хлорохіноліну, 9-хлоракридину та 7-метокси-9-хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридину з меркаптокислотами (L-цистеїн, N-ацетил-L-цистеїн, 3-меркаптопропіонова, 2-меркаптобурштинова, тіомолочна, тіоглеколева кислоти) в середовищі діоксану синтезовано відповідні гідрохлориди Ѕ-гетерилкарбонових кислот, які нейтралізували лужними агентами і одержували основи (табл. 4.3). Реакції проводили починаючи від декількох хвилин до 4 год (залежно від природи гетероциклу).

Для розширення банку даних психотропної активності взаємодією   
S-гетерил-L-цистеїнів із бурштиновим ангідридом у нейтральному середовищі отримали S-(піридин-4-іл)-N-сукциноїл-L-цистеїн та S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл)-N-сукциноїл-L-цистеїн (рис.4.4). Реакцію проводили при температурі 18-20 0С.

Реакцією діазотування NаNО2 отримано гідрохлорид 3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)-2-гідроксипропіонової кислоти (сполука **4.19**). Реакцію проводили при температурі +3-5 0С при постійному перемішуванні. Синтезовані кислоти (сполуки **4.1**, **4.3-4.6**, **4.9**, **4.10**, **4.13-4.19**, **4.22-4.28**, **4.33-4.35, 4.36-4.50, 4.61-4.63**) – білі, жовті або помаранчеві речовини, розчинні у воді, спиртах, ДМФА.

Також проведено нейтралізацію відповідних кислот взаємодією із лугами у водно-спиртовому середовищі. Кінцеві продукти (натрієві солі) виділяли шляхом оброблення ефірно-ацетоновою сумішшю або кристалізували з метанолу. Синтезовані солі (сполуки **4.7**, **4.8**, **4.20**, **4.21**, **4.29**, **4.31, 4.51-4.64**) – білі, жовті або бузкові речовини, розчинні у воді, спиртах.

Будову синтезованих сполук (табл. 4.3, табл. 4,4) підтверджено даними елементного аналізу та спектрально, чистоту - методом тонкошарової хроматографії Елементний аналіз сполук проведено за допомогою елементного аналізатора ELEMENTAR vario EL cube.ІЧ-спектри записані на спектрометрі Bruker ALPHA FT-ІR на приставці ATR.



**4.3, 4.13**

(50-57 %)

**4.8, 4.21, 4.29** (72-80 %)

**4.5, 4.18, 4.27, 4.28** (68-90 %)

**4.19** (52 %)

**4.1, 4.4, 4.10**

(50-52 %)

**4.7, 4.20**

(50-75 %)

**4.14, 4.16, 4.24, 4.25** (45-51 %)

**4.23, 4.33** (83-90 %)

**4.2, 4.11, 4.12** (50-78 %)

**4.6, 4.15, 4.17, 4.26** (52-87 %)

.

**4.9, 4.22, 4.34** (46-90 %)

Het = 4-хлорпіридин гідрохлорид або 9-хлоракридин або 7-метокси-9-хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридин

Рис.4.4. Схема синтезу похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

Таблиця 4.3

Фізико-хімічні властивості похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №  спо-луки | Брутто-формула | Вихід, % | Тпл.,  0С | Система розчинника: метанол:  хлороформ (1:4) Rf**.**100 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4.1 | C8H10N2O2S | 52 | 153-155 | 64 |
| 4.2 | C9H13ClN2O2S | 50 | 121-125 | 6 |
| 4.3 | C12H14N2O5S | 57 | 140-145 | 58 |
| 4.4 | C8H12Cl2N2O2S | 52 | 148-150 | 61 |
| 4.5 | C9H10ClNO4S | 70 | 183-185 | 7 |
| 4.6 | C8H10ClNO2S | 55 | 154-156 | 83 |
| 4.7 | C8H9N2NaO2S | 50 | 218-221 | 89 |
| 4.8 | C9H7NNa2O4S | 72 | 238-240 | 73 |
| 4.9 | C7H8ClNO2S | 46 | 205-206 | 86 |
| 4.10 | C17H22Cl2N2O3S | 50 | 169-170 | 70 |
| 4.11 | C18H22N2O3S | 64 | 103-105 | 78 |
| 4.12 | C18H23ClN2O3S | 78 | 107-109 | 98 |
| 4.13 | C21H24N2O6S | 50 | 157-158 | 53 |
| 4.14 | C19H22N2O4S | 50 | 144-145 | 82 |
| 4.15 | C17H22ClNO3S | 52 | 108-110 | 73 |
| 4.16 | C19H23ClN2O4S | 50 | 210-212 | 95,5 |
| 4.17 | C17H19NO3S | 52 | 62-64 | 86 |
| 4.18 | C18H20ClNO5S | 68 | 225-228 | 81 |
| 4.19 | C17H20ClNO4S | 52 | 192-195 | 69,5 |
| 4.20 | C17H19N2NaO3S | 75 | 203-205 | 93,5 |
| 4.21 | C18H17NNa2O5S | 72 | 278-280 | 68 |
| 4.22 | C16H18ClNO3S | 90 | 202-204 | 87 |
| Продовження таблиці 4.3 | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4.23 | C17H20ClNO3S | 90 | 228-231 | 76 |
| 4.24 | C18H16N2O3S | 45 | 232-235 | 72 |
| 4.25 | C18H17ClN2O3S | 51 | 218-225 | 75 |
| 4.26 | C16H14ClNO2S | 87 | 234-240 | 97 |
| 4.27 | C17H14ClNO4S | 72 | 193-195 | 77 |
| 4.28 | C17H13NO4S | 90 | 275-277 | 70 |
| 4.29 | C17H11NNa2O4S | 80 | 255-257 | 72 |
| 4.30 | C16H14N2O2S | - | - | - |
| 4.31 | C16H13N2NaO2S | - | 190-191 | - |
| 4.32 | C16H13NO3S | - | 180-181 | 57\* |
| 4.33 | C15H12ClNO2S | 83 | 142-145 | 69 |
| 4.34 | C16H14ClNO2S | 80 | 162-163 | 79 |
| 4.35 | C15H11NO2S | - | 250-251 | - |

Примітка. \* - система бутанол-оцтова кислота-вода (2:5:1).

Таблиця 4.4

Значення елементного складу сполук

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № сполу-ки | Вирахувано, % | | | | Знайдено, % | | | |
| С | N | H | S | C | N | H | S |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 4.1 | 48,47 | 14,13 | 5,08 | 16,17 | 48,45 | 14,11 | 5,04 | 16,15 |
| 4.2 | 43,46 | 11,26 | 5,27 | 12,89 | 43,43 | 11,24 | 5,25 | 12,86 |
| 4.3 | 48,31 | 9,39 | 4,73 | 10,75 | 48,29 | 9,37 | 4,71 | 10,74 |
| 4.4 | 35,43 | 10,33 | 4,46 | 11,82 | 35,41 | 10,31 | 4,45 | 11,81 |
| 4.5 | 40,99 | 5,31 | 3,82 | 12,16 | 40,87 | 5,30 | 3,81 | 12,14 |
| 4.7 | 43,63 | 12,72 | 4,12 | 14,56 | 43,51 | 12,69 | 4,11 | 14,53 |
| 4.8 | 39,86 | 5,16 | 2,60 | 11,82 | 39,84 | 5,15 | 2,59 | 11,79 |
| Продовження таблиці 4.4 | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 4.10 | 50,37 | 6,91 | 5,47 | 7,91 | 50,35 | 6,89 | 5,46 | 7,89 |
| 4.11 | 62,40 | 8,09 | 6,40 | 9,26 | 62,34 | 8,05 | 6,38 | 9,24 |
| 4.12 | 56,46 | 7,32 | 6,05 | 8,37 | 56,42 | 7,30 | 6,03 | 8,36 |
| 4.13 | 58,32 | 6,48 | 5,59 | 7,41 | 58,31 | 6,46 | 5,59 | 7,39 |
| 4.14 | 60,94 | 7,48 | 5,92 | 8,56 | 60,91 | 7,46 | 5,90 | 8,55 |
| 4.15 | 57,70 | 3,96 | 5,70 | 9,06 | 57,65 | 3,94 | 5,71 | 9,04 |
| 4.19 | 55,20 | 3,79 | 5,45 | 8,67 | 55,15 | 3,78 | 5,43 | 8,66 |
| 4.20 | 57,61 | 7,90 | 5,40 | 9,05 | 57,53 | 7,88 | 5,38 | 9,03 |
| 4.24 | 63,51 | 8,23 | 4,74 | 9,42 | 63,41 | 8,21 | 4,73 | 9,41 |
| 4.25 | 57,37 | 7,43 | 4,55 | 8,51 | 57,35 | 7,41 | 4,54 | 8,49 |
| 4.26 | 60,09 | 4,38 | 4,41 | 10,03 | 60,02 | 4,36 | 4,39 | 10,01 |
| 4.27 | 56,12 | 3,85 | 3,88 | 8,81 | 56,05 | 3,83 | 3,87 | 8,78 |
| 4.28 | 62,37 | 4,28 | 4,00 | 9,80 | 62,23 | 4,26 | 3,98 | 9,78 |
| 4.29 | 54,99 | 3,77 | 2,99 | 8,64 | 54,85 | 3,78 | 2,99 | 8,62 |
| 4.33 | 58,92 | 4,58 | 3,96 | 10,49 | 58,86 | 4,57 | 3,94 | 10,46 |
| 4.34 | 60,09 | 4,38 | 4,41 | 10,03 | 60,01 | 4,36 | 4,39 | 10,01 |

В ІЧ-спектрах досліджуваних кислот (при всіх 4-х гетероциклічних системах) наявна інтенсивна смуга поглинання карбонільної групи νС=О у межах 1738-1606 см-1. Той факт, що смуги νС=О кислот зміщені у довгохвильову зону порівняно з νС=О естерів цих кислот, свідчить про те, що вказані кислоти у твердому стані асоційовані (рис. 4.5-4.8).

Про наявність спряженого зв'язку С=С в ароматичному кільці свідчить смуга поглинання 830-810 см-1. Смуга середньої інтенсивності в діапазоні 635-675 см-1 відповідає валентним коливанням S-СН2-групи, що є характерним для сульфуровмісних сполук.

При утворенні солей замість смуг поглинання νС=О з'являються дві інтенсивні смуги в межах 1640-1610 см-1 та 1405-1380 см-1, які відповідають антисиметричним та симетричним коливанням груп –СОО-. За іншими смугами ІЧ-спектри солей аналогічні спектрам відповідних кислот.

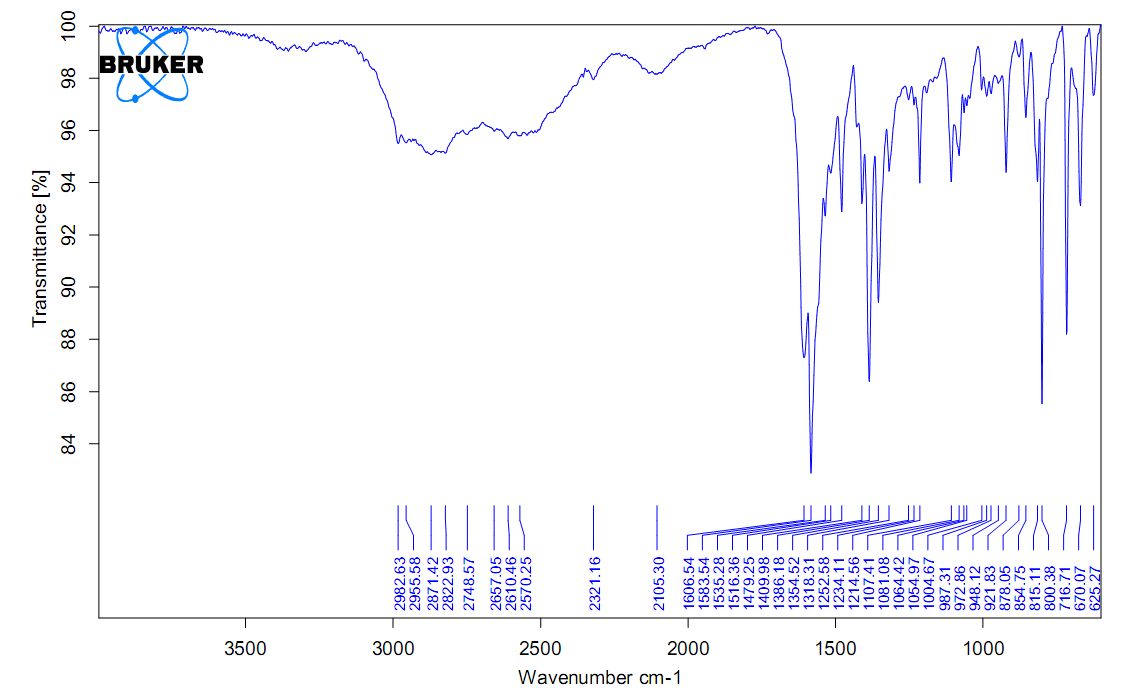


Рис. 4.5. ІЧ-спектр S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну (сполука **4.1**)

Для ІЧ-спектру дигідрохлориду (сполука **4.4**), на відміну від сполуки **4.1** крім смуг поглинання, характерних для піридинового ядра, фіксують виражену смугу при 3280-3220 та 1180 см-1, яка пов’язана з угрупуванням =NН+-, а також при 2500 і 1470 см-1, що пов’язана з угрупуваннями =NН+- та NН3+.

В ІЧ-спектрі гідрохлориду 3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)-2-гідроксипропіонової кислоти (сполука **4.19**) фіксують виражену смугу при 2800 та 3400 см-1, що підтверджує наявність –ОН-групи.

У інфрачервоних спектрах N-ацильованих похідних спостерігаються валентні коливання амідних груп νСО-NН-R 1660-1640 см-1 (табл.4.5).

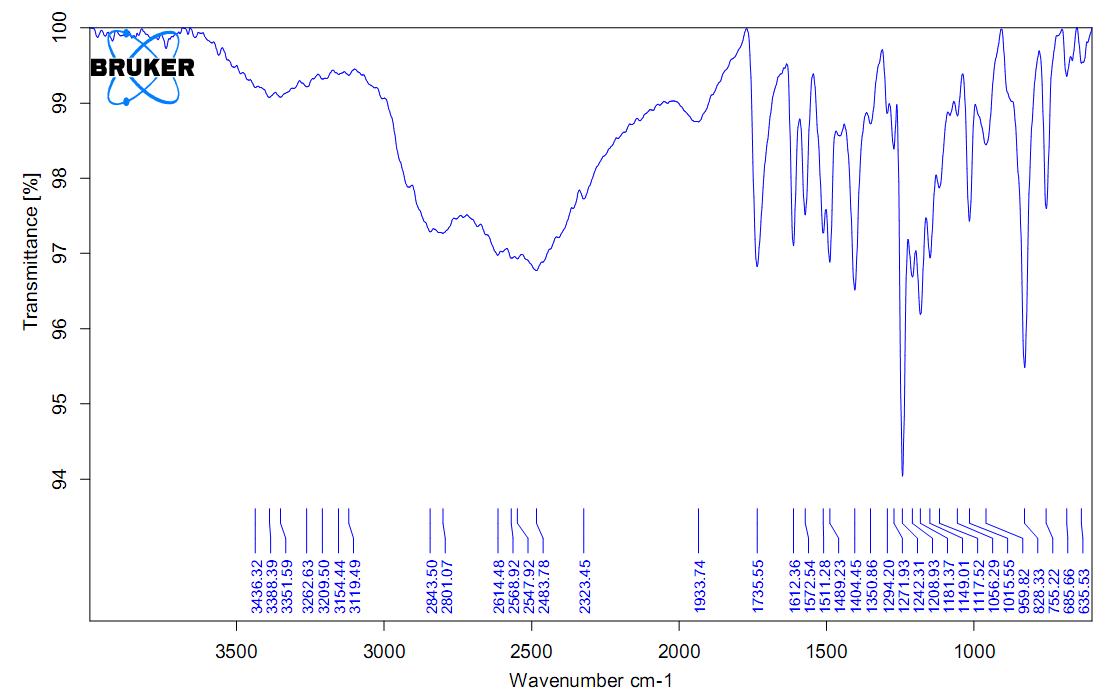


Рис. 4.6. ІЧ-спектр дигідрохлориду S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-акридин-9-іл)-L-цистеїну (сполука **4.10**)

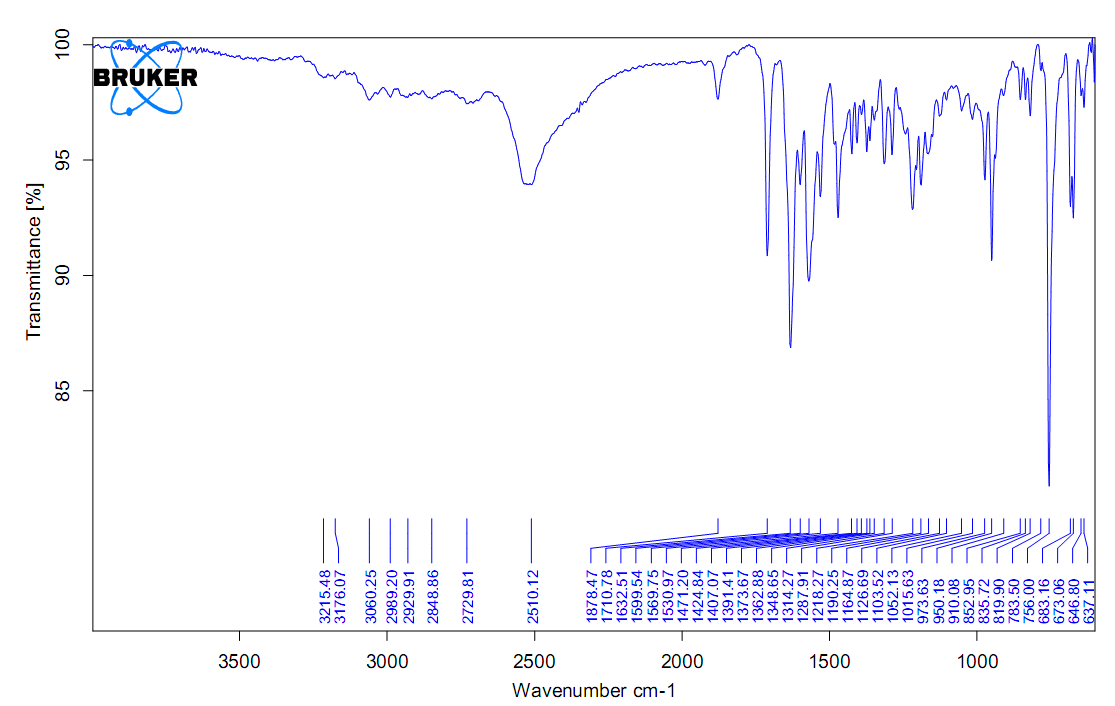
**

Рис. 4.7. ІЧ-спектр гідрохлориду Ѕ-(акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїну (сполука **4.25**)

Таблиця4.5

Смуги поглинання у ІЧ-спектрах N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № сполуки | νС=О | νС=N | νСН2S |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.1 | 1606 | 1583 | 670 |
| 4.2 | 1738 | 1621 | 642 |
| 4.3 | 1635 | 1619 | 655 |
| 4.5 | 1721 | 1623 | 637 |
| 4.9 | 1697 | 1600 | 651 |
| 4.10 | 1612 | 1572 | 635 |
| 4.11 | 1737 | 1615 | 666 |
| 4.14 | 1732 | 1618 | 659 |
| 4.16 | 1673 | 1618 | 648 |
| 4.22 | 1712 | 1614 | 660 |
| 4.23 | 1721 | 1614 | 639 |
| 4.25 | 1710 | 1632 | 646 |
| 4.26 | 1714 | 1631 | 675 |
| 4.27 | 1714 | 1626 | 669 |

У спектрах похідних тетрагідроакридину виявлені валентні коливання у діапазоні 1280-1240 см-1, що вказує на наявність метоксигрупи в 7-положенні азагетероциклу.

У ПМР-спектрах N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів спостерігаються сигнали протонів, що підтверджують їх структуру.

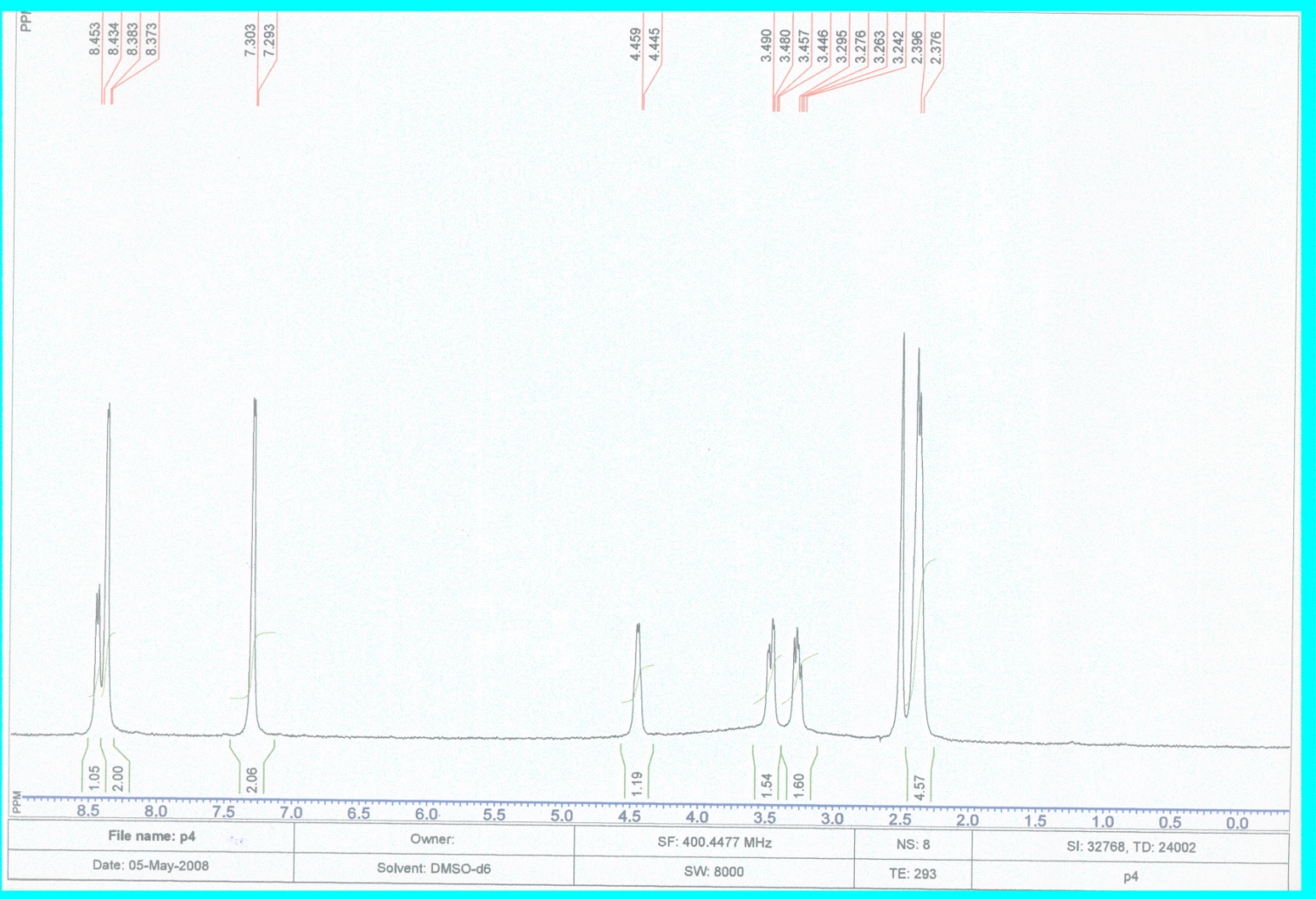


Рис. 4.8. ПМР-спектр S-(піридин-4-іл)-N-сукциноїл-L-цистеїну (сполука **4.3**)

Сигнал при 7,0-8,5 м.д. відповідає значенням хімічних зсувів, що характерні для протонів ароматичних ядер. Метилентіогрупа (SСН2) проявляє себе сигналом при δ = 3,35-3,75 м.д., а група NСН – при δ = 4,45-4,70 м.д.

У ПМР-спектрах N-ацильованих похідних сигнали протону ациламідної групи спостерігаються за δ=8-45-9,00 м.д. У спектрах метилових естерів виявлено сигнал на ділянці 4,1-4,4 м.д., що характерний для значень хімічних зміщень протонів групи О-СН3. Крім того, у спектрі сполуки **4.19** виявлено широкий триплет на ділянці 4,8 м.д., що відповідає значенням хімічних зміщень протонів групи –ОН (рис.4.9, рис. 4.10).

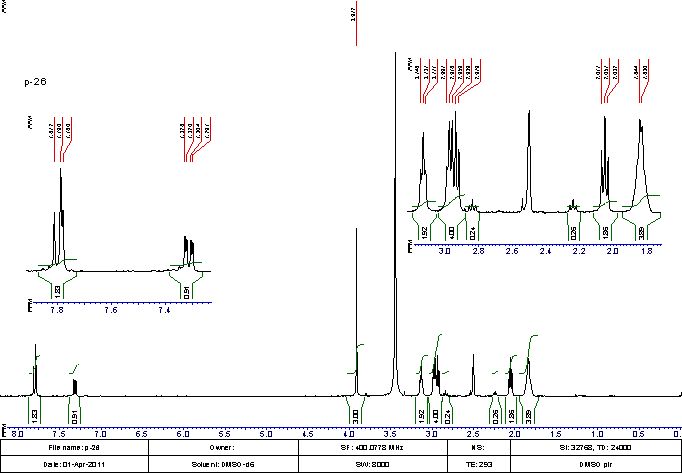


Рис. 4.9. ПМР-спектр 3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)пропіонової кислоти (сполука **4.17**)

P-18

Рис. 4.10. ПМР-спектр гідрохлориду 2-(акридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.18**)

У хромато-мас-спектрах N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів під дією хімічної іонізації спостерігають сигнали М+1, що підтверджує розрахункову молекулярну вагу. Дані спектрального аналізу підтверджують вищенаведені структури S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних (рис. 4.11).

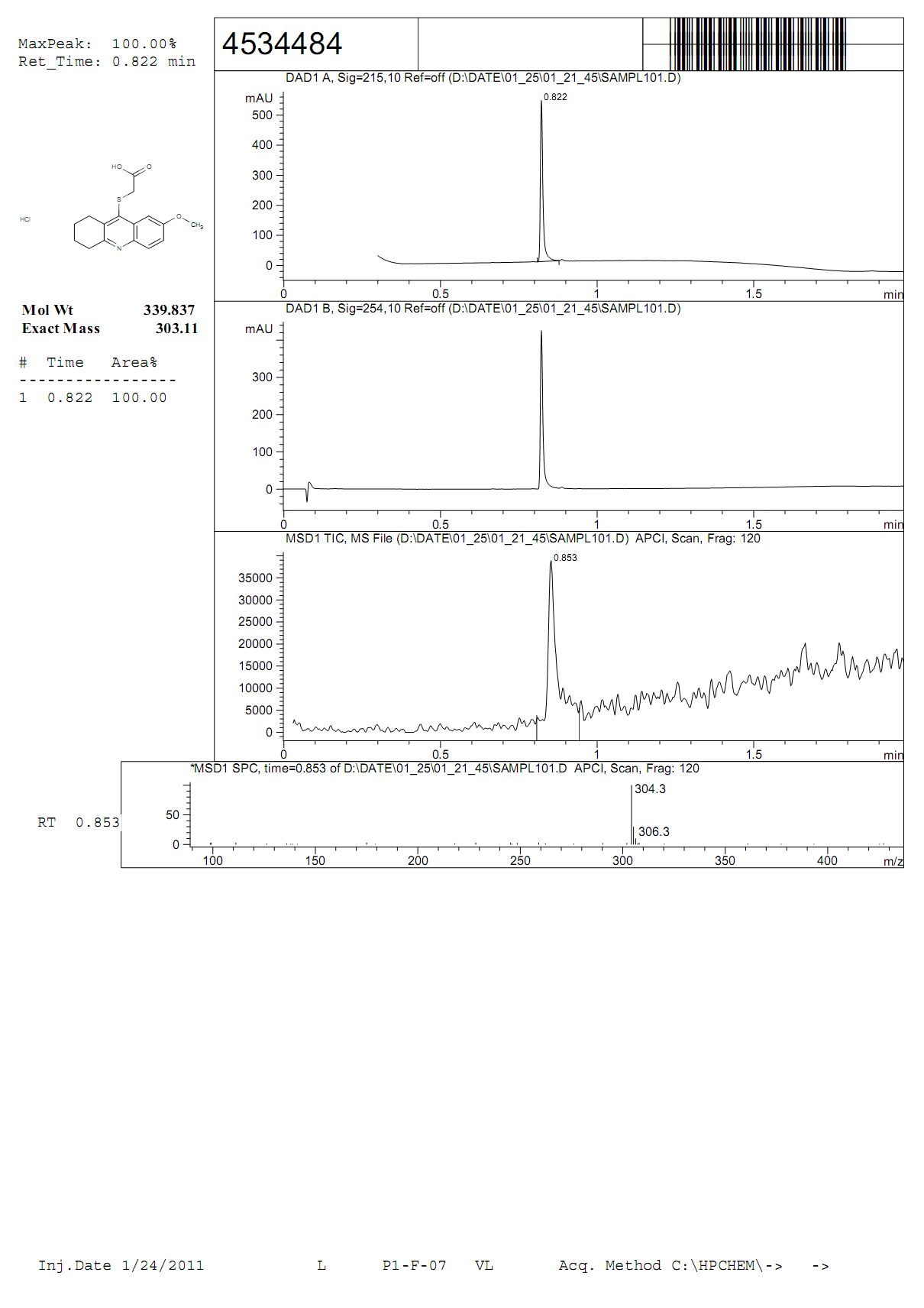


Рис. 4.11. Хромато-мас-спектр гідрохлориду S-(2-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-іл)оцтової кислоти (сполука **4.22**)

**4.2 Експериментальна частина**

Гідрохлориди S-(гетерил)-L-цистеїну (**4.4, 4.10, 4.38**).

Відповідний гетероцикл (4-хлорпіридин гідрохлорид, 7-метокси-9-хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридин) розчиняють у діоксані (4-хлорпіридин гідрохлорид – у мінімальній кількості дистильованої води з додаванням діоксану). Готують розчин L-цистеїну з додаванням еквівалентного об’єму хлоридної кислоти. Розчини змішують. Реакційну суміш нагрівають на піщаному огрівнику 30-180 хв залежно від природи гетероциклу, охолоджують. Виливають у суміш «ацетон:ізопропанол» (3:1). Осад, що випав, фільтрують, сушать. Для отримання сполуки **4.1** проводять нейтралізацію сполуки **4.4** насиченим розчином карбонату натрію до рН=7. Кристалізують речовину з ацетону. Вихід сполук 50-52 %.

Гідрохлориди метилового естеру S-(гетерил)-L-цистеїну (**4.2**, **4.12, 4.39**).

Відповідний гетероцикл (4-хлорпіридин гідрохлорид, 7-метокси-9-хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридин) розчиняють у діоксані (4-хлорпіридин гідрохлорид – у мінімальній кількості дистильованої води з додаванням діоксану) та додають гідрохлорид метилового естеру L-цистеїну. Реакційну суміш нагрівають на піщаному огрівнику 15-240 хв залежно від природи гетероциклу, охолоджують. Осад, що випав, розчиняють в ізопропанолі або метанолі. Осад фільтрують, сушать. Для отримання сполуки **4.11** проводять нейтралізацію сполуки **4.12** насиченим розчином NаОН. Вихід сполук   
50-78 %.

S-(гетерил)-N-сукциноїл-L-цистеїн (**4.3**, **4.13**).

0,01 моль S-(гетерил)-L-цистеїну додають до 5 % розчину NаОН, а потім по краплях додають 0,01 моль розчину бурштинового ангідриду в ацетоні. Для підтримання рН 8,0 середовища вносять 10%-й розчин лугу. Одержану суміш перемішують протягом 30 хв Охолоджують, осад, що випав, фільтрують, сушать, перекристалізовують з метанолу. Вихід сполук 50-57 %.

Гідрохлориди 2-(гетерилтіо)бурштинової кислоти (**4.5**, **4.18**, **4.27**).

До 0,01 моля розчину відповідного гетероциклу у діоксані додають 0,01 моль розчину 2-меркаптобурштинової кислоти. Реакційну суміш нагрівають на пісочній лазні 3-240 хв залежно від природи гетероциклу, охолоджують. Осад, що випав, фільтрують, сушать. Для отримання сполуки **4.28** проводять нейтралізацію сполуки **4.27** насиченим розчином NаОН. Вихід сполук 68-90 %.

Гідрохлориди S-гетерилпропіонової кислоти (**4.6**, **4.15**, **4.26**).

До 0,01 моля розчину відповідного гетероциклу у діоксані додають 0,01 моль розчин 3-меркаптопропіонової кислоти і нагрівають реакційну суміш на піщаному огрівнику 25-360 хв залежно від природи гетероциклу, охолоджують. Осад, що випав, промивають ацетоном, фільтрують, сушать. Для отримання сполуки **4.17** проводять нейтралізацію сполуки **4.15** насиченим розчином NаОН. Вихід сполук 52-87 %.

Натрієва сіль 2-аміно-3-(гетерилтіо)пропіонату (**4.17**, **4.20, 4.64**).

Відповідний дигідрохлорид S-(гетерил)-L-цистеїну розчиняють у метанолі, додають водний розчин NаОН з 30%-ним надлишком. При цьому рН середовища не перевищує 8,0. Розчинник випаровують. Перекристалізовують осад, що випав, із ацетону. Вихід сполук 50-75%.

Динатрієва сіль 2-(гетерилтіо)бурштинової кислоти (**4.8**, **4.21**, **4.29**).

Отримують аналогічно методу отримання натрієвої солі 2-аміно-3-(гетерилтіо)пропіонату Вихід сполук 72-80 %.

Гідрохлориди S-гетерилоцтової кислоти (**4.9**, **4.22**, **4.33,**).

До 0,01 моля відповідного гетероциклу в діоксані додають 0,01 моль розчин тіогліколевої кислоти. Реакційну суміш нагрівають на піщаному огрівнику 3-180 хв залежно від природи гетероциклу, охолоджують. Додають ізопропанол. Осад, що випав, промивають ізопропанолом, фільтрують, сушать. Вихід сполуки 46-90 %.

Гідрохлориди S-гетерил-N-ацетил-L-цистеїн (**4.16**, **4.25**).

До 0,01 моля гарячого розчину відповідного гетероциклу у діоксані додають 0,01 моль гарячого розчину N-ацетил-L-цистеїну. Реакційну суміш нагрівають на піщаному огрівнику 2-210 хв залежно від природи гетероциклу, охолоджують. Осад, що випав, фільтрують, сушать, перекристалізовують з метанолу. Для отримання сполук **4.14** і **4.24** насиченим розчином NаОН нейтралізують відповідні розчини сполуки **4.16** та **4.25**. Вихід сполук 45-51 %.

Гідрохлорид 3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)-2-гідрокси-пропіонової кислоти (**4.19**).

Дигідрохлорид S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл)-L-цистеїну розчиняють у 5 мл води та додають НСl для створення кислого середовища. До утвореного розчину крапельно додають водний розчин NаNО2. Реакцію проводять при температурі +3-5 0С при постійному перемішуванні. Потім реакційну суміш залишають на 12-24 год. у холодильнику. Осад, що випав, фільтрують, сушать. Вихід сполуки 52 %.

Гідрохлорид 2-(гетерилтіо)пропіонової кислоти (**4.23**, **4.34**).

До 0,01 моля розчину відповідного гетероциклу у діоксані додають тіомолочну кислоту з невеликим надлишком. Реакційну суміш нагрівають на піщаному огрівнику 10-150 хв залежно від природи гетероциклу. Осад, що випав, фільтрують, сушать. Вихід сполук 80-90 %.

**4.3 Коефіцієнти розподілу N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів у системі бутанол – вода (ліпофільність)**

Відомо, що взаємодія між БАВ та клітинними і субклітинними структурами, які містять біологічні мішені, проходить у водному середовищі або у неводних шарах мембран, які утворені полярними або неполярними гідрофобними молекулами. У зв'язку з цим дуже важливими є ліпофільні властивості досліджуваних сполук. Ліпофільність характеризує розподіл речовини між водною та ліпідною фазами в організмі та здатність речовини проходити через клітинну мембрану.

Показано, що зростання ліпофільності корелює зі збільшенням біологічної активності, зниженням водорозчинності, прискоренням метаболізму та виведенням, підвищенням швидкості проникнення через шкіру, збільшенням ступеня зв'язування з білками плазми, прискоренням появи піку активності та, в деяких випадках, скороченням тривалості дії [229].

Відомо «правило п'яти» або параметри Ліпінського [230], відповідно до якого сполука-лідер має lоgР<5, інакше в неї може бути низька біодоступність. Величина lоgР між -1 та +5 є оптимальною для речовин, призначених для перорального застосування: якщо величина менше -1, то речовина буде погано всмоктуватися з кишківника; якщо ж lоgР>5, то сполука має значну ліпофільність і здатна затримуватися у ліпідних шарах, що також ускладнює абсорбцію [231].

Нами було визначено ліпофільність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів за допомогою комп’ютерних програм Chem. Draw Ultra 8,0 і ACD Labs Рrо 10,0 та експерементально досліджено коефіцієнти розподілу двох аналогічних малорозчинних у воді похідних акридину та тетрагідроакридину (сполуки **4.14**, **4.24**) і порівняно результати, які наведено в табл. 4.6, 4.7.

Таблиця4.6

Ліпофільність похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № сполуки | lоgР | № сполуки | lоgР |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4.1 | -0,34 | 4.19 | 2,93 |
| 4.2 | -0,08 | 4.20\* | 2,71 |
| 4.3 | -0,74 | 4.21\* | 2,73 |
| 4.5 | 0,12 | 4.22 | 3,29 |
| 4.6 | 0,70 | 4.23 | 3,79 |
| 4.7\* | -0,54 | 4.24 | 2,43 |
| 4.8\* | -0,52 | 4.26 | 3,54 |
| 4.9 | 0,40 | 4.28 | 2,96 |
| 4.10 | 2,55 | 4.29\* | 2,24 |
| 4.11 | 2,81 | 4.30 | 2,50 |
| 4.13 | 2,15 | 4.31\* | 2,22 |
| 4.14 | 2,48 | 4.32 | 2,88 |
| 4.17 | 3,59 | 4.34 | 3,74 |
| 4.18 | 3,01 | 4.35 | 3,24 |

Примітка.\* - СlоgР – десятинний логарифм коефіцієнта розподілення в системі октанол-вода, розрахований у програмі ACD Labs.

Таблиця 4.7

Порівняння ліпофільності деяких синтезованих сполук за експериментальними даними та даними комп'ютерної програми ACD Labs

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № сполуки | Величина lоgР за даними ACD Labs | Експериментально встановлена величина lоgР |
| 1 | 2 | 3 |
| 4.14 | 2,75±1,54 | 3,9±0,14 |
| 4.24 | 2,38±1,46 | 3,5±0,11 |

Експериментальне дослідження ліпофільності підтвердило доцільність застосування комп’ютерних програм для визначення коефіцієнту розподілу малорозчинних у воді сполук. За даними комп’ютерної програми Chem. Draw Ultra 8,0 всі N- та S-заміщені шестичленних азотовмісних гетероциклів мають ліпофільність в межах від -1 до +5, тобто оптимальну для біодоступності.

Отже, з наведених результатів видно, що похідні піридину мають найменшу ліпофільність, а заміна гетероциклічної системи на акридин або тетрагідроакридин призводить до збільшення ліпофільності аналогічних сполук.

**4.4 Константи іонізації N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

Відомо, що органічні сполуки, як правило, є достатньо слабкими кислотами та основами. Структурні зміни в їх молекулі призводять до збільшення або зменшення кислотності та основності. Варіюючи замісники в кислотах і основах, можливо керувати ступенем їх іонізації, тобто кількістю іонізованих форм у розчинах, що важливо для проявлення біологічної активності, зокрема за рахунок змінення проникання речовин через мембрани та за рахунок різноманітної взаємодії з мембранами нейтральних і іонізованих молекул.

Також відомо, що активність багатьох антибактеріальних препаратів групи акридину залежить від константи іонізації цих сполук [229]. Максимально іонізовані сполуки мають найбільшу бактеріостатичну активність. Саме концентрація катіону (а не загальна кількість речовини) визначає бактеріостатичну дію похідних акридину.

Експериментально встановлено рКа двох Ѕ-гетерилзаміщених N-ацетил-L-цистеїну (сполуки **4.14**, **4.24**) та порівняно їх з теоретичними значеннями, які були розраховані за допомогою комп’ютерної програми ACD Labs 11,0 (табл. 4.8, рис. 4.12).

Таблиця4.8

Константи іонізації Ѕ-гетерилзаміщених N-ацетил-L-цистеїну

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № сполуки | Теоретичне значення  рКа | Експериментально встановлене значення рКа |
| 4.14 | рКа1 = 4,35±0,73  рКа2 = 7,52±0,96 | рКа1 = 4,9  рКа2 = 8,0 |
| 4.24 | рКа1 = 4,78±0,69  рКа2 = 7,44±0,87 | рКа1 = 5,0  рКа2 = 8,1 |



А Б

Рис. 4.12. Криві титрування S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїну (сполука **4.14**) (А) та S-(акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїну (сполука **4.24**) (Б)

Значення рКа1 відповідає карбоксильній групі цистеїну (у порівнянні з карбоксильною групою чистого цистеїну рКа = 1,71), значення рКа2 відповідає гетероциклічному нітрогену (у порівнянні з акридином рКа = 8,4).

У сполук відбувається зменшення основних властивостей гетероциклічного нітрогену під впливом електроноакцепторного замісника – карбоксильної групи (негативний індукційний ефект) [232-235].

**Розділ 5**

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ ХІМІЧНОЮ БУДОВОЮ І БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДАХ похідних N- та**

**S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

Токсичність S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних досліджували на 3-х різних таксономічних групах організмів: бактерії (антибактеріальна активність), рослини (цитотоксичність) та ссавці (гостра токсичність).

Інші види біологічної активності було обрано на основі аналізу комп’ютерного прогнозу та за результатами токсикологічних експериментів.

**5.1 Гостра токсичність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних**

Враховуючи необхідність вивчення різних видів біологічної дії, що моделюють на експериментальних тваринах, виникла потреба дослідити поріг гострої токсичності та нешкідливості зазначеного ряду сполук.

Результати дослідження гострої токсичності N та S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних, наведені у табл. 5.1 та на рис. 5.1, свідчать, що їх ЛД50 знаходиться в межах від 56,4 мг/кг, для деяких S-акридинзаміщенних L-цистеїну, і становить більше 2000 мг/кг для деяких S-піридинпохідних.

У результаті проведених експериментальних досліджень вивчено залежність гострої токсичності N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних від гетероциклічної системи, що входить до складу молекули.

Синтезовані сполуки за класифікацією К.К. Сидорова належать у більшості випадків до малотоксичних і нетоксичних речовин.

Таблиця 5.1

Гостра токсичністьпохідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  з/п | | Сполука | | | ЛД50,  мг/кг | | | №  з/п | Сполука | | | ЛД50,  мг/кг |
| 1 | | 2 | | | 3 | | | 1 | 2 | | | 3 |
|  | | | | | | | |  | | | | |
| 4.1 | | R = NH2  R1 = OH  R3 = Н | | | >2000 | | |  | | | | |
| 4.2 | | R = NH2.HCl  R1 = ОСН3  R3 = Н | | | 873±170 | | | 4.10\* | R = NH2.HCl  R1 = OH  R3 = Н | | | 417±40 |
| 4.3 | | R = NHCO(CH2)2COOH  R1 = OH  R3 = Н | | | >1600 | | | 4.11 | R = NH2.HCl  R1 = ОСН3  R3 = Н | | | 77,0±12,2 |
| 4.4\* | | R = NH2.HCl  R1 = OH  R3 = Н | | | 832±81 | | | 4.12 | R = NH2  R1 = ОСН3  R3 = Н | | | 283±23,0 |
| 4.5\* | | R = H  R1 = OH  R3 = CООН | | | 715±100 | | | 4.13 | R = NHCO(CH2)2COOH  R1 = OH  R3 = Н | | | 873±170 |
| 4.6\* | | R = H  R1 = OH  R3 = Н | | | 624±83 | | | 4.14 | R = NHCOCH3  R1 = OH  R3 = Н | | | >1000 |
| 4.7 | | R = NH2  R1 = ONа  R3 = Н | | | >1200 | | | 4.15\* | R = H  R1 = OH  R3 = Н | | | 782±92 |
| 4.8 | | R = H  R1 = ONа  R3 = СОONа | | | 4960±66 | | | 4.16\* | R = NHCOCH3  R1 = OH  R3 = Н | | | 675±48 |
| Продовження таблиці 5.1 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | | 2 | | | 3 | | | 1 | 2 | | | 3 |
|  | | | | | | | | 4.17 | R = H  R1 = OH  R3 = Н | | | 386±52 |
| 4.18\* | R = H  R1 = OH  R3 = СООН | | | 670±66 |
| 4.9\* | | R1 = OH  R3 = Н | | 694±135 | | | | 4.19\* | R = ОН  R1 = OH  R3 = Н | | | 661±64 |
|  | | | | | | | | 4.26\* | R = H  R1 = OH  R3 = Н | | | 83,2±8,1 |
| 4.27\* | R = H  R1 = OH  R3 = СООН | | | 174±34 |
| 4.20 | | R = NH2  R1 = ONа  R3 = Н | | | 804±205 | | | 4.28 | R = H  R1 = OH  R3 = СООН | | | 681±117 |
| 4.21 | | R = H  R1 = ONа  R3 = СООNа | | | 747±139 | | | 4.29 | R = NH2  R1 = ONа  R3 = СООNа | | | 566±68 |
|  | | | | | | | | 4.30 | R = NH2  R1 = OH  R3 = Н | | | 250±29 |
| 4.31 | R = NH2  R1 = ОNа  R3 = Н | | | - |
| 4.22\* | | | R1 = OH  R3 = Н | | 166±16,0 | | | 4.32 | R = ОН  R1 = OH  R3 = Н | | | 900±108 |
| 4.23\* | | | R1 = OH  R3 = СН3 | | 566±68 | | |  | | | | |
| Продовження таблиці 5.1 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | | | 2 | | | | 3 | 1 | | 2 | 3 | |
|  | | | | | | | |  | | | | |
| 4.33\* | R1 = OH  R3 = Н | | | 71,4±5,6 |
| 4.24 | R = NHCOCH3  R1 = OH  R3 = Н | | | | | 714±56 | | 4.34\* | R1 = OH  R3 = СН3 | | | 166±16,0 |
| 4.25\* | R = NHCOCH3  R1 = OH  R3 = Н | | | | | 438±85 | | 4.35 | R1 = OH  R3 = Н | | | 56,4±4,5 |

Примітка. \* - R2 = HCl.

Виняток становлять метиловий естер Ѕ-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл)-L-цистеїну (сполука **4.11**), гідрохлорид 3-(акридин-9-ілтіо)пропіонової кислоти (сполука **4.26**), гідрохлорид акридин-9-ілтіооцтової кислоти (сполука **4.33**) та S-(акридин-9-ілтіо)оцтова кислота (сполука **4.35**), які виявилися помірно токсичними сполуками (LD50 – 77 г/кг, 83 г/кг, 71 г/кг та 56,4 г/кг відповідно).

При внутрішньочеревному введенні речовин дослідним мишам, починаючи з дози 50 г/кг, у тварин відзначали ознаки інтоксикації у вигляді неспокою, гіперкінезів протягом декількох годин. При підвищенні дози до 100 мг/кг загибель тварин спостерігалась протягом двох діб. Серед S-заміщених піридину найбільшу токсичність має гідрохлорид S-(піридин-4-іл)пропіонової кислоти (сполука **4.6**). Її токсичність складає 624±83 мг/кг. Серед S-похідних акридину та тетрагідроакридину – S-(акридин-9-ілтіо)оцтова кислота (сполука **4.35**) і метиловий естер Ѕ-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл)-L-цистеїну (сполука **4.11**), відповідно.

Аналізуючи залежність гострої токсичності від хімічної структури сполук визначено вплив зміни системи гетероциклу. Встановлено, що найменшу токсичність мають S-похідні піридину, що, імовірно, пов'язано із структурною схожістю цих сполук з природними речовинами – вітаміном В6 та В3 (нікотиновою кислотою). При заміні гетероциклічної системи токсичність збільшується в аналогічних сполуках в ряду піридин – тетрагідроакридин – акридин, що, пов'язано з підвищенням ліпофільності сполук.

Етерифікація кислот спиртами призводить до збільшення токсичності. Ацилювання базових структур ацетильною та сукциноїльною групами приводить до зниження гострої токсичності, що імовірно пов'язано з детоксикуючими властивостями ацилюючих агентів (за виключенням   
S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну). Зокрема, із низькою токсичністю фармакофора – бурштинової кислоти, LD50 якої становить – 1400 мг/кг.

Рис. 5.1. Гостра токсичність похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів в залежності від типу гетероциклічної системи

Модифікація гідрогену карбоксильної групи та утворення натрієвих і динатрієвих солей супроводжується значним зниженням токсичності відносно вихідних кислот, імовірно, за рахунок їх кращої доступності. Гостра токсичність солей знаходиться на рівні 566-1200 мг/кг. Слід зазначити, що серед солей найменшу токсичність мають S-похідні піридину (сполука **4.7**). Найбільш токсичними виявились солі S-акридину (сполука **4.29**).

Скорочення карбонового ланцюга кислот (сполуки **4.9**, **4.22**, **4.33**, **4.35**) призводить до помірного збільшення токсичності, але не має вирішального значення. Подальша модифікація структури (сполуки **4.19**, **4.32**) – заміна аміногрупи на оксигрупу, призводить до зменшення гострої токсичності. Серед всіх 3-х класів сполук найбільш токсичними є оцтові та пропіонові кислоти і метилові естери.

Отже, той факт, що у своїй більшості синтезовані сполуки належать до мало- та нетоксичних речовин, є важливим для їх практичного використання, оскільки значний рівень токсичності деяких лікарських препаратів обмежує спектр їх впровадження в практику.

Встановлено, що значний вплив на токсичність цього ряду сполук має природа гетероциклічної системи: токсичність збільшується в аналогічних сполуках в ряду піридин – тетрагідроакридин – акридин. Блокування аміногрупи ацильним фрагментом і модифікація гідрогену карбоксильної групи з утворенням натрієвих і динатрієвих солей зменшує токсичність сполук. Ці залежності між хімічною будовою та гострою токсичністю в ряду N та S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних у подальшому можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу з метою отримання малотоксичних і нетоксичних сполук.

Результати вивчення гострої токсичності 4–тіопохідних хіноліну наведені в табл. 5.2. Дані проведених досліджень гострої токсичності свідчать, що синтезовані сполуки належать до помірно токсичних, а в більшості випадків – до мало і нетоксичних сполук. ЛД50 вивчених сполук знаходиться в межах від 140 до 1300 мг/кг. У випадку кислот найбільшу токсичність має S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука **4.36**). Її ЛД50 складає 420±17,5 мг/кг.

Таблиця 5.2

Гостра токсичність 4-тіопохідних хіноліну

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № сполук | ЛД50. мг/кг | № сполук | ЛД50. мг/кг |
| 4.36 | 42017,5 | 4.56 | 23110,8 |
| 4.37 | 93210,8 | 4.57 | 1437,5 |
| 4.38 | 123421,4 | 4.44 | 128021,7 |
| 4.39 | 3807,5 | 4.45 | 17014,3 |
| 4.40 | 92414,7 | 4.46 | 72017,4 |
| 4.41 | 118418,3 | 4.47 | 83012,7 |
| 4.42 | 35011,4 | 4.48 | 91511,4 |
| 4.43 | 9108,4 | 4.44 | 128021,7 |
| 4.47 | 98019,8 | 4.45 | 17014,3 |
| 4.48 | 1857,9 | 4.46 | 72017,4 |
| 4.49 | 51218,3 | 4.58 | 19513,2 |
| 4.50 | 71721,2 | 4.59 | 21914,5 |
| 4.51 | 1696,3 | 4.60 | 41218,9 |
| 4.52 | 41218,9 | 4.61 | 128421,4 |
| 4.53 | 63831,2 | 4.62 | 6807,15 |
| 4.54 | 5717,3 | 4.63 | 99414,9 |
| 4.55 | 21211,5 | 4.64 | 128418,3 |

Введення в 6-те положення хінолінового циклу метокси (ОСН3) або етокси (ОС2Н5) груп призводить до зменшення токсичності в 2-3 рази (табл. 5.2). Так, S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука **4.38**) та S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука **4.36**) відносяться до малотоксичних сполук. Їх ЛД50 – 932±10,8 мг/кг та 1254±21,4 мг/кг відповідно. Натрієві та калієві солі цих кислот мають токсичність, що наближається до токсичності вихідних кислот [173]. Етерифікація даних кислот призводить до збільшення токсичності (сполуки **4.39-4.41**). Це пов’язано, імовірно, із збільшенням ліпофільності ефірів і їх кращим проникненням через мембрану клітини.

Гостра токсичність N-похідних даних кислот суттєво не відрізняється від токсичності відповідних кислот та їх солей. Однак у всіх випадках простежується закономірність – введення в 6-те положення хінолінового циклу метокси (ОСН3) або етокси (ОС2Н5) груп призводить до зменшення токсичності сполук (сполуки **4.49-4.51**).

При переході від кислот до гідразидів та іліденгідразидів гостра токсичність збільшується у 2-4 рази (сполуки **4.42-4.45**). Однією з найбільш токсичних сполук виявився гідразид S-(2-метилхінолін-4-іл) L-цистеїну (сполука **4.48**). Його ЛД50 – 185±7,9 мг/кг. Але слід відмітити, що деякі іліденгідразиди токсичніші, ніж сам гідразид (сполуки **4.50**, **4.51**). Іліденгідразиди, які мають в бензиліденовому залишку нітрогрупу більш токсичні, ніж вихідні гідразиди.

* 1. **Антибактеріальна активність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних**

Резистентність мікроорганізмів до багатьох хіміотерапевтичних засобів та високе поширення захворювань, викликаних патогенними бактеріями, потребують постійного цілеспрямованого пошуку та створення нових малотоксичних сполук з протимікробною активністю. Виходячи з цього та за результатами комп’ютерного прогнозу, було вивчено антибактеріальну активність S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних. Результати цього дослідження подані в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Антибактеріальна активність S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № сполуки | Мінімальна пригнічувальна концентрація, мкг/мл | | | |
| *Escherichia coli* | *Bacillus subtilis* | *Staphilococcus aureus* | *Pseudomonas aeruginosa* |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4.1 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.2 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.3 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.4 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.5 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.6 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.7 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.8 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.9 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.10 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.11 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.12 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.13 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.14 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.15 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.16 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.17 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.18 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.19 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.20 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.21 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.22 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| Продовження таблиці 5.3 | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4.23 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.24 | >500 | 500 | >500 | >500 |
| 4.25 | >500 | 500 | >500 | >500 |
| 4.26 | >500 | 500 | 500 | >500 |
| 4.27 | >500 | 500 | >500 | >500 |
| 4.28 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.29 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| 4.30 | 12,5 | - | >250 | >250 |
| 4.31 | 50 | - | 50 | 100 |
| 4.32 | - | - | - | - |
| 4.33 | >500 | 500 | >500 | >500 |
| 4.34 | >500 | 500 | >500 | >500 |
| 4.35 | 250 | - | 250 | 250 |
| Етакридину лактат | 31,2 | >250 | 31,2 | 250 |

Примітка. – - дія сполуки на дану культуру не вивчалась.

Ряд авторів пов'язують бактеріостатичну дію похідних акридину з їх безпосереднім впливом на структуру та функцію нуклеїнових кислот. Механізм їх протимікробної дії пояснюється утворенням комплексних сполук з ДНК або РНК, що, крім того, знижує резистентність мікроорганізмів до антибіотиків і сульфаніламідних препаратів [61]. Похідні акридину вбудовуються в молекули нуклеїнових кислот між сусідніми парами основ (інтеркаляція) та змінюють їх структуру. Інший механізм дії пов'язаний з інгібуванням ДНК-полімерази бактерій шляхом зв'язування з матричною ДНК.

Також відомо, що деякі похідні акридину, наприклад риванол (етакридину лактат), викликають коагуляцію білків та інгібують ферменти мікроорганізмів [4].

Як видно з наведених даних більшість синтезованих сполук не проявляють антибактеріальної активності за досліджуваних концентрацій. Виключення становлять деякі S-похідні акридину. Сполуки **4.24-4.27**, **4.33** та **4.34** за концентрації 500 мкг/мл протягом першої доби затримують ріст *B. subtilis*, а сполука **4.26** (гідрохлорид 3-(акридин-9-ілтіо)пропіонової кислоти) затримує також ріст золотавого стафілококу, тобто проявляють бактеріостатичну дію. Значною антибактеріальною активністю відрізняються натрієва сіль S-(акридин-9-іл)-L-цистеїну (сполука **4.31**), яка блокує ріст кишкової палички за 50 мкг/мл, та S-(акридин-9-іл)-L-цистеїн (сполука **4.30**) – за 12,5 кг/мл. Натрієва сіль S-(акридин-9-іл)-L-цистеїну (сполука **4.31**) також активна проти *S. aureus* та *P. aeruginosa* (50 мкг/мл та 100 мкг/мл, відповідно) [61, 169].

S-(акридин-9-іл)оцтова кислота (сполука **4.35**) за концентрації   
250 мкг/мл пригнічує життєдіяльність клітин *E. coli*, *S. aureus* та   
*P. aeruginosa*, чим відрізняється від відповідного гідрохлориду (сполука **4.33**), який не проявляє активність при цій концентрації.

Можна зробити висновок, що заміна гетероциклу у відповідних сполуках піридину та тетрагідроакридину на акридин приводить до появи антибактеріальної активності. Блокування карбоксильних груп бурштинової кислоти (сполука **4.27**) і утворення динатрієвої солі призводить до зменшення бактеріостатичної дії (сполука **4.29**). Утворення N-ацильних похідних та збільшення вуглецевого ланцюга кислот на –СН2-групу (з оцтової до пропіонової) також зменшує антибактеріальну активність.

Утворення натрієвої солі (сполука **4.31**) приводить до збільшення антибактеріальної дії порівняно з S-(акридин-9-іл)-L-цистеїном (сполука **4.30**), імовірно, за рахунок підвищення водорозчинності сполуки. Розгалуження карбонового ланцюга пропіонової кислоти (сполука **4.34**) сприяє зменшенню активності. Гідрохлорид 2-(акридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.27**) має слабку бактеріостатичну дію, імовірно, також за рахунок кращої водорозчинності, на відміну від (акридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.28**), яка зовсім не має такого типу активності.

**5.3 Вплив N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних на поділ та ріст рослинних клітин (цитотоксичність сполук)**

Відомо, що механізм цитотоксичності може бути зумовлений декількома факторами: пригніченням синтезу білків, РНК, ДНК тощо, порушенням іонного балансу, впливом на процеси дихання, фотосинтезу, окислювального фосфорилювання та ін. Будь-який інгібітор може впливати на декілька процесів. Крім того, пригнічення або стимуляція одного процесу може викликати ланцюг вторинних змін. Дія інгібітору не завжди може визначатися унікальними особливостями структури його молекули, а може бути пов'язана з іншими властивостями, наприклад, з розчинністю у воді або в ліпоїдах. Тобто зовсім не обов'язково, щоб сполука вступала в будь-які хімічні реакції всередині клітини [207].

Залежно від цього дію інгібіторів поділяють на специфічну (коли вона зумовлена унікальними особливостями молекули) та неспецифічну.

Винятково зручним об’єктом для вивчення цитотоксичної дії з усіх органів рослини є корінь, адже в ньому всі процеси росту та морфогенезу протікають в «найбільш чистому вигляді».

Цитотоксичність речовин досліджували головним чином на їх солях та гідрохлоридах, що пов’язано з їх кращою водорозчинністю (табл. 5.4). Кращі результати подано у формі графіків, на яких відображено залежність вимірюваних показників від концентрації. Показники контролю (вода) взято за нуль.

Таблиця 5.4

Цитотоксичність S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних

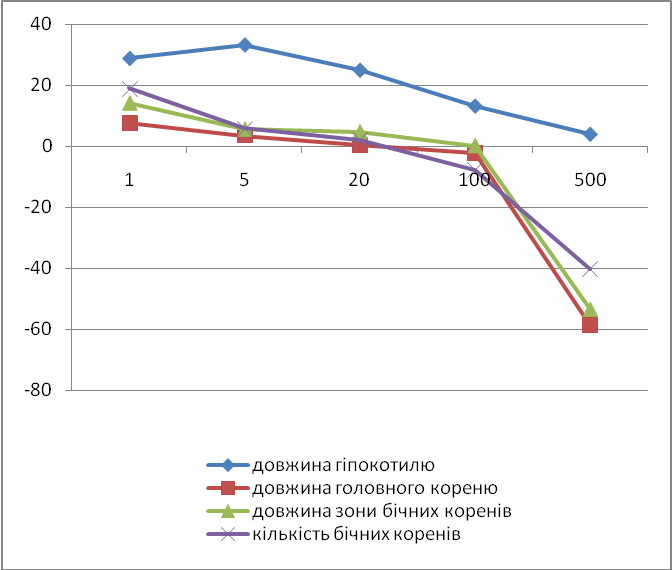
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № спо-луки | Вимірювані показники  (% інгібування або  стимуляції) | | Концентрація, мкг/мл | | | | |
| 1 | 5 | 20 | 100 | 500 |
| 1 | 2 | | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4.2 | Довжина гіпокотиля | | 28,80\* | 33,20\* | 24,95\* | 13,26\* | 4,07 |
| Довжина головного кореня (ДГК) | | 7,54 | 3,33 | 0,22 | -2,27 | -58,69\* |
| Довжина зони росту бічних коренів (ДЗРБК) | | 14,24\* | 5,65 | 4,82 | 0,24 | -53,53\* |
| Кількість бічних коренів (КБК) | | 18,95\* | 5,80 | 2,12 | -7,73 | -40,20\* |
| 4.3 | Довжина гіпокотиля | | -15,50\* | -22,76\* | -2,48 | -0,42 | -13,03\* |
| ДГК | | -21,52\* | -10,16\* | 1,37 | 5,39 | -49,08\* |
| ДЗРБК | | -26,74\* | -22,23\* | 4,16 | -4,65 | -52,21\* |
| КБК | | -27,71\* | -20,74\* | 0,53 | 3,18 | -39,44\* |
| 4.4 | Довжина гіпокотиля | | -1,60 | -1,70 | -1,80 | -4,70 | -5,90 |
| ДГК | | 27,45\* | 13,70 | 16,00 | 27,64\* | -24,10 |
| ДЗРБК | | 43,70\* | 19,30 | 14,77 | 38,8\* | 0,60 |
| КБК | | 14,3 | 16,52 | 6,28 | 20,6 | -17,07 |
| 4.5 | Довжина гіпокотиля | | -16,23\* | -17,70\* | -14,06\* | -14,71\* | -27,35\* |
| ДГК | | -2,99 | -2,55 | -7,67 | -11,03\* | -46,74\* |
| ДЗРБК | | -5,33 | -3,88 | -4,97 | -12,05\* | -54,03\* |
| КБК | | -7,80\* | -3,66 | 0,49 | 1,46 | -29,02\* |
| 4.7 | Довжина гіпокотиля | | -7,13 | 0,81 | 10,36\* | -8,95\* | -2,22 |
| ДГК | | -1,86 | -3,65 | -5,04 | -13,43\* | -49,56\* |
| ДЗРБК | | 0,25 | -0,75 | -5,58 | -17,65\* | -57,84\* |
| КБК | | -14,86\* | -11,88\* | -16,52\* | -24,35\* | -41,81\* |
| Продовження таблиці 5.4 | | | | | | | |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4.8 | | Довжина гіпокотиля | 30,60\* | -1,04 | 28,66\* | 12,99\* | 53,36\* |
| ДГК | 20,25\* | -13,68\* | 3,71 | -2,27 | 13,96\* |
| ДЗРБК | 25,37\* | -22,01\* | 4,07 | -3,27 | 19,91\* |
| КБК | 16,40\* | -28,83\* | -8,83 | -3,06 | 5,41 |
| 4.9 | | Довжина гіпокотиля | -11,63\* | 2,50 | -5,75 | 4,80 | -19,72\* |
| ДГК | -11,23\* | -4,96 | -13,95\* | -11,82\* | -65,59\* |
| ДЗРБК | -3,77 | -1,02 | -10,71\* | -8,91 | -69,31\* |
| КБК | 3,98 | 1,09 | -2,81 | 13,73\* | -26,29\* |
| 4.10 | | Довжина гіпокотиля | 10,75\* | 13,26\* | 10,65\* | 1,82 | 20,62\* |
| ДГК | 1,54 | 6,20 | 0,36 | -2,11 | -0,40 |
| ДЗРБК | 3,53 | 9,48\* | 0,43 | -2,11 | 6,50 |
| КБК | 4,14 | 4,78 | -7,08 | -20,4\* | -4,32 |
| 4.12 | | Довжина гіпокотиля | - | -9,05 | -4,71 | -21,39\* | -29,66\* |
| ДГК | - | -5,22 | 0 | -13,39\* | -17,12\* |
| ДЗРБК | - | -11,80\* | 0,44 | -18,48\* | -23,46\* |
| КБК | - | -18,19\* | -10,65\* | -37,04\* | -36,76\* |
| 4.18 | | Довжина гіпокотиля | 14,26\* | 16,66\* | 9,41 | 23,80\* | -23,00\* |
| ДГК | 11,92\* | 7,63 | 12,92\* | 17,02\* | -30,40\* |
| ДЗРБК | 31,30\* | 23,22\* | 29,92\* | 38,70\* | -25,92\* |
| КБК | 12,91\* | -6,00 | 4,86 | -0,88 | -29,62\* |
| Продовження таблиці 5.4 | | | | | | | |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4.20 | | Довжина гіпокотиля | -2,12 | -8,61\* | -1,41 | -6,96 | 2,15 |
| ДГК | -5,03 | -7,04 | -15,25\* | -10,70\* | -11,64\* |
| ДЗРБК | 0,04 | -5,50 | -10,15\* | -11,31\* | -9,34 |
| КБК | -8,84 | -13,04\* | -19,06\* | -30,00\* | -34,28\* |
| 4.21 | | Довжина гіпокотиля | 18,46\* | -14,58\* | 15,04\* | 7,19 | 2,33 |
| ДГК | 11,62\* | 13,03\* | 22,55\* | 21,72\* | -2,77 |
| ДЗРБК | 15,16\* | 12,77\* | 31,95\* | 27,06\* | -0,87 |
| КБК | 28,03\* | 12,29\* | 37,05\* | 20,95\* | -11,58\* |
| 4.22 | | Довжина гіпокотиля | -4,80 | -19,22\* | -16,88\* | -26,85\* | -65,45\* |
| ДГК | 8,94\* | -3,09 | -2,52 | -8,19 | -94,46\* |
| ДЗРБК | 15,79\* | -6,50 | -2,23 | -9,22 | -95,36\* |
| КБК | 2,06 | -16,74\* | -3,63 | -24,32\* | -75,23\* |
| 4.24 | | Довжина гіпокотиля | -20,42\* | -24,06\* | -23,48\* | -22,90\* | -36,97\* |
| ДГК | -20,57\* | -18,06\* | -30,97\* | -28,81\* | -46,33\* |
| ДЗРБК | -30,83\* | -21,11\* | -35,34\* | -34,89\* | -52,62\* |
| КБК | -32,53\* | -18,15\* | -14,62\* | -25,82\* | -20,88\* |
| 4.25 | | Довжина гіпокотиля | 1,65 | -5,82 | -12,18\* | -10,12\* | -31,00\* |
| ДГК | 3,14 | -4,76 | -7,15 | -8,64\* | -31,99\* |
| КБК | -7,58 | 1,94 | 10,44\* | 12,85\* | -11,00\* |
| Продовження таблиці 5.4 | | | | | | | |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4.26 | | Довжина гіпокотиля | - | -29,30\* | -15,10\* | -9,96\* | -18,86\* |
| ДГК | - | -14,25\* | -5,50 | -11,38\* | -34,70\* |
| ДЗРБК | - | -18,12\* | -8,55 | -12,18\* | -37,60\* |
| КБК | - | -16,59\* | 0,50 | -5,75 | -19,23\* |
| 4.27 | | Довжина гіпокотиля | - | 39,38\* | -2,10 | 28,74\* | -50,37\* |
| ДГК | - | 18,12\* | -5,97 | -2,66 | -59,44\* |
| ДЗРБК | - | 20,17\* | -7,67 | -13,27\* | -74,78\* |
| КБК | - | 9,27 | -7,64 | -3,01 | -40,00\* |

Примітки:

1. – - дія сполуки за даної концентрації не вивчалась.
2. \* - Р < 0,05 порівняно з контролем. Контроль (дистильована вода) прийнято за нуль.

Майже всі досліджені сполуки за концентрації 500 мкг/мл мають цитотоксичну дію. Найбільш цитотоксичними серед перевірених речовин виявились гідрохлориди S-(піридин-4-іл)оцтової кислоти (сполука **4.9**) та S-(3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-іл)оцтової кислоти (сполука **4.22**).

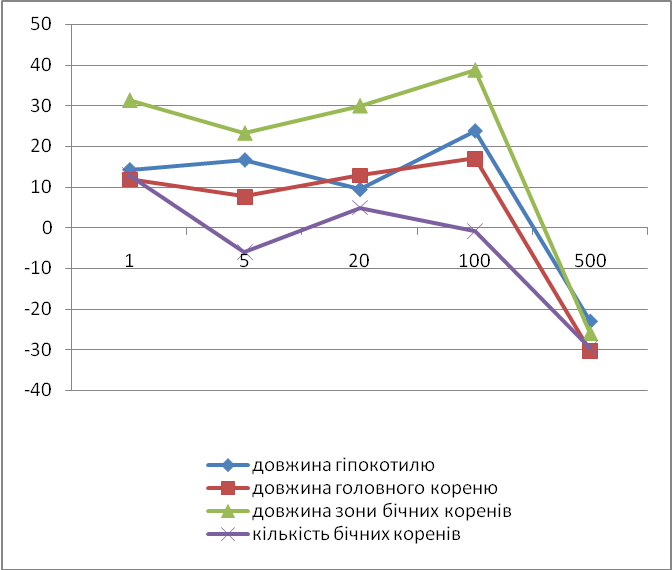
На рис. 5.2 і 5.3 видно, що пригнічення росту паростків підсилюється зі збільшенням концентрації від 1 мкг/мл до 5 мкг/мл, потім майже не змінюється між 5 та 100 мкг/мл (плато на графіках), а потім знову посилюється між 100 і 500 мкг/мл. Плато на кривих не можна пояснити закономірностями проникнення речовин у клітини паростків. Якби ступінь пригнічення росту залежав просто від концентрації речовини у клітинах, то вона зростала б зі збільшенням концентрації розчину, в якому пророщували насіння, що спостерігається по обидва боки від плато. Отже, посилення інгібуючої дії сполук визначається не тільки накопиченням їх у клітинах.



Концентрація, мкг/мл

%

Рис. 5.2. Вплив гідрохлориду метилового естеру S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp.* (сполука **4.2**)



Концентрація, мкг/мл

%

Рис. 5.3 Вплив гідрохлориду 2-(3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp*. (сполука **4.18**)

Можна припустити, що досліджувані сполуки пригнічують процеси, які визначають швидкість росту паростків не в даний час, а через деякий час після початку впливу. Ці процеси відрізняються за чутливістю до досліджуваних речовин. Ріст клітин, що розтягуються та від яких залежить приріст у перший час після перенесення в розчин, малочутливий. А процеси, що проходять у меристемі (поділ клітин і підготування їх до розтягування), навпаки, дуже чутливі, але їх пригнічення позначається на рості паростків після певного часу.

У зв'язку з різною чутливістю цих процесів можна припустити, що вони інгібуються за рахунок різних механізмів дії досліджуваних речовин. Клітини, що розтягуються, насичуються вже за 5 мкг/мл і при подальшому збільшенні концентрації до 100 мкг/мл дія сполуки на них суттєво не посилюється, поки не починає проявлятися другий механізм. У результаті й утворюється плато на графіках [207].

Узагальнюючи все сказане вище, можна зазначити, що серед досліджених сполук загалом найменш цитотоксичними виявились S-заміщені піридину та 1,2,3,4-тетрагідроакридину. Серед цих 2-х класів речовин спостерігаються однакові тенденції до зміни цитотоксичності залежно від хімічної структури. Так, етерифікація кислот спиртами й утворення натрієвої солі призводить до збільшення цитотоксичності порівняно з вихідними кислотами, а модифікація карбоксильних груп з утворенням динатрієвих солей – значно її зменшує. Також в обох групах сполук найбільш цитотоксичними виявилися S-гетерилоцтові кислоти (сполуки **4.9** і **4.22**). Серед заміщених піридину утворення сукциноїльних похідних і заміна залишку L-цистеїну на залишок бурштинової кислоти призводить до збільшення цитотоксичності.

S-похідні акридину виявились найбільш цитотоксичними сполуками, вони пригнічують ріст паростків *Cucumis* *sativus* майже при всіх концентраціях. Ці дані повністю корелюють з результатами дослідження антибактеріальної активності, які підтверджують наявність у S-заміщених акридину токсичних ефектів.

Отже, S-гетерилзаміщені тіокислоти та їх похідні на всіх 3-х типах дослідження токсичності проявляють однаковий ефект залежності біологічної дії від хімічної структури молекули.

Оскільки на цей час проблема пошуку ефективних та екологічно безпечних ростостимулюючих засобів є дуже актуальною, то за результатами дослідження впливу S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних на поділ та ріст рослинних клітин нами відібрано для застосування як стимулятору кореневої системи огірків дигідрохлорид S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну, що показав позитивну тенденцію зміни вимірюваних параметрів.

**5.3.1 Ростостимулююча активність дигідрохлориду S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну**

У вирішенні проблеми стабілізації виробництва високоякісної продукції рослинництва важливого значення набуває удосконалення агротехнологічного процесу вирощування основних сільськогосподарських культур.

Відомо, що інтенсивні технології вирощування базуються на широкому застосуванні мінеральних добрив та пестицидів, однак неконтрольоване їх використання є економічно збитковим й екологічно небезпечним. Тому, останнім часом, особливої актуальності набуває пошук альтернативних засобів впливу на формування господарськоцінної частини урожаю сільськогосподарських культур.

У сучасних умовах перспективним є впровадження біологічно активних речовин (БАР), у тому числі фітогормонів – регуляторів (стимуляторів) росту і розвитку рослин (РРР). Їх застосування в землеробстві, рослинництві та лісівництві дає результати, яких не можна досягнути іншими методами. Використання цих препаратів дозволяє повніше реалізувати генетичні можливості, підвищити стійкість рослин проти стресових факторів біотичної та абіотичної природи і в кінцевому результаті збільшити урожай і поліпшити його якість [236, 237].

Згідно з сучасними уявленнями, під РРР розуміють природні та синтетичні органічні речовини, яким властива значна біологічна активність і які у малих дозах змінюють фізіологічні й біохімічні процеси, ріст, розвиток і формування урожаю сільськогосподарських рослин, та є нетоксичними [238].

Нині створення нових препаратів відбувається за двома напрямами: на основі природної сировини та методами хімічного синтезу. Для успішної реалізації вирішення цього завдання важливо вивчити вплив хімічної структури речовин на їх біологічну активність, оскільки це дозволить значно оптимізувати процес первинного скринінгу, зробити його більш спрямованим та значно прискорити пошук сполук з максимально вираженою активністю.

Відомо, що всі РРР можна умовно поділити на декілька груп залежно від їх здатності впливати на процеси клітинного поділу, керувати процесами розтягування й формування клітинної стінки, змінювати її структуру та архітектоніку, фізико-хімічні й механічні властивості, габітус всієї рослини, її стійкість проти полягання тощо. Одні об’єднують біологічно активні речовини, які контролюють клітинну диференціацію, органо- і формоутворення, взаємодію між частинами і органами рослин, вибірково і специфічно включаються в найважливіші метаболічні процеси – дихання, фотосинтез, транспорторганічних речовин, беруть участь у регуляторних механізмах клітини на метаболічному рівні.

До окремої групи біологічно активних речовин належать сполуки, за допомогою яких можна керувати станом спокою і процесами старіння клітини та в цілому рослини. Вони використовуються для виведення із стану спокою рослин або їх частин, регуляції процесів дозрівання листя, плодів та ін.

Основні природні РРР включають ауксини, цитокініни, гібереліни, абсцизову кислоту та етилен. Крім того, до фітогормонів належать так звані нетрадиційні фітогормони: брасиностероїди, саліцилова і жасмонова кислоти.

До синтетичних РРР належать препарати, що є структурними аналогами природних фітогормонів, а також гербіциди та ретарданти. За гострою токсичністю для тварин синтетичні РРР належать до помірно- або малотоксичних сполук, слабко кумулятивні, не мають резорбтивної та сенсибілізуючої дії [239-247].

Аналіз стану використання біологічно активних речовин показує, що в усьому світі на великих площах застосовують не ендогенні сполуки, а синтетичні РРР. Фітогормони природного походження через їх високу вартість за деякими винятками недоцільно застосовувати у виробничих умовах.

У зв'язку з посиленням вимог до агрохімікатів в Україні проводяться багатопланові роботи зі створення РРР нового покоління (синтетичних і природних), зокрема всебічне дослідження їх фізико-хімічних, фізіологічних та токсикологічних властивостей до впровадження в сільськогосподарське виробництво. Критеріями оцінювання РРР є висока ефективність дії, екологічна безпечність, відсутність фітотоксичності та технологічність застосування [239].

Широкомасштабне виробниче застосування регуляторів росту рослин у нашій державі тільки розпочинається. Тому для успішного їх практичного використання важливе значення мають результати досліджень закономірностей дії цих препаратів. Так, показано, що фітогормони виявляють свою дію лише тоді, коли в рослинах їх недостатньо (при проростанні насіння, цвітінні, порушенні цілісності організму, при дії несприятливих умов зовнішнього середовища тощо). Фізіологічна дія фітогормонів та ефективність їх застосування залежать також від виду і концентрації препаратів, виду рослин, фази їх росту, розвитку і фізіологічного стану, рівня мінерального живлення, а також погодних умов року певної агрокліматичної зони вирощування.

Досягнення позитивного ефекту від застосування рістрегулюючих речовин можливе лише за оптимальної концентрації робочого розчину препарату, оскільки більшість біологічно активних речовин працюють як стимулятори у низьких дозах, а у високих – як інгібітори.

Перспективними для використання у сільському господарстві є синтетичні РРР із групи похідних піридину. На сьогодні відомо понад 125 сполук похідних піридину, зокрема N-оксидів піридину. Серед них виявлено екологічно нешкідливі речовини, що при низьких нормах витрат характеризуються високою фунгіцидною, бактерицидною та рістрегулюючою активністю. На основі цих сполук та їх композицій з природними біостимуляторами розроблено ряд ефективних, низьковитратних, екологічно безпечних РРР і технологій їх застосування для вирощування сільськогосподарських культур. Встановлено, що похідні N-оксиду піридину підвищують проникненість мембран, активний та пасивний транспорт речовин, прискорюють процеси транскрипції, інтенсифікують синтез білку в клітині [248, 249].

Встановлено, що ці препарати малотоксичні і згідно з санітарно- гігієнічною класифікацією належать до III–IV класів небезпеки. Вони швидко утилізуються сапротрофними мікроорганізмами, нетоксичні для ґрунтової мікрофлори і фауни, гідробіонтів, комах-запилювачів, інших біологічних об’єктів.

Виходячи з цього, запропоновано застосування дигідрохлориду   
S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну (сполука **4.4**) як ефективного стимулятору пророщування насіння, здатного збільшити довжину головного кореня та кількість бічних коренів розсади огірків, що сприяє більш швидкому розвитку гіпокотиля і листя, а це у свою чергу збільшує врожайність та життєздатність рослин.

Дигідрохлорид S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну являє собою кристалічну речовину білого кольору з температурою плавлення 148−150 0С, розчинну у воді. Летальна доза при внутрішньочеревному введенні досліджуваної сполуки становить 832 мг/кг, тобто її можна віднести до ІV класу токсичності, а саме до малотоксичних речовин.

Дослідження рістстимулюючої дії заявленої сполуки проводили на огірках. Отримані дані (табл. 5.5) свідчать, що запропонована сполука проявляє рістстимулюючу активність, яку визначали за довжиною головного кореня, довжини зони росту бічних коренів та кількості бічних коренів через 3 доби пророщування насіння огірків.

Препаратом для порівняння виявленої рістстимулюючої здатності був відомий рістстимулятор – «Епін» (епібрассінолід). Установлено, що за впливом на довжину головного кореня та довжину зони росту бічних коренів запропонована сполука перевищує препарат порівняння.

Таблиця 5.5

Показники стимуляції росту огірків під впливом дигідрохлориду

S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри | Концентрація, мкг/мл | | | | | Епін,  25 мг/мл |
| 1 | 5 | 20 | 100 | 500 |
| ДГ,  % стимуляції | -1,6 | -1,7 | -1,8 | -4,7 | -5,9 | 2,08 |
| ДГК,  % стимуляції | 27,45\* | 13,7 | 16,0 | 27,64\* | -24,1 | 23,49 |
| ДЗРБК,  % стимуляції | 43,7\* | 19,3 | 14,77 | 38,8\* | 0,6 | 37,28 |
| КБК,  % стимуляції | 14,3 | 16,52 | 6,28 | 20,6 | -17,07 | 22,9 |

Примітка. \* − Р < 0,05 відносно контролю. Контроль (дистильована вода) прийнято за нуль.

Отримані дані подано також у формі графіка (рис. 5.4), на якому відображено залежність вимірюваних показників від концентрації. Показники контролю (вода) взято за нуль.

Запропоновано спосіб стимуляції пророщування насіння огірків з використанням водного розчину дигідрохлориду S-(піридин-4-іл)-  
L-цистеїну з концентрацією діючої речовини 1**.**10-6 г/мл. Спосіб не потребує застосування спирту, речовина добре розчина у воді. Застосовуються дуже низькі концентрації (1**.**10-6 г/мл), що суттєво не впливає на екологічний стан довкілля.

%



Концентрація, мкг/мл

Рис. 5.4. Вплив дигідрохлориду S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp*. (сполука **4.4**)

Спосіб здійснюють таким чином: готують водний розчин діючої речовини шляхом розчинення наважки у воді кімнатної температури і пророщують насіння огірків у плоских ємностях з марлею на дні у водному розчині дигідрохлориду S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну з концентрацією 1 мкг/мл протягом 2-4-х діб при температурі 25-30 0С.

Результати пророщування насіння огірків у водному розчині дигідрохлориду S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну з концентрацією 1 мкг/мл підтверджують прискорення росту паростків порівняно з контрольними рослинами: збільшення довжини головного кореня, зони росту бічних коренів та кількості бічних коренів на 27,5 %, 43,7 % і 14,3 %, відповідно.

Отже, дигідрохлорид S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну можна застосовувати як ефективний малотоксичний кореневий стимулятор росту.

**5.4** **Антирадикальна активність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних**

Цілеспрямований пошук речовин з АОА передбачає обов'язкове вивчення їх на різних експериментальних моделях ініціювання ВРО. Це пов'язано, насамперед, із тим, що активація ВРО є провідною ланкою патогенезу багатьох захворювань, які розрізняються між собою за етіопатогенетичними факторами, а тому і за механізмом ініціювання вільнорадикальних реакцій [166].

У значній кількості досліджень антиоксидантні ефекти лікарських засобів та ФАР вивчаються на складних за молекулярно-клітинними механізмами активації ВРО моделях експериментальної патології (гостре порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, емоційно-больовий стрес, токсичні ураження печінки тощо). Слід зазначити, що застосування таких моделей у більшості випадків не дозволяє адекватно оцінити наявність первинних антиоксидантних та антирадикальних ефектів у досліджуваних ФАР, оскільки ці ефекти можуть бути непрямими, тобто опосередкованими складними біохімічними і фізіологічними процесами, які мають місце in vivo, і не відображають первинних молекулярних механізмів дії досліджуваних ФАР.

Тому, на думку багатьох учених, для досліджень АОА потенційних лікарських засобів, особливо на початкових етапах їх фармакологічного скринінгу, абсолютно необхідним є використання методів первинної оцінки антиоксидантних та антирадикальних властивостей ФАР у дослідах in vitro [250]. Враховуючи результати комп’ютерного аналізу «структура – можлива біологічна активність» синтезованих нами сполук, проведено дослідження антиоксидантної дії на моделі аутоокислення адреналіну у невідомий продукт, що має поглинання в області 347 нм. Ця модель оцінки АОА за інгібуванням активної форми кисню (супероксидрадикал) дозволяє проводити пошук антиоксидантів, що діють на початкових етапах ПОЛ і дозволяє оцінити активність S-гетерилзаміщених тіокислот як «пасток» супероксид-аніону. Як модель використовували вплив антиоксидантів на рівень продукту окислення адреналіну при спонтанному окислюванні. Чим ефективніше працює «пастка», тим менше аутоокислення адреналіну і тим менше утворюється його продукту. Еталон порівняння – АЦЦ та L-цистеїн, антирадикальна активність яких відома (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Антирадикальна активність похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  сполуки | Δ D при концентрації  125 мкмоль/л | %  інгібування | №  сполуки | Δ D при концентрації  125 мкмоль/л | %  інгібування |
| 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 4.1 | 0,569±0,018\* | 9 | 4.18 | 0,620±0,017\* | -18 |
| Контроль | 0,626±0,011 | - | Контроль | 0,526±0,012 | - |
| 4.2 | 0,242±0,006\* | 26 | 4.19 | 0,358±0,011\* | 32 |
| Контроль | 0,326±0,010 | - | Контроль | 0,530±0,023 | - |
| 4.3 | 0,571±0,022\* | -75 | 4.20 | 0,405±0,014\* | 35 |
| Контроль | 0,326±0,010 | - | Контроль | 0,623±0,017 | - |
| 4.4 | 0,492±0,021\* | -53 | 4.21 | 0,599±0,018\* | 10 |
| Контроль | 0,369±0,016 | - | Контроль | 0,666±0,011 | - |
| 4.5 | 0,448±0,020\* | 13 | 4.22 | 0,645±0,026\* | -23 |
| Контроль | 0,513±0,013 | - | Контроль | 0,526±0,012 | - |
| 4.6 | 0,565±0,018\* | 15 | 4.23 | 0,550±0,021\* | 17 |
| Контроль | 0,662±0,017 | - | Контроль | 0,662±0,019 | - |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Продовження таблиці 5.6 | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 4.7 | 0,505±0,013\* | 8 | 4.24 | 0,546±0,017 | 3 |
| Контроль | 0,546±0,009 | - | Контроль | 0,565±0,013 | - |
| 4.8 | 0,524±0,008\* | 9 | 4.25 | 0,616±0,024\* | -21 |
| Контроль | 0,578±0,013 | - | Контроль | 0,508±0,014 | - |
| 4.9 | 0,326±0,014\* | 19 | 4.26 | 0,460±0,009\* | 18 |
| Контроль | 0,401±0,019 | - | Контроль | 0,558±0,021 | - |
| 4.10 | 0,551±0,027\* | 14 | 4.27 | 0,568±0,016\* | 13 |
| Контроль | 0,642±0,008 | - | Контроль | 0,650±0,011 | - |
| 4.11 | 0,623±0,011\* | -11 | 4.28 | 0,506±0,013\* | 7 |
| Контроль | 0,558±0,021 | - | Контроль | 0,546±0,009 | - |
| 4.12 | 0,547±0,020 | 3 | 4.29 | 0,530±0,004\* | 8 |
| Контроль | 0,565±0,013 | - | Контроль | 0,578±0,009 | - |
| 4.13 | 0,472±0,009\* | 7 | 4.30 | - | 14,3 |
| Контроль | 0,508±0,004 | - | Контроль | - | - |
| 4.14 | 0,534±0,016\* | 18 | 4.31 | + | + |
| Контроль | 0,650±0,011 | - | Контроль | - | - |
| 4.15 | 0,583±0,015 | 1 | 4.32 | - | 16,6 |
| Контроль | 0,587±0,010 | - | Контроль | - | - |
| 4.16 | 0,386±0,010\* | 14 | 4.33 | 0,529±0,017 | 3 |
| Контроль | 0,448±0,018 | - | Контроль | 0,546±0,009 | - |
| 4.17 | 0,287±0,008\* | 36 | 4.34 | 0,483±0,015\* | 12 |
| Контроль | 0,448±0,018 | - | Контроль | 0,546±0,009 | - |
| Ц | 0,030±0,002\* | 94,97 | 4.35 | - | 16 |
| Контроль | 0,306±0,009 | - | Контроль | - | - |
| АЦЦ | 0,170±0,010\* | 45 |  |  |  |
| Контроль | 0,284±0,012 | - |  |  |  |

Примітки:

1. + - сполука не вивчалась на даний вид активності.
2. Ц – еталон порівняння (L-цистеїн).
3. \* - Р < 0,05 порівняно з контролем.

Аналіз результатів дослідження антирадикальної активності нових   
S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних на цій моделі дослідження свідчить, що дані сполуки в більшості випадків наділені слабкою активністю (табл. 5.6, рис. 5.5). Винятком виявилися сполуки **4.17**, **4.19** і **4.20**, які мають помірну АОА: 36 %, 32 % і 35 %, відповідно. Всі три речовини є похідними   
S-тетрагідроакридину: 3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо) пропіонова кислота (сполука **4.17**), гідрохлорид 3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)-2-гідроксипропіонової кислоти (сполука **4.19**) та натрієва сіль S-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл)-L-цистеїну (сполука **4.20**).

Серед похідних меркаптопіридину найбільшу активність проявляє гідрохлорид метилового естеру S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну (сполука **4.2**), а серед похідних тіоакридину – гідрохлорид 3-(акридин-9-ілтіо)пропіонової кислоти (сполука **4.26**) – 26 % та 18 %, відповідно.

Проаналізувано вплив зміни гетероциклічної системи на активність сполук. Так, на рівень активності динатрієвих солей (сполуки **4.8**, **4.21**, **4.29**) заміна гетероциклічної системи практично не впливає: 9 %, 10 % і 8 %, відповідно. Майже така сама тенденція спостерігається і в   
S-гетерилзаміщених L-цистеїну (сполуки **4.1**, **4.10** та **4.30**): 9 %, 14 % і 14 %. Виняток становить дигідрохлорид S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну (сполука **4.4**), яка проявляє прооксидантну активність.

Ацилювання базових структур сукциноїльною групою серед усіх класів сполук призводить до зменшення антирадикальної активності. Серед   
S-заміщених піридину етерифікація кислот спиртами та заміна залишку   
L-цистеїну залишком оцтової, пропіонової або бурштинової кислоти сприяє збільшенню цього типу активності. Скорочення карбонового ланцюга кислоти (з пропіонової до оцтової) в молекулі також призводить до посилення антирадикальної дії.

Примітки: Ц – цистеїн, А – N-ацетил-L-цистеїн (еталони порівняння).

Рис. 5.5. Антирадикальна активність S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних за інгібуванням супероксидрадикалу

Отже, як видно з наведених даних серед усіх 3-х класів сполук найбільш активними є похідні 1,2,3,4-тетрагідроакридину. Серед цього класу речовин ацилювання вихідних кислот ацетильною групою, модифікація карбоксильних груп з утворенням натрієвих і динатрієвих солей, а також заміна аміногрупи гідроксильною групою, сприяють збільшенню антирадикальної дії.

Підвищення активності, яке характерне для натрієвих солей, імовірно, реалізується завдяки більшій реакційній здатності сполук за рахунок розчинності у буферному розчині. А етерифікація вихідних кислот і заміна залишку L-цистеїну в молекулі на залишок оцтової або пропіонової кислоти, навпаки, зменшують цей вид активності.

Серед S-заміщених акридину ацилювання вихідної кислоти ацетильною групою сприяє зменшенню активності. Заміна залишку L-цистеїну в молекулі на залишок бурштинової кислоти, а також подальша модифікація з утворенням динатрієвих солей не мають суттєвого впливу на змінення активності. Розгалуження карбонового ланцюга кислоти (сполуки **4.26** і **4.34**) сприяє зменшенню корисної дії.

Сполуки **4.3** (S-(піридин-4-іл)-N-сукциноїл-L-цистеїн), **4.4** (дигідрохлорид S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну), **4.11** (метиловий естер Ѕ-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроакридин-9-іл)-L-цистеїну), **4.18** (гідрохлорид 2-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)бурштинова кислоти), **4.22** (гідрохлорид S-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метокси-9-іл)оцтової кислоти) і **4.25** (гідрохлорид S-(акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїну) на моделі аутоокислення адреналіну проявили прооксидантні властивості.

Наявність прооксидантних властивостей виявлено у аскорбінової кислоти, токоферолів, флавоноїдів, каротиноїдів, тіолвмісних сполук та деяких інших речовин. Прооксидантна дія антиоксидантів може залежати від багатьох факторів: хімічної природи антиоксиданту (АО), концентрації самого АО або інших компонентів тест-системи, наявності катіонів металів перемінної валентності тощо [251].

Пошкоджувальний ефект тіолів обумовлений їх подвійною природою, зокрема, здатністю дитіотреітолу, N-ацетил-L-цистеїну, глутатіону, цистеїну, цистеаміну та інших тіолів генерувати активні форми кисню (АФК) в реакції з іонами перехідних металів (Fe, Сu) або з іншими радикалами та ставати тіїльними радикалами, що в результаті призведе до пошкодження ДНК і інших біомолекул. З іншого боку, цитотоксичний ефект тіолів може бути взятий за основу при розробленні нових лікарських протипухлинних препаратів [252].

У дослідах *in vitro* виявлена властивість 4-S-похідних хіноліну виконувати функцію «пасток» супероксиданіону у водному середовищі та в ліпідній фазі; протектора меркаптогруп протеїнів, включаючи ферменти антиоксидантного захисту (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза). Ступінь прояву антиоксидантних і протекторних властивостей визначається замісниками 6-го положення хінолінового циклу та по карбоксильній і аміногрупі залишку L-цистеїну. Виявлені найбільш активні сполуки з антирадикальною активністю – S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-L-цистеїн (сполука **4.38**) та натрієва сіль S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-L-цистеїну (сполука **4.64**).

Результати вивчення антиоксидантної активності 4-тіопохідних хіноліну (сполуки **4.36-4.64**) представлено в таблицях 5.7-5.9.

Таблиця 5.7

Антиоксидантна активність 4-тіопохідних хіноліну в дослідах *in vitro* за інгібуванням супероксидрадикалу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № досліджуваної сполуки | Оптична густина (Д), (М+m, n=6) | АОА (у % у порівнянні  з контролем) |
| Контроль | 0,21±0,011 | - |
| 4.36 | 0,16±0,023\* | 23,8 |
| 4.37 | 0,14±0,011\* | 33,3 |
| 4.38 | 0,08±0,031\*,0 | 59,5 |
| 4.40 | 0,18±0,022\* | 24,5 |
| 4.41 | 0,15±0,001\* | 26,2 |
| 4.42 | 0,08±0,004\*,0 | 60,9 |
| Контроль | 0,22±0,001 | - |
| 4.50 | 0,18±0,003\* | 18,2 |
| 4.58 | 0,17±0,002\* | 22,7 |
| 4.59 | 0,18±0,002\* | 18,2 |
| 4.64 | 0,14±0,01\* | 36,1 |
| Сечова кислота | 0,13±0,004\* | 40,9 |

Примітки:

1. - р<0,05 порівнянно з контролем.
2. 0- р<0,05 порівнянно з сечовою кислотою.

Як свідчать результати досліджень (табл. 5.7), рівень андренохрому в контрольних пробах склав 0,21±0,011, у пробах з досліджуваними сполуками він був нижче. Виключення склали сполуки **4.36, 4.60**. Найбільшу антиоксидантну активність виявили: натрієва сіль β-(6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-оксипропіонової кислоти (сполука **4.49**) та N-(4,4’-диметиламінобензиліден)-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4)-L-цистеїну (сполука **4.50**). Їх АОА перевищує АОА еталону порівняння сечової кислоти на 21% і 35,7% відповідно. Заміною NH2-групи на ОН-групу, а також уведення в 6-те положення -ОСН3. збільшує антиоксидантну активність 4-тіопохідних хіноліну як «пасток» супероксиданіону. Перехід до N-похідних також збільшує АОА сполук на вказаній моделі. Так, АОА у N-(4,4’-диметиламінобензиліден)-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4)-L-цистеїну (сполука **4.36**) збільшується на 35,7 % порівнянно з вихідною кислотою ( р<0,05).

Таблиця 5.8

Антиоксидантна активність синтезованих сполук у дослідах *in vitro* при ферментативному ініціюванні ПОЛ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № сполук | МДА, ммоль/мл  (М+m, n=6) | АОА (у % у порівнянні з контролем) |
| Ініціація відсутня | 0,420,072\* | - |
| Контроль | 1,270,110\* | - |
| 4.38 | 0,770,024\*,0 | 58,8 |
| 4.39 | 0,980,032\* | 31,1 |
| 4.40 | 0,950,072\* | 37,6 |
| 4.41 | 0,960,071\* | 36,7 |
| 4.42 | 1,000,083\* | 31,8 |
| 4.43 | 0,910,114\* | 42,4 |
| 4.45 | 1,150,080\* | 14,1 |
| 4.64 | 0,900,022\* | 43,5 |
| Ініціація відсутня | 0,250,021 | - |
| Контроль | 1,320,012 |  |

Примітки:

1. - р<0,05 - порівнянно з контролем.
2. 0- р<0,05 - порівнянно з еталонами порівняння.

Результати досліджень, наведені у табл. 5.8 свідчать, що найменша кількість МДА утворилася в присутності сполук **4.36**, **4.48**, **4.62**, ефект яких перевищує такий метіоніну й унітіолу.

Найбільшу АОА на моделі ферментативного ініціювання ПОЛ проявляє S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука **4.38**). АОА цієї сполуки перевищує еталони порівняння метіонін і унітіол. Уведення в 6-е положення хінолінового циклу метокси (-ОСН3) та етокси (-ОС2Н5) груп дещо знижує АОА. Так, АОА S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполука **4.36**) на 27 % менше АОА сполуки **4.38** (р<0,05). Зниження передбачуваної захисної активності сполук при введенні в 6-те положення метокси- й етоксигруп дозволяє вважати, що захисний ефект позначається при прямому контакті молекул білків і 4-тіопохідних хіноліну, бо, це посилює полярність молекул, і їх гідрофобні властивості.

АОА солей знаходиться на рівні кислот, а в деяких випадках зменшується (сполуки **4.42, 4.54, 4.61, 4.62**). Етерифікація кислот по різному впливає на АОА на цій моделі. Так, у випадку метилового ефіру S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполука **4.57**) АОА зменшується на 15 % порівнянно з кислотою (сполука **4.59**) (р<0,05). А у випадку етилового ефіру S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполука **4.58**) АОА збільшується на 12 % порівнянно з відповідною кислотою (р<0,05).

Заміна NH2-групи на ОН-групу суттєво не впливає на АОА на даній моделі.

При переході від гідразидів до іліденгідразидів АОА збільшується. Сполуки, що мають у бензиліденовій субстиненті нітро-, метокси-, окси-, диметил-аміногрупи мають більшу активність. АОА N-похідних також збільшується. А N-(4,4-диметиламінобензіліден)-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн має АОА на рівні метіоніну.

При неферментативному ініціюванні ПОЛ генерацію супероксидрадикалу проводили в гетерогенній системі в присутності ліпосом. Як еталон порівняння використовували α-токоферол і 2,6-дитретбутил-4-метилфенол (дибунол) – відомі «ліпідні антиоксиданти».

Дослідження АОА на моделі неферментативного ініціювання ПОЛ представлено в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Антиоксидантна активність 4-тіопохідних хіноліну в дослідах *in vitro* при неферментативному ініціюванні ПОЛ у ліпідній фазі

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № сполуки | МДА, ммоль/мл  (M+m, n=6) | АОА (у % у порівнянні з контролем) |
| Ініціація відсутня | 1,000,09\* | - |
| Контроль | 5,280,14\* | - |
| 4.36 | 3,810,02\* | 34,3 |
| 4.38 | 2,830,06\*,0 | 57,2 |
| 4.45 | 4,670,12\* | 14,2 |
| 4.47 | 4,330,12\* | 22,7 |
| 4.55 | 4,550,11\* | 17,0 |
| 4.56 | 4,330,12\* | 22,2 |
| 4.59 | 4,890,23\* | 9,1 |
| 4.64 | 2,740,11\*,0 | 59,3 |
| Ініціація відсутня | 0,250,02 | - |
| Контроль | 4,150,11 | - |

Примітки:

1. - р<0,05 порівнянно з контролем.
2. 0- р<0,05 порівнянно з еталонами порівняння.

Аналіз результатів показав, що досліджені сполуки є ефективними «пастками» активних радикалів у ліпідній фазі, 2 з яких перевищують ефект препаратів порівняння α-токоферолу і дибунолу (сполуки **4.38, 4.64).**

Найбільшу активність на цій моделі показали N-похідні: N-(4,4’-диметиламінобензиліден)-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4)-L-цистеїн, АОА якого перевищує активність дибунолу на 44 %, а α-токоферолу на 63 % (р<0,05). Уведення в 6-те -ОС2Н5 положення групи збільшує АОА на даній моделі. Активні сполуки – натрієва сіль β-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-пропіонової кислоти (сполука **4.41**) та гідразид S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (**сполука 4.61**) мають АОА – 69,5 % та 69,6 % відповідно.

Отже, у всіх випадках уведення в 6-те положення хінолінового циклу ОС2Н5 групи збільшувало здатність антиоксидантів перехоплювати активні форми кисню в ліпідній фазі в присутності ліпосом.

Усі сполуки, за винятком гідразинів, у моделях генерації ПОЛ in vitro виявляють антиокисні властивості: знижують утворення МДА, виявляючи властивості «пасток» супероксиданіону у водній фазі, перехоплюють радикали ліпідів у гетерогенній системі і є протекторами меркаптогруп протеїнів, включаючи ферменти антиокисдантного захисту (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза). Ступінь прояву антиоксидантних і протекторних властивостей визначається замісниками у 6-му положенні хінолінового циклу та замісниками в карбоксильній і аміногрупі залишку L-цистеїну.

Найбільшу активність мали натрієва соль β-(6-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-оксипропіонової кислоти, та N-(4,4’-диметиламінобензиліден)-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та натрієва соль β-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-пропіонової кислоти.

Отже, на здатність гальмувати процеси ліпопероксидації суттєвий вплив має сама структура (S-хінальдин-4-іл)-L-цистеїну, в який присутній хіноліновий цикл та залишок цистеїну.

Отримані дані вказують на перспективність подальшого дослідження цього ряду сполук на інших моделях вивчення антиоксидантної активності.

* 1. **Церебропротекторна активність N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних**

Відомо, що всі психотропні засоби поділяються на такі групи: антипсихотики, антидепресанти, анксіолітики та снодійні препарати, протисудомні та протиепілептичні засоби, ноотропні препарати або нейрометаболічні церебропротектори.

Згідно з комп'ютерним прогнозуванням, досліджувані сполуки можуть проявляти ноотропну та антидепресивну активності.

Ноотропні препарати (НП), або нейрометаболічні церебропротектори, вже давно й заслужено користуються широкою популярністю в сучасній медицині. Це група засобів, які підвищують стійкість центральної нервової системи (ЦНС) до дії різноманітних пошкоджуючих факторів (церебропротекторна та стресозахисна дії) та поліпшують інтегративні функції мозку, пам'ять і здатність до навчання через активацію метаболізму нейронів з полегшенням передання нервових імпульсів по кортико-кортикальних і кортико-субкортикальних шляхах. Препарати цієї групи не належать до категорії допінгів, не викликають звикання та «синдрому відміни» [253].

Найважливішими у фармакопрофілактичному плані механізмами дії ноотропів є їх вплив на:

* біосинтетичні процеси в мозку, тобто стимуляція процесів білкових структур у різних ланках ЦНС;
* енергетичні процеси в мозку, тобто покращення під їх впливом процесів енергозабезпечення, тканинного дихання, накопичення макроергічних сполук;
* нейромедіаторні процеси в мозку, тобто нормалізація порушеного при різних негативних впливах балансу нейромедіаторів;
* мозковий кровотік шляхом реалізації захисної дії на судинну стінку, гальмування реакції тромбоутворення, нормалізації в'язкості крові та ін.

Нейромедіаторні механізми включають у себе вплив препарату на ГАМК-, холін-, глутамат- або гліцинергічну системи. На рівні загального метаболізму ефект НП характеризується підвищенням швидкості звороту інформаційних макромолекул та активацією синтезу фосфоліпідів за рахунок пригнічення нуклеотідфосфатази, активації аденілаткінази і фосфорілази Ад. Для багатьох НП показана здатність запобігати активації перекисного окислення ліпідів, що викликана такими патологічними процесами, як старіння, ішемія, стрес [254]. Тобто ноотропні препарати мають також такі види дії:

* мембраностабилізуючу: регуляція синтезу фосфоліпідів і білків у нервових клітинах, стабілізація та нормалізація структури клітинних мембран;
* антиоксидантну: інгібування утворення вільних радикалів і перекисного окиснения ліпідів клітинних мембран;
* антигіпоксичну: зниження потреби нейронів у кисні в умовах гіпоксії;
* нейропротекторну: підвищення стійкості нервових клітин до впливу несприятливих факторів різного типу.

Насьогодні за хімічною природою відомо декілька класів нейрометаболічних церебропротекторів:

1. Похідні піролідону або рацетами (пірацетам).
2. Похідні γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) (аміналон, фенібут).
3. Похідні γ-оксимасляної кислоти (ГОМК) (натрію оксибутират).
4. Похідні гомопантотенової кислоти (ГОПК) (пантогам).
5. Похідні піридоксину (піритинол).
6. Похідні амінооцтової кислоти (гліцин).
7. Похідні хлорфеноксиоцтової кислоти (деанол).
8. Похідні тріптаміну (N-ацетил-5-етокситріптаміну) (мелапур).
9. Нейропептиди (церебролізин, солкосерил).
10. Дипептиди (ноопент).
11. Алкалоїди барвінку (кавінтон).
12. Інші рослинні (препарати гінкго білоба, женьшеню, лимоннику китайського).
13. Комбіновані (фезам, олатропіл, тіоцетам).

Окрім вищенаведеної класифікації за походженням видомі групи ноотропів за комбінованим принципом, який включає клінічну ефективність, широту терапевтичних ефектів і механізмів дії: ноотропи прямої селективної дії на когнітивні функції та нейропротектори з ноотропним ефектом. Препарати, які безпосередньо впливають на когнітивні функції, поділяють на дві групи: І – з переважно седативними властивостями (аміналон (ГАМК), пантогам); ІІ – з переважно психостимулюючими властивостями (пірацетам, фенібут) [255].

Ноотропи нині є єдиною групою нейро- та психотропних засобів, унікальність яких ґрунтується на поєднаному впливі на різні ланки функціонально-метаболічних процесів у ЦНС і, разом з тим, на процеси психосоматичних і психоемоційних відносин, що регулюються цими процесами і, зрозуміло, на всю різноманітність вищих психічних функцій.

З впровадження в клінічну практику першого представника групи ноотропів – пірацетаму і аж до недавнього часу прогрес у розробці нових препаратів цієї групи відчувався слабко. Пропоновані нові засоби з ноотропною активністю або поступалися пірацетаму за характеристиками ефективності й безпечності, або мали вузький спектр дії, або за різними причинами їх дослідження припинялося на доклінічному етапі [253].

У зв'язку з цим виникла необхідність у препаратах із вираженими ноотропними властивостями та мінімальними побічними діями. Перспективним напрямом у галузі створення НП є розробка препарату, що поєднує ноотропний ефект з антиоксидантною і протиішемічною дією. Це спонукало нас до вивчення ноотропної дії S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних.

Основною групою методів для вивчення ноотропної активності є поведінкові методи. Загальноприйнятим тестом є визначення орієнтовно-рухової реакції на стрес-моделі «відкрите поле». Отримані результати подано в таблиці 5.10. і на рис. 5.6. – 5.10.

Таблиця 5.10

Вплив похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів на емоційно-поведінкові реакції мишей при гострому стресі

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  сполуки | Показники емоційно-поведінкових реакцій | | | | |
| ГРА, n | ВРА, n | ДА, n | ФБ, n | Г, n |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4.1 | 3,70±0,16\* | 0 | 0,30±0,01\* | 0 | 1,00±0,05\* |
| 4.2 | 21,30±1,10\* | 2,30±0,09\* | 0,30±0,01\* | 1,00±0,02 | 1,70±0,07\* |
| 4.3 | 20,30±0,97\* | 5,70±0,28\* | 1,70±0,05\* | 0,70±0,01\* | 0,70±0,02\* |
| 4.4 | 15,67±0,85\* | 2,30±0,13\* | 1,00±0,03\* | 1,00±0,02 | 1,30±0,04\* |
| 4.5 | 38,30±1,90\* | 4,00±1,50\* | 2,30±0,12 | 1,00±0,03 | 3,30±0,16 |
| 4.6 | 3,00±0,14\* | 0 | 0 | 0,70±0,01\* | 1,00±0,03\* |
| 4.7 | 49,00±4,20 | 8,30±0,34\* | 3,30±0,09\* | 1,30±0,04\* | 0,70±0,01\* |
| 4.8 | 33,75±2,21\* | 25,0±1,64\* | 2,2±0,19 | 1,25±0,08 | 5,0±0,32 |
| 4.9 | 18,70±1,14\* | 5,00±0,23\* | 1,30±0,02\* | 0,70±0,03\* | 1,70±0,04\* |
| 4.10 | 49,30±3,57 | 20,30±1,15\* | 1,30±0,04\* | 2,30±0,11\* | 4,30±0,24 |
| 4.15 | 21,70±1,06\* | 2,30±0,10\* | 0,70±0,03\* | 1,00±0,05 | 1,30±0,08\* |
| 4.17 | 21,70±0,98\* | 4,30±0,21\* | 0 | 2,70±0,13\* | 1,00±0,05\* |
| 4.18 | 41,00±2,74\* | 10,70±0,56\* | 1,70±0,06\* | 1,00±0,06 | 1,00±0,03\* |
| 4.21 | 66,25±5,11\* | 28,25±2,43\* | 2,25±0,18 | 3,25±0,22\* | 3,25±0,29 |
| 4.22 | 47,30±3,95 | 10,70±0,63\* | 4,00±0,27\* | 1,30±0,08\* | 4,30±0,19 |
| 4.23 | 81,50±4,20Δ\* | 28,50±0,94\* | 1,30±0,08\* | 0,30±0,01\* | 2,00±0,10\* |
| 4.25 | 30,00±1,60\* | 5,50±0,031\* | 1,00±0,02\* | 0 | 5,00±0,32\* |
| 4.26 | 25,70±1,48\* | 4,30±0,20\* | 1,00±0,03\* | 1,70±0,08\* | 0,30±0,01\* |
| 4.27 | 42,30±2,70\* | 14,00±0,93 | 1,70±0,07\* | 1,00±0,04 | 1,70±0,06\* |
| 4.28 | 2,30±0,12\* | 1,70±0,06\* | 0 | 0 | 1,00±0,04\* |
| 4.29 | 40,25±3,17\* | 19,25±1,68 | 2,25±0,17 | 1,50±0,12\* | 3,00±0,26 |
| К | 53,67±4,70 | 16,67±1,39 | 2,70±0,16 | 1,00±0,03 | 4,00±0,35 |
| П | 61,70±1,70\* | 27,70±0,70\* | 2,70±0,10 | 4,00±0,15\* | 2,30±0,11\* |

Примітки:

1. Р < 0,05 порівняно з контролем.
2. Δ - Р < 0,05 порівняно з пірацетамом.
3. n – кількісні значення відповідного показника.
4. К – контроль.
5. П – пірацетам.
6. ГРА – горизонтальна рухова активність.
7. ВРА – вертикальна рухова активність.
8. ДА – дослідницька активність.
9. ФБ – фекальні полюси.
10. Г – акти грумінгу.

У тесті «відкрите поле» під впливом більшості S-гетерилзаміщених тіокислот (за виключенням натрієвої солі S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну (сполука **4.7**), динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.8**), дигідрохлориду 3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)-L-цистеїну (сполука **4.10**), динатрієвої солі 2-(1,2,3,4-тетрагідро-7метоксиакридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.21**), гідрохлориду 2-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)пропіонової кислоти (сполука **4.23**) і гідрохлориду 2-(акридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.27**) спостерігалось зниження горизонтальної рухової активності (ГРА) (рис. 5.6) та пригнічення вертикальної рухової активності (ВРА) (рис. 5.7), що свідчить про можливий седативний вплив цих сполук або продепресивний ефект.

Рис. 5.6. Горизонтальна рухова активність тварин під дією   
S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних

Примітка. n – кількісні значення відповідного показника.

Рис. 5.7. Вертикальна рухова активність тварин під дією S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних

За класичними поняттями зниження показника рухової активності вказує на зменшення стресованості тварин і, вірогідно, зменшення загального неспокійного стану – страху [256, 257]. Однак, на думку деяких учених [209, 258], пригнічення рухової активності є проявом захисного гальмування, що виникає у тварин у відповідь на стрес. Але відомо, що поведінковий тест «відкрите поле» належить до тестів з найменшою оверсивністю (ступінь прояву стресу у тварин), тому можна вважати S-гетерилзаміщені тіокислоти та їх похідні здатними змінювати психофізіологічний стан організму та перспективними для дослідження в більш оверсивних тестах.

Також досліджені сполуки в тесті «відкрите поле» (рис. 5.8 – 5.9) впливали на показники емоційності та вегетативного супроводу (уринації, фекальні болюси, акти грумінгу).

Рис. 5.8. Вплив S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похіднихна кількість актів грумінгу

Рис. 5.9. Вплив S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних на кількість болюсів

Для більшості сполук спостерігалося суттєве зменшення кількості актів грумінгу, за винятком сполуки **4.5** (гідрохлорид 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти), **4.8** (динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти), **4.10** (дигідрохлорид 3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)-L-цистеїну), **4.21** (динатрієва сіль 2-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо) бурштинової кислоти), **4.22** (гідрохлорид S-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метокси-9-іл)оцтової кислоти), **4.25** (гідрохлорид S-(акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїну) та **4.29** (динатрієва сіль 2-(акридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти) (рис. 5.8).

Рівень дефекацій тварин прямопропорційно пов'язаний з рівнем емоційності: збільшення кількості болюсів сигналізує про зростаючу емоційність мишей. А саме: рівень дефекацій напряму відображає співвідношення процесів збудження та гальмування у вегетативній нервовій системі [209]. Отже, сполуки **4.10**, **4.17** (3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)пропіонова кислота), **4.21** і **4.26** (гідрохлорид   
3-(акридин-9-ілтіо)пропіонова кислота) можуть здійснювати збуджуючий вплив на вегетативну нервову систему (рис. 5.9). Обернено пропорційні зміни кількості актів грумінгу при вивченні цих речовин вказують на порушення емоційної сфери тварин, тобто відчуття тривоги, яке супроводжує вплив стресорного фактору (сполуки **4.17**, **4.26**).

Зменшення показника дослідницької активності (рис. 5.10) під дією більшості досліджуваних сполук свідчить про пригнічення пошукової активності, зацікавленості та інтересу до навколишнього середовища.

Рис. 5.10. Вплив S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних на дослідницьку активність піддослідних тварин

Аналізуючи залежність ноотропної дії від хімічної структури досліджених сполук, можна зазначити, що найбільш сильно рухову активність тварин знижують S-похідні піридину. В цьому класі сполук етерифікація кислот спиртами (сполука **4.2**), утворення N-ацильних похідних (сполука **4.3**), модифікація карбоксильної групи натрієм (сполука **4.7**) і заміна залишку L-цистеїну в молекулі на залишок оцтової (сполука **4.9**) або бурштинової кислоти (сполука **4.5**, **4.8**) призводить до послаблення впливу речовини порівняно з вихідними кислотами (сполука **4.1**).

Заміна гетероциклічної системи піридину в S-(піридин-4-іл)пропіоновій кислоті (сполука **4.6**) на акридин (сполука **4.17**) або тетрагідроакридин (сполука **4.26**) також сприяє зменшенню пригнічувального впливу сполуки на горизонтальну і вертикальну рухову активності мишей порівняно з контролем. При зміні гетероциклічної системи в молекулі динатрієвої солі   
S-гетерилбурштинової кислоти в ряду акридин (сполука **4.29**) – піридин (сполука **4.8**) – тетрагідроакридин (сполука **4.21**) спостерігається поступове збільшення стимулюючого впливу сполук на емоційно-поведінкові реакції тварин порівняно з контролем.

Серед S-заміщених 1,2,3,4-тетрагідроакридину найбільш сильно знижують рухову активність пропіонова та бурштинова кислоти (сполуки **4.15**, **4.17**, **4.18**). Розгалуження карбонового ланцюга пропіонової кислоти (сполуки **4.15**, **4.17**) призводить до появи значного стимулюючого впливу на емоційно-поведінкові реакції піддослідних тварин (сполука **4.23**). Також подовження карбонового ланцюга кислоти на –СН2-групу (з оцтової до пропіонової) сприяє зниженню майже всіх параметрів, що вивчаються.

Сполуки **4.21** (динатрієва сіль 2-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти) та **4.23** (гідрохлорид 2-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)пропіонової кислоти) за стимулюючим впливом на рухову активність перевищують препарат порівняння – «Пірацетам».

* 1. **Антидепресивна активність похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

Останнім часом збільшилася кількість природних і техногенних ситуацій, які призводять до розвитку стресогенних розладів психіки і поведінки. Найбільш часто зустрічаються порушення вищої нервової діяльності у вигляді проявів страху, тривоги. При їх переході в хронічну стадію додаються ознаки депресії, які потребують фармакокорекції. За цих умов виникає потреба у створенні нових лікарських засобів із нейропсихотропною дією, які здатні ефективно попереджувати порушення психоемоційної сфери.

Відомо, що вплив стресорних факторів може провокувати депресивні розлади, тому речовини, які попереджують розвиток стрес-синдрому, можуть мати антидепресивну активність. У зв'язку з цим N - та S-гетерилзаміщені тіокислоти та їх похідні, в яких виявлена здатність змінювати психофізіологічний стан організму та антирадикальна активність, привертають до себе увагу як потенційні антидепресанти.

Антидепресанти – психотропні лікарські засоби, що мають тимоліптичну дію (поліпшують настрій, зменшують або знімають тугу, млявість, апатію, тривогу та емоційне напруження, підвищують психічну активність, нормалізують фазову структуру і тривалість сну, апетит).

Відомо, що основний механізм дії антидепресантів полягає в тому, що вони блокують розпад моноамінів (серотоніну, норадреналіну, дофаміну, фенілетиламіну та ін.) під дією моноамінооксидаз (МАО) або блокують зворотне нейрональне захоплення моноамінів. Головним чином препарати взаємодіють із серотонінергічною та норадренергічною нейромедіаторними системами головного мозку [259-262].

Норадреналін і серотонін виділяються нейронами, що розміщуються, відповідно, в області блакитної плями та в ядрі шва стовбура мозку. Обидва ці нейромедіатори взаємодіють з рецепторами різних типів, регулюючи процеси сну та пильнування, уваги, процеси сприйняття, а також настрій, апетит і інші основні функції.

Норадреналін, серотонін і дофамін видаляються з синаптичної щілини, головним чином, через зворотне захоплення у пресинаптичні нейрони. Цей механізм, що перериває дію нейромедіатору, здійснюється за участі специфічних норадреналінових, серотонінових і дофамінових транспортних білків зворотного захоплення. Після захоплення норадреналін, серотонін і дофамін або знову повертаються у везікули для наступного викиду, або руйнуються ферментом моноамінооксидазою. Антидепресанти блокують зворотне захоплення норадреналіну та серотоніну, що приводить до збільшення кількості нейромедіатору у синаптичній щілині. А це у свою чергу запускає повільні адаптаційні механізми, що корелює з розвитком клінічного покращення.

Однак ця проста теорія нездатна повною мірою пояснити дію антидепресантів та не придатна як нейрохімічна основа стійкого антидепресивного ефекту. Основним протиріччям є невідповідність між біохімічним ефектом одноразового («гострого») застосування антидепресантів і наслідками довготривалого введення тих самих речовин. Виникло поняття про адаптивні перебудування моноамінергічних систем мозку, що развиваються в процесі довготривалої терапії антидепресантами і включають такі ланки, як регуляція стану рецепторів, їх сполучення із вторинними месенджерами, внутриклітинне передання сигналу, ендокринні ланки регуляції, залучення систем інтерлейкінів, простагландину Е2, циклооксигеназного каскаду [263, 264].

Також було встановлено, що властивості антидепресантів мають і препарати, механізм дії яких не пов'язаний з модифікацією моноамінергічної трансмісії: наприклад препарати, що впливають на нейрокінінові рецептори субстанції Р [265], рецептори γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) або глутаматні рецептори [266].

Класифікація сучасних антидепресантів за хімічною структурою:

1. Моноциклічні антидепресанти (флуоксетин, мілнацепрам).
2. Біциклічні антидепресанти (серталін, циталопрам).
3. Трициклічні антидепресанти (ТЦА) (іміпрамін, тіанептін).
4. Тетрациклічні антидепресанти (міртазапін, міансерін).
5. Похідні бензамідів (моклобемід).
6. Похідні гідразину (ніаламід).

Класифікація за фармакодинамічним принципом:

1. Блокатори пресинаптичного захоплення:

* Норадренергічні антидепресанти та антидепресанти широкого спектру біохімічної дії (іміпрамін, доксепін, тразодон);
* Серотонінергічні антидепресанти (флуоксетин, серталін);
* Дофамінергічні антидепресанти (бупропіон).

1. Інгібітори моноамінооксидази:

* Інгібітори МАО незворотної дії (іпроніазід, фенелзін);
* Інгібітори МАО зворотної дії (моклобемід).

1. Атипічні антидепресанти (препарати з недостатньо відомим механізмом дії) (тіанепін, оксилідин).

Існують й інші класифікації антидепресантів. Наприклад, залежно від клінічного ефекту виділяють: антидепресанти-седатики (азафен), антидепресанти збалансованої дії (піразидол), антидепресанти-стимулятори (іміпрамін) [267].

Тест Порсолта, в якому моделюють стан поведінкового відчаю з модифікацією рухової та емоційної активності, дозволяє виявити 90 % антидепресантів з будь-яким механізмом дії. Цей тест належить до тестів із сильною оверсивністю піддослідних тварин.

Результати дослідження впливу S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних на емоційно-поведінкові реакції мишей при гострому стресі в тесті Порсолта наведені в таблиці 5.11 і на рис. 5.11 і 5.12.

Таблиця 5.11

Вплив похідних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів на показники стану поведінкового «відчаю» мишей у тесті Порсолта

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| №  сполуки | Показники стану «відчаю» | |
| Загальний час  пасивного плавання, с | Тривалість латентного періоду 1-го епізоду іммобільності, с |
| 1 | 2 | 3 |
| 4.1 | 177,7±11,9 | 71,0±3,5 |
|  | | |
| Продовження таблиці 5.11 | | |
| 1 | 2 | 3 |
| 4.3 | 96,0±5,7\* | 84,0±4,2 |
| 4.4 | 136,0±8,6\* | 70,0±2,6 |
| 4.6 | 148,0±9,2\* | 97,3±6,5\* |
| 4.8 | 92,3±6,9\* | 102,0±7,5\* |
| 4.9 | 218,5±13,6 | 49,5±1,7\* |
| 4.19 | 215,6±17,1 | 82,3±5,2 |
| 4.21 | 170,0±10,4\* | 97,8±6,8\* |
| 4.22 | 156,3±8,3\* | 78,0±4,1 |
| 4.23 | 198,6±11,6 | 67,3±2,9 |
| 4.25 | 144,0±7,9\* | 129,3±8,6\* |
| 4.26 | 137,3±8,5\* | 99,0±6,3\* |
| 4.29 | 171,7±15,1 | 42,3±1,9\* |
| К | 198,6±14,2 | 75,7±3,5 |
| В | 48,70±2,8\* | 251,7±18,4\* |

Примітки:

1. - Р < 0,05 порівняно з контролем.
2. К – контроль, В – велаксин.

Рис. 5.11. Вплив S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних на загальний час іммобільності

Рис. 5.12. Вплив S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних на тривалість латентного періоду першого епізоду іммобільності

Досліджувані похідні: S-(піридин-4-іл)-N-сукциноїл-L-цистеїн (сполука **4.3**), гідрохлорид S-(піридин-4-іл)пропіонової кислоти (сполука **4.6**), динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.8**), динатрієва сіль 2-(акридин-9-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.21**), гідрохлорид 1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіооцтової кислоти (сполука **4.22**), гідрохлорид S-(акридин-9-іл)-N-ацетил-L-цистеїну (сполука **4.25**) і гідрохлорид 3-(акридин-9-ілтіо)пропіонової кислоти (сполука **4.26**) затримували настання першої іммобільності в 1,1-1,7 рази (рис. 5.12). При цьому зменшувався загальний час іммобільності порівняно з контрольними тваринами у 1,3-2,1 рази (рис. 5.12).

Найбільшу активність показали сполуки **4.3** і **4.8**, що, імовірно, пов'язано із значною антиоксидантною активністю фармакофора (бурштинової кислоти) та структурною схожістю S-похідних піридину на вітамін В6, який бере участь у синтезі серотоніну («гормону радості») і підтримує антирадикальні властивості багатьох антиоксидантів (каскадне потенціювання). Отже, ацилювання аміногрупи сукциноїльним радикалом призводить до збільшення антидепресивної активності.

Гідрохлорид 2-(1,2,3,4-тетрагідро-7-метоксиакридин-9-ілтіо)пропіо-нової кислоти (сполука **4.23**) не показав активності в тесті Порсолта, але враховуючи результати, отримані при його дослідженні на моделі «відкрите поле», можна припустити, що ця речовина має психостимулюючу активність.

Гідрохлорид S-(піридин-4-іл)оцтової кислоти (сполука **4.9**) зменшує період настання першої іммобільності та загальний час іммобільності відповідно в 1,5 і 1,1 рази порівняно з контрольною групою. Отже, можна вважати гідрохлорид S-(піридин-4-іл)оцтової кислоти (сполука **4.9**) речовиною з продепресивною активністю, але з незначним ступенем виразності. Це корелює з проявленою у тесті «відкрите поле» седативною активністю цієї сполуки. За рівнем активності сполуки можна розташувати таким чином: сполука **4.8 > 4.3 > 4.25 > 4.26 > 4.6 > 4.4 > 4.21 > 4.22**. У цьому ряді ацилювання вихідних кислот сукциноїльною та ацетильною групами призводить до збільшення активності.

Розглядаючи залежність антидепресивної активності від типу гетероциклічної системи в молекулі, слід відзначити, що у більшості випадків антидепресивна дія аналогічних сполук поступово зменшується та переходить у продепресивну в ряду піридин – тетрагідроакридин – акридин (рис. 5.13).

Загальний час Час 1-го пасивного плавання зависання

Рис. 5.13. Антидепресивна активність динатрієвих солей 2-(гетерилтіо)- бурштинової кислоти залежно від типу гетероциклічної системи в молекулі

Серед похідних піридину ацилювання вихідних кислот сукциноїльною групою призводить до збільшення антидепресивної активності. Заміна залишку L-цистеїну в молекулі на залишок оцтової кислоти, навпаки, сприяє появі продепресивної дії, а заміна на залишок пропіонової кислоти не має суттєвого впливу.

Отже, деякі S-гетерилзаміщені тіокислоти та їх похідні змінювали поведінку тварин у тесті «вимушеного» плавання, на що вказувало збільшення часу настання першого періоду іммобільності і зменшення загального часу іммобільності. Ці результати підтвердують дані здатності змінювати емоційну сферу за рахунок седативного впливу в тесті «відкрите поле», тобто попереджати стан тривоги і страху за умов стресової ситуації, викликаної новизною. Тому можна дійти висновку, що S-гетерилзаміщені L-цистеїну та їх аналоги зменшують рівень тривожності і депресивності у мишей, тобто виявляють антидепресивну активність.

Встановлена залежність біологічного ефекту від хімічної структури може бути використана при цілеспрямованому синтезі біологічно активних сполук у ряду S-гетерилзаміщених тіокислот.

* 1. **Аналіз відповідності комп’ютерного прогнозу та експериментальних даних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетеро циклів та їх похідних**

Перспективою комплексного дослідження біологічної активності речовин є використання нових технологій комп’ютерного прогнозування для оцінювання імовірних видів біологічної активності хімічних сполук із тестуванням досліджуваних сполук згідно з результатами прогнозу. Враховуючи результати прогнозування біологічної активності на основі програми РАSS, проведено вивчення антирадикальної (*in vitro*), ноотропної, антидепресивної та антибактеріальної активності перспективних N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетеро циклів та їх похідних.

Це дозволило порівняти вірогідність комп’ютерного прогнозу з результатами досліджень біологічних властивостей сполук. Метою наведеної нижче таблиці 5.12 є порівняльна характеристика окремих видів біологічної активності сполук, отриманих експериментальним та розрахунковим (РАSS) шляхом. Співставлення даних комп’ютерного прогнозу та біологічного скринінгу показує значну відповідність для видів активності, що мають Ра у діапазоні 0,5-0,85.

Досить складну залежність між даними прогнозу та біодією ми отримали у випадку вивчення антирадикальної активності, що, імовірно, залежить від адекватності моделі дослідження механізму впливу кожної окремої сполуки. Найбільший рівень антирадикальної активності прогнозувався для сполук **4.14**, **4.16** (похідні тетрагідроакридину), **4.24**, **4.25**, **4.32-4.34** (похідні акридину). Зменшення очікуваної активності у сполук ми пов’язуємо з їх поганою розчинністю сполук у буферному розчині.

Таблиця 5.12

Порівняльний аналіз віртуального скринінгу та експери-ментальних досліджень біологічних властивостей S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № спо-луки | Прогноз біологічної активності за РАSS | | | Результати дослідження біологічної активності | |
| Ра | Рі | Вид біологічної дії | Підтверди-лась чи не підтверди-лася дія | Вид біологічної дії |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4.1 | 0,827 | 0,004 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,741 | 0,019 | Ноотропна | + | Седативна |
| 4.2 | 0,719 | 0,007 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,353 | 0,133 | Пастка вільних радикалів | + | Антирадикальна |
| 0,587 | 0,038 | Ноотропна | + | Седативна |
|  | | | | | |
| Продовження таблиці 5.12 | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4.3 | 0,811 | 0,011 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,412 | 0,083 | Пастка вільних радикалів | - | Прооксидантна |
| 0,304 | 0,047 | Заспокійлива | + | Заспокійлива |
| 0,533 | 0,055 | Антипсихотична | + | Антидепресивна |
| 4.4 | 0,827 | 0,004 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,741 | 0,019 | Ноотропна | + | Седативна |
| 4.5 | 0,916 | 0,003 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,529 | 0,032 | Пастка вільних радикалів | + | Антирадикальна |
| 0,916 | 0,004 | Ноотропна | + | Седативна |
| 4.6 | 0,839 | 0,006 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,648 | 0,005 | Пастка вільних радикалів | + | Антирадикальна |
| 0,839 | 0,008 | Ноотропна | + | Седативна |
|  | 0,387 | 0,036 | Антипсихотична | + | Антидепресивна |
| 4.7 | 0,666 | 0,006 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,912 | 0,005 | Ноотропна | + | Седативна |
| 4.8 | 0,384 | 0,104 | Психостимулююча | + | Антидепресивна |
| 4.9 | 0,822 | 0,004 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,402 | 0,030 | Пастка вільних радикалів | + | Антирадикальна |
| 0,398 | 0,115 | Антидепресивна | - | Продепресивна |
| 4.10 | 0,349 | 0,088 | Антибактеріальна | - | **-** |
| 0,502 | 0,006 | Ноотропна | + | Ноотропна |
| 4.15 | 0,355 | 0,039 | Пастка вільних радикалів | + | Антирадикальна |
| Продовжкення таблиці 5.12 | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|  | 0,558 | 0,026 | Ноотропна | + | Седативна |
| 4.16 | 0,484 | 0,053 | Пастка вільних радикалів | + | Антирадикальна |
| 4.17 | 0,355 | 0,039 | Пастка вільних радикалів | + | Антирадикальна |
| 0,558 | 0,026 | Ноотропна | + | Седативна |
| 4.18 | 0,532 | 0,036 | Ноотропна | + | Седативна |
| 4.19 | 0,345 | 0,043 | Пастка вільних радикалів | + | Антирадикальна |
| 0,323 | 0,189 | Антидепресивна | - | Продепресивна |
| 4.21 | 0,374 | 0,157 | Ноотропна | + | Ноотропна |
| 4.22 | 0,380 | 0,032 | Пастка вільних радикалів | - | Прооксидантна |
| 0,388 | 0,123 | Антидепресивна | + | Антидепресивна |
| 0,740 | 0,032 | Ноотропна | + | Ноотропна |
| 4.23 | 0,785 | 0,008 | Ноотропна | + | Ноотропна |
| 4.24 | 0,633 | 0,007 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 0,310 | 0,038 | Антибактеріальна | + | Бактеріостатична |
| 4.25 | 0,633 | 0,007 | Пастка вільних радикалів | - | Прооксидантна |
| 0,317 | 0,196 | Антидепресивна | + | Антидепресивна |
| 0,492 | 0,020 | Ноотропна | + | Седативна |
| 0,310 | 0,038 | Антибактеріальна | + | Бактеріостатична |
| 4.26 | 0,414 | 0,025 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 0,454 | 0,074 | Антидепресивна | + | Антидепресивна |
| Продовжкення таблиці 5.12 | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|  | 0,632 | 0,010 | Ноотропна | + | Седативна |
| 0,756 | 0,010 | Антибактеріальна | + | Бактеріостатична |
| 4.27 | 0,320 | 0,201 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 0,607 | 0,005 | Ноотропна | - | - |
| 0,712 | 0,003 | Антибактеріальна | + | Бактеріостатична |
| 4.28 | 0,320 | 0,201 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 0,607 | 0,005 | Ноотропна | + | Седативна |
| 0,712 | 0,003 | Антибактеріальна | - | - |
| 4.29 | 0,379 | 0,099 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 0,313 | 0,163 | Психостимулююча | + | Продепресивна |
| 0,344 | 0,343 | Антибактеріальна | - | - |
| 4.32 | 0,631 | 0,018 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 4.33 | 0,713 | 0,007 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 0,509 | 0,160 | Антибактеріальна | + | Бактеріостатична |
| 4.34 | 0,616 | 0,020 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 4.35 | 0,713 | 0,007 | Пастка вільних радикалів | + | Антиоксидантна |
| 0,509 | 0,160 | Антибактеріальна | + | Бактерицидна |

Помірна ефективність прогнозувалася для сполук, що вивчалися на предмет антибактеріальної активності, і дослідження тільки частково підтвердили цей факт. Відсутність прогнозованої активності в експерименті при концентрації діючої речовини 250 мкг/мл для S-похідних піридину, можливо, залежить від рівня гострої токсичності сполук (сполуки **4.1-4.3**,   
**4.5-4.7**, **4.9**).

Експериментальні дані підтвердили комп’ютерний прогноз на основі програми РАSS про вірогідність ноотропної активності на моделі «відкрите поле». Незначні розбіжності між показниками комп’ютерного скринінгу та даними експерименту, на нашу думку, пов’язані з наявністю у вивчених структурах нових дескрипторів (особливо у похідних тетрагідроакридину), що змінювали вірогідність прогнозу. Це дозволило поповнити базу даних для ефективного проведення пошуку біоактивних молекул у цьому ряді [268- 274].

**Розділ 6**

**СПЕЦИФІЧНА АКТИВНІСТЬ ДИНАТРІЄВОЇ СОЛІ**

**2-(ПІРИДИН-4-ІЛТІО)БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ**

* 1. **Синтез та ідентифікація найбільш перспективної сполуки – динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти**

Для поглибленого вивчення субстанцію динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти синтезовано в умовах розширеного лабораторного синтезу за нижченаведеною схемою 6.1.



(80 %) (72 %)

Рис. 6.1 Схема синтезу динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти

До розчину 4-хлорпіридину гідрохлориду у мінімальній кількості дистильованої води додавали діоксан. 2-меркаптобурштинову кислоту розчиняли в діоксані. Отримані розчини змішували та нагрівали на піщаному огрівнику 4,5 год., охолоджували. Розчинник зливали та гідрохлорид   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти, що випав, розчиняли в метанолі. Готували насичений розчин NаОН. Обидва розчини охолоджували і крапельно додавали NаОН до метанольного розчину до рН = 8. Отриману реакційну суміш виливали в чашку для упарювання і випарювали розчинник наполовину. Потім додавали ізопропанол і кип’ятили 3 рази поспіль, зливаючи старий розчинник та додаючи новий кожного разу. Осад, що випав, відфільтровували, промивали діетиловим естером, висушували та кристалізували динатрієву сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти з метанолу.

Вихід динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.8**) – 72 %.

Знайдено: С 39,84; Н 5,15; N 2,59; S 11,79.

Вирахувано: С 39,86; Н 5,16; N 2,60; S 11,82.

Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти є кристалічною речовиною бузкового кольору з температурою плавлення 238-240 0С, розчинною у воді, метанолі.

Чистота сполуки контролювалась і підтверджена методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Silufol» у системі розчинників: метанол-хлороформ (1:4). Значення Rf**.**100 = 73.

Хімічну структуру динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти доведено даними елементного аналізу та за допомогою ІЧ- і ПМР-спектроскопії (рис. 6.2).

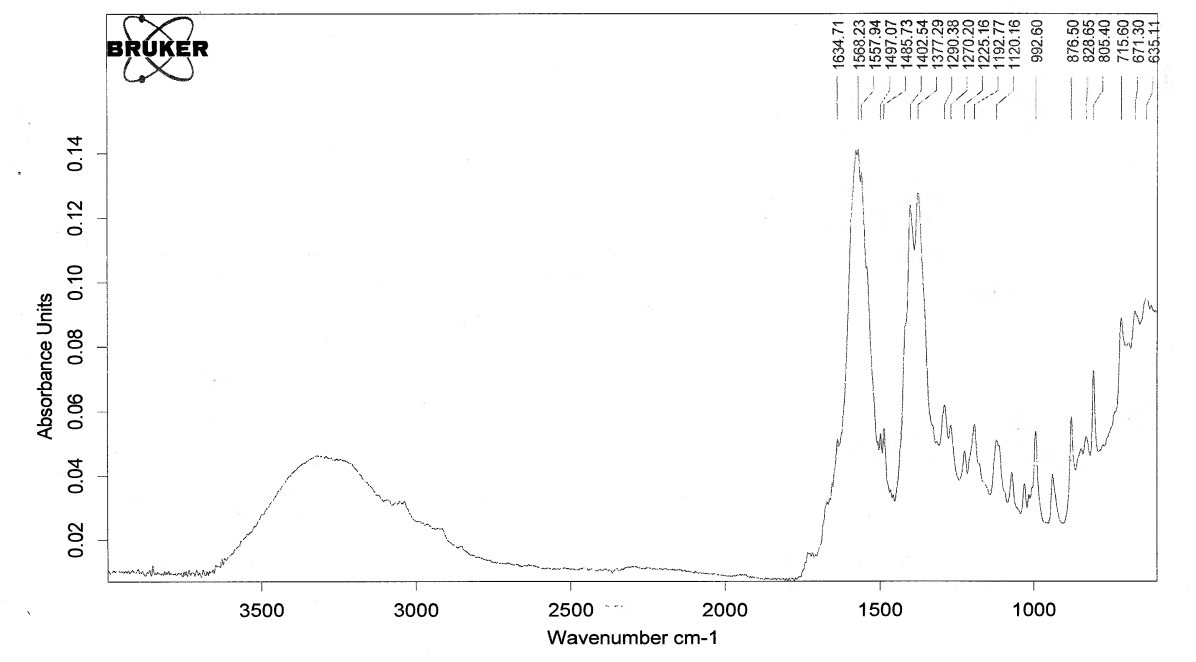


Рис. 6.2. ІЧ-спектр динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.8**)

В ІЧ-спектрі динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти про наявність спряженого зв'язку С=С в ароматичному кільці піридину свідчить смуга поглинання 830-810 см-1. Смуга середньої інтенсивності в діапазоні 635-675 см-1 відповідає валентним коливанням S-СН2-групи, що є характерним для сульфуровмісних сполук.

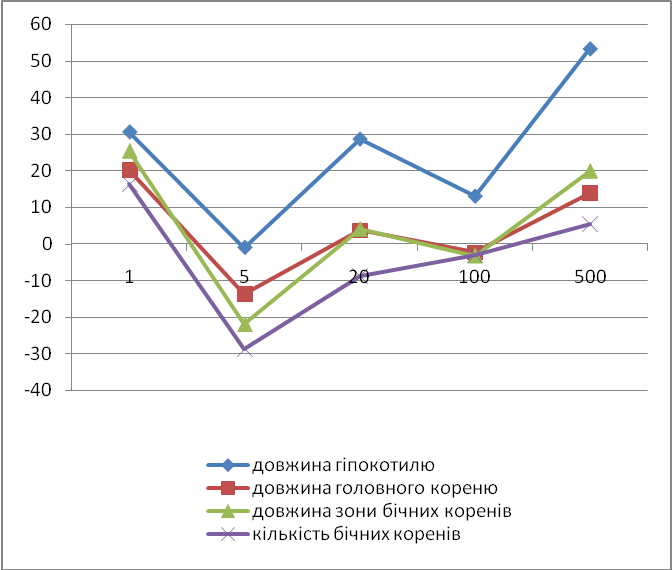
При утворенні солі замість смуг поглинання νС=О з'являються дві інтенсивні смуги в межах 1640-1610 см-1 та 1405-1380 см-1, які відповідають антисиметричним та симетричним коливанням груп –СОО-. За іншими смугами ІЧ-спектр динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти аналогічний спектру відповідної кислоти.

* 1. **Гостра токсичність, цитотоксичність та антибактеріальна активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти**

Результати вивчення гострої токсичності довели, що динатрієва сіль   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.8**) є відносно безпечною за класифікацією Сидорова при внутрішньочеревному введенні в широкому діапазоні доз. Загибель тварин при введенні препарату в дозі 4000 мг/кг не спостерагілася: вони були живі та активні через 12, 24 год. та на 14 добу. У мишей не була порушена рефлекторна активність, глибина та частота дихання. Прийом води, їжі, екскреція не зазнали порушень. Відсутні коливання маси тіла порівняно з контрольною групою тварин. LD50 динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти становить 4960±66 мг/кг.

Дослідження антибактеріальної та цитотоксичної дії динатрієвої солі   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти підтвердили відсутність токсичних ефектів. Установлено, що за концентрації 500 мкг/мл досліджувана сполука не має антибактеріальної активності (табл. 5.2).

Не відмічалося і цитотоксичної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти, яка навіть за концентрації 500 мкг/мл має стимулюючий вплив на поділ та ріст клітин паростків *Cucumis sativus*   
(рис. 6.3).



Концентрація, мкг/мл

Рис. 6.3. Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на поділ та ріст клітин паростків р. *Cucumis sp.*

* 1. **Дослідження церебропротекторної активності динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти**

Зважаючи на те, що церебропротекторний вплив сполук здійснюється, головним чином, за рахунок ноотропної, антиоксидантної та антигіпоксичної дії, відповідно досліджували ці типи активності.

Ноотропну активність вивчали на моделі «відкрите поле» та у модифікованому (спрощеному) варіанті водного лабіринту Морріса.

У тесті «відкрите поле» під впливом динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в дозі 50 мг/кг спостерігалося деяке пригнічення порівняно з контролем горизонтальної рухової активності (рис. 6.4). Але показники вертикальної рухової активності збільшувались майже до рівня препарату порівняння – «Пірацетаму». Інтенсивність грумінгу та кількість дефекацій, які є показниками емоційного стану тварин, а також стану систем вегетативної регуляції відповідно збільшувалась і зменшувалась, але вірогідних змін не було зафіксовано.

Збільшення ВРА може вказувати на психостимулюючий (ноотропний) вплив і наявність анксіолітичних (протитривожних) властивостей у динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти.

Примітки:

1. ГРА – горизонтальна рухова активність,
2. ВРА – вертикальна рухова активність.
3. ДА – дослідницька активність.
4. Г – грумінг, Д – дефекації.

Рис. 6.4. Ноотропна активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на моделі «відкрите поле»

Тестування мишей у спрощеному варіанті тесту Морріса (за Лільпом) показало, що під дією динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти сумарно за 6 проб тесту було вірогідно (р<0,05) більше прямих, швидких (10 с. і менше) траєкторій руху до платформи. У підсумку миші під впливом динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти більш ефективно уникали перебування у воді. За цим показником сполука знаходиться на рівні речовини порівняння – пірацетаму, але за вираженістю дії перевищує його. Час знаходження платформи з 2-ї спроби становить 9 с і 3 с для «Пірацетаму» та досліджуваної сполуки відповідно, що вказує на значний вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на просторову пам’ять (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти у водному лабіринті Морріса

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сполуки | № спроби | | |
| 1 | 2 | 3 |
| Контроль, с | 26,3±1,50 | 10±0,84 | 6±0,42 |
| Пірацетам, с | 15±0,87\* | 9±0,69 | 7±0,36 |
| Сполука **4.8**, с | 14,5±0,65\* | 3±0,12\* | 2±0,10\* |

Примітка. \* - Р < 0,05 порівняно з контролем.

Антигіпоксичну дію вивчали на моделі гемічної гіпоксії з уведенням внутрішньочеревно нітриту натрію в дозі 240 мг/кг (рис. 6.5). З метою виключення випадковостей експериментальні миші утримувались у стандартних умовах віварію та бралися на досліди в один і той самий час. Оскільки динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти виявилася нетоксичною сполукою і вводити її в дозі 1/10 LD50 було б недоцільним, то для дослідження були підібрані такі 4 дози: 25 мг/кг, 50 мг/кг, 120 мг/кг та 250 мг/кг.

Рис. 6.5. Антигіпоксична дія динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на моделі гемічної гіпоксії

У результаті дослідження при моделюванні гемічної гіпоксії було зафіксовано вірогідне збільшення часу виживаності тварин при введенні динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в дозі 50 мг/кг, що перевищує показники препарату порівняння – «Пірацетаму», 48,3 хв і 44,5 хв, відповідно.

При введенні досліджуваної сполуки в дозі 25 мг/кг також спостерігалося порівняно з контролем вірогідне збільшення часу виживаності мишей майже до рівня пірацетаму (42 хв).

При введенні динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в дозі 120 мг/кг не відмічається антигіпоксичну активність, показники не відрізняються від контролю (34,5 хв і 35,75 хв). А при застосуванні дози 250 мг/кг, навпаки, спостерігається зменшення часу виживання тварин порівняно з контролем, 23 хв і 35,75 хв, відповідно. Такий ефект досліджуваної сполуки, можливо, пояснюється наявністю у значних дозах аналептичних властивостей. А як відомо, аналептики збільшують збудливість дихального центру, що призводить до підвищення частоти та глибини дихання. Аналептики також збільшують тонус скелетної мускулатури і, у зв’язку з цим, витрати кисню, що призводить до гіпоксії мозку та пригнічення його функцій.

Отже, отримані результати дозволяють зробити висновок, що за антигіпоксичною дією динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти перевищує відомий ноотропний засіб «Пірацетам». Тривалість життя піддослідних тварин порівняно з контролем збільшується на 17,5 % при введені сполуки в дозі 25 мг/кг та на 35,1 % – в дозі 50 мг/кг. Тоді як для пірацетаму цей показник становить 24,5 %.

Антирадикальну активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти вивчали на моделі аутоокиснення адреналіну у невідмий продукт, що має поглинання в області 347 нм [203] і становить цей показник 9 %. Імовірно, антирадикальна дія реалізується за рахунок наявності в структурі молекули залишку бурштинової кислоти, яка здатна інгібувати утворення вільних радикалів і гальмувати процеси вільно-радикального окиснення ліпідів.

Для поглибленого вичення дії сполуки на показники психоемоційного стану тварин досліджували антидепресивну активність динатрієвої солі   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в тестах Порсолта та «Підвішування мишей за хвіст».

У тесті Порсолта (рис. 6.6) динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в дозі 120 мг/кг викликала вірогідне зменшення часу пасивного плавання до 92,3 с порівняно з контролем (198,6 с), яке наближається до показника препарату порівняння – відомого сильного антидепресанту «Велаксин» (48,7 с).

Рис. 6.6. Антидепресивна активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в тесті Порсолта

При аналізі часу 1-го зависання спостерігається тенденція до його збільшення У дозі 50 мг/кг також відмічаються подібні зміни показників, але значно менш виражені.

Для більш чіткої картини антидепресивної дії сполуки проводили також тест «Підвішування мишей за хвіст», щоб нівелювати можливий вплив температурного фактору в тесті Порсолта. Отримані дані вказують на ще більш значну антидепресивну активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (рис. 6.7). При введенні сполуки у більш ефективній дозі (120 мг/кг) спостерігалося значне зменшення часу іммобільності (7,3 с) порівняно з контролем (35,7 с), що майже дорівнює показнику препарату порівняння – «Велаксину» (4,7 с).

Рис. 6.7. Антидепресивна активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в тесті «Підвішування мишей за хвіст»

З літератури відомо, що миші, які змушені тривалий період плавати без можливості вибратися з води, після начального періоду активних спроб звичайно значно знижують свою активність до мінімуму, необхідного тільки для того, щоб утримувати голову на поверхні. При цьому стадія іммобільності, або «зависання», інтерпретується як прояв відчаю. Оскільки, за отриманими даними так званий «відчай» при дії динатрієвої солі   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти наступав пізніше, ніж у контролі, можна переконливо говорити про наявність у досліджуваної сполуки значного антидепресивного профілю.

Отримані дані свідчать про значну антидепресивну, антигіпоксичну та ноотропну дії, які обумовлюють церебропротекторний ефект динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти.

* 1. **Обґрунтування імовірного механізму дії динатрієвої солі   
     2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти**

Для адекватного використання речовин, наділених перспективними видами активності, необхідно встановити механізм їх біологічного впливу. Беручи до уваги і дані комп’ютерного прогнозування, і отримані результати, ми вважаємо, що церебропротекторна дія динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти реалізується, головним чином, за рахунок фармакофору – бурштинової кислоти (бутандіової кислоти, етан-1,2-дикарбонової кислоти), яка є універсальним джерелом енергії в організмі.

Інтерес до цієї сполуки пояснюється її важливою роллю в метаболічних процесах клітин. Будучи природною біогенною речовиною, яка постійно утворюється в організмі, ця кислота окиснюється в цитратному циклі з виділенням великої кількості енергії, що запасається у формі АТФ. Бурштинова кислота – продукт п'ятої і субстрат шостої реакції циклу трикарбонових кислот. Її окиснення в шостій реакції циклу Кребса здійснюється за допомогою сукцинатдегідрогенази. Остання локалізується на внутрішній поверхні мембран мітохондрій, і активність її не залежить від концентрації окисненої та відновленої форми НАД(Ф)Н2. Це дозволяє зберегти енергосинтезуючу функцію мітохондрій в умовах гіпоксії та ішемії при порушенні НАД-залежного дихання клітин [174].

Виконуючи каталітичну функцію стосовно циклу Кребса, бурштинова кислота знижує в крові концентрацію інших інтермедіатів даного циклу – лактату, пірувату та цитрату, які накопичуються в клітині на ранніх стадіях гіпоксії. Феномен швидкого окиснення бурштинової кислоти сукцинатдегідрогеназою, що супроводжується АТФ-залежним відновленням пулу піримідинових динуклеотидів, отримав назву «монополізація дихального ланцюга». Біологічне значення його полягає у швидкому ресинтезі АТФ. У нервовій тканині функціонує так званий гама-амінобутиратний шунт (цикл Робертса), під час якого бурштинова кислота утворюється з γ-аміномасляної кислоти через проміжну стадію бурштинового альдегіду. В умовах стресу та гіпоксії утворення бурштинової кислоти можливе також у реакції окисного дезамінування α-кетоглутарової кислоти в печінці. Екзогенне введення лише одного сукцинату є достатнім для поповнення пулу всіх органічних кислот циклу Кребса [174, 275].

Найбільш активно екзогенний сукцинат захоплюється печінкою, що супроводжується підвищенням її детоксикуючої активності. Біодоступність сукцинату збільшується при комбінованому введенні з деякими метаболітами, які сприяють його надходженню в клітини. Застосування органічних похідних сукцинату також полегшує його проникнення крізь біологічні мембрани. До числа транспортних форм бурштинової кислоти відносяться її натрієві солі, метилові естери, комплекси з N-(1-дезоксидеглюцитол-1-іл)-N-метиламмонієм. При дисоціації або відщепленні сукцинату основна частина молекули вбудовується у фосфоліпідну мембрану, впливаючи на її фізико-хімічні властивості, а сукцинат використовується безпосередньо дихальним ланцюгом як енергетичний субстрат. При застосуванні фізіологічних доз бурштинової кислоти відмічається пряма дія на клітинний метаболізм і її вплив на транспортування вільного кисню в тканини [174].

Антиоксидантний ефект реалізується за рахунок активації поглинання кисню та зниженні його концентрації у цитозолі клітин, що перешкоджає утворенню його активних форм. Дезактивація ксантиноксидази, джерела вільних радикалів, та позитивний вплив на регуляцію активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази також призводить до пригнічення процесів ВРОЛ, поліпшує структуру й функцію мембран. Здатність модулювати активність мембранозв'язаних ферментів (аденілатциклази, ацетилхолінестерази), рецепторних комплексів (бензодіазепинового, ацетилхолінового) сприяє зв'язуванню з лігандами, збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і поліпшенню синаптичної передачі [174, 276].

Антигіпоксичний вплив базується на низькій чутливості системи окиснювання бурштинової кислоти до дефіциту кисню, її впливом на транспорт медіаторних амінокислот, а також за рахунок збільшення вмісту в мозку γ-аміномасляної кислоти. Препарат ефективний при лікуванні внутрішньоутробної гіпоксії зародку. Бурштинова кислота поліпшує дихання тканин за рахунок посилення транспортування електронів у мітохондріях, відтворення протонного градієнту на їх мембранах і зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо, тобто посилює віддачу кисню тканинам [277-279].

Енергетична потужність процесу синтезу АТФ при окиснюванні бурштинової кислоти суттєво вища, ніж при окиснюванні іншого субстрату.

Саме тому деякі енергозалежні процеси (акумуляція іонів кальцію, процеси біосинтезу Н+) проходять лише при окиснюванні цієї сполуки.

Протиішемічна дія бурштинової кислоти проявляється завдяки нормалізації мітохондріальних окиснювально-відновних процесів і підвищення синтезу макроергів (АТФ та креатинфосфату) за рахунок компенсаторного сукцинатоксидазного шляху окиснення, обходячи НАДН-залежне окиснення.

Сукцинат натрію, інтермедіат циклу Кребса, відновлює метаболізм і кровопостачання головного мозку, нормалізує вміст гістаміну та серотоніну, поліпшує мікроциркуляцію органів та тканин, впливає на реологічні властивості крові шляхом зменшення агрегації тромбоцитів. Екзогенне надходження в організм бурштинової кислоти обмежує зону некрозу в міокарді, поліпшує гемодинаміку, збільшує толерантність серця до фізичних навантажень. Їй притаманна і протиаритмічна активність.

Дослідження останніх років показали наявність у бурштинової кислоти біологічної активності з унікальним комплексом властивостей для здорового організму сукцинати виступають у ролі адаптогенів, а при наявності патологічних проявів проявляють терапевтичний ефект. Будучи продуцентом функціонуючого в нервовій тканині ГАМК-шунта, сукцинат наділений антистресорною дією. В основі лежить потужна енергетична підтримка активності систем забезпечення адаптації, а шунтуючи метилмалонатний шлях окиснення жирних кислот, проявляє протисклеротичні властивості [174, 280].

У медичній практиці широко застосовується препарат «Мексидол» – інгібітор вільнорадикальних процесів, мембранопротектор, схожий за структурою на динатрієву сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти, який має антигіпоксичні та ноотропні властивості. Цей препарат поєднує антиоксидантні властивості основи (похідне 3-оксипіридину) з антигіпоксичною активністю сукцинату. Він пригнічує перекисне окиснювання ліпідів, підвищує активність супероксиддисмутази, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран [268, 281-284].

Фармакологічні властивості сукцинату посилюються введенням піридоксальфосфату (вітамін В6). Піридоксалевим ферментам належить важлива роль у регулюванні метаболічних реакцій, що приводить до утворення ендогенної бурштинової кислоти.

Бурштинова кислота також активує життєстійкість рослин, запобігає їх захворюванням, за рахунок підвищення вмісту хлорофілу збільшує врожайність, стабілізує життєдіяльність природної мікрофлори грунту [174].

* + 1. **Дослідження АОА динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти при ініціюванні вільнорадикальних процесів *іn vіtrо***

Беручи до уваги все вищесказане та той факт, що динатрієва сіль   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти проявляє властивості «пастки вільних радикалів», важливо провести подальше дослідження АОА цієї речовини методами *in vitro*, які розрізняються за механізмом ініціації вільнорадикальних процесів, субстратів окиснення та визначаємих маркерних продуктів:

• метод оцінювання АОА за гальмуванням аутоокиснення адреналіну в адренохром;

• метод оцінювання АОА за інгібуванням NO•-радикалу;

• метод оцінювання АОА за інгібуванням окислювальної модифікації білку, що викликана реактивом Фентона;

• метод оцінювання АОА за гальмуванням «нітрозуючого» стресу, що викликаний надлишком динітрозильного комплексу заліза (ІІ) з цистеїном (DNIC).

Гіперпродукція АФК, особливо супероксидрадикалу, біоенергетичними та нейрохімічними системами нейрону в умовах ішемії призводить до експресії проапоптичних білків, протизапальних цитокінів, активації індуцибельної NO-синтази. Супероксидрадикал є основним компонентом реакції утворення найбільш агресивних цитотоксинів – гідроксильного радикалу та пероксинітриту.

Дослідження антирадикальної активності (АРА) за інгібуванням супероксидрадикалу в системі аутоокиснення адреналіну в адренохром показало (табл. 6.2), що динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти проявляє високу активність (72 %) і за силою антиоксидантного ефекту перевищує (p < 0,05) активність «Тіотриазоліну» та «Емоксипіну».

Таблиця 6.2

АРА динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (10–6 М) in vitro за інгібуванням супероксидрадикалу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Сполуки | Оптична густина, Δ | АРА, % |
| Сполука 4.8 | 0,056 ± 0,001\*#+ | 72 |
| Інтакт | 0,066 ± 0,0008 | - |
| Контроль | 0,2 ± 0,001Δ | - |
| Емоксипін | 0,163 ± 0,006\* | 18,5 |
| Тіотриазолін | 0,072 ± 0,001\* | 35,8 |

Примітки:

1. – p < 0,05 відносно інтакту.
2. \* – p < 0,05 відносно контролю.
3. # – p < 0,05 відносно «Тіотриазоліну».
4. + – p < 0,05 відносно «Емоксипіну».

При нейродеструктивних захворюваннях NO•-радикал бере участь у механізмах загибелі нейронів та ініціює «нітрозуючий стрес», внаслідок якого відбувається нітрування іонів металів і тіольних груп у білкових молекулах, виникає фрагментація нуклеїнових кислот, пригнічуються функції мітохондриальних ферментів. Сучасна нейропротекція передбачає зменшення пошкоджувальної дії нітрозуючого стресу, включенням до програми лікування «пасток» NO•-радикалу та його цитотоксичних форм.

Дослідження АРА динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти за інгібуванням моноокису нітрогену показало (табл. 6.3), що ця сполука має значну антирадикальну активність (46 %) та за вираженістю дії перевищує еталонний антиоксидант – «N-ацетил-L-цистеїн».

Таблиця 6.3

АРА динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (10–6 М) in vitro за інгібуванням моноокису азоту (NO•)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Сполуки | Оптична густина при 265 нм, Δ | АРА, % |
| Сполука 4.8 | 0,318 ± 0,009\*+ | 46,1 |
| Контроль | 0,59 ± 0,03 | - |
| N-ацетил-L-цистеїн | 0,48 ± 0,002\* | 18,6 |
| Tіотриазолін | 0,392 ± 0,006\*+ | 33,5 |

Примітки:

1. – p < 0,05 відносно контролю.
2. + – p < 0,05 відносно «N-ацетил-L-цистеїну».

Окислювальна модифікація білкових структур мембрани нейрона в умовах ішемії призводить до порушення генерації та провідності нервового імпульсу, десенситації рецепторів, утворення пор, у подальшому ініціації апоптозу, формування когнітивного дефіциту.

Одним з ключових механізмів дії багатьох відомих антиоксидантів-нейропротекторів є їх здатність гальмувати процеси окислювальної модифікації білків (ОМБ) і накопичення маркерних карбонільних і карбоксильних продуктів – альдегідфенілгідразонів (АФГ) та кетонфенілгідразонів (КФГ). У зв’язку з цим, перспективним напрямом є саме пошук сполук, що гальмують процеси ОМБ.

Результати досліджень показали (табл. 6.4), що динатрієва сіль   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти проявляє антиоксидантну активність (42 % і 52 %) та за зниженням такого показника, як АФГ, перевищує «Емоксипін» (30 %), а за ступенем зниження другого маркера ОМБ – КФГ перевищує активність «Емоксипіну» (30 %) та «Тіотриазоліну» (45,5 %).

Таблиця 6.4

АОА динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (10–6 М) *in vitro* за інгібуванням ОМБ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сполуки | АФГ, у.о./г | АОА, % | КФГ, у.о./г | АОА, % |
| Сполука 4.8 | 5,8 ± 0,03\*+ | 42,0 | 3,34 ± 0,02\*#+ | 52,0 |
| Інтакт | 1,07 ± 0,002 | - | 1,37 ± 0,02 | - |
| Контроль | 9,95 ± 0,07 | - | 6,87 ± 0,002 | - |
| Емоксипін | 7,0 ± 0,002\* | 30 | 4,87 ± 0,01\* | 30,0 |
| Тіотриазолін | 6,00± 0,01\* | 40 | 3,75± 0,01\* | 45,5 |

Примітки:

1. – p < 0,05 відносно інтакту.
2. \* – p < 0,05 відносно контролю.
3. # – p < 0,05 відносно «Тіотриазоліну».
4. + – p < 0,05 відносно «Емоксипіну».

Другий етап дослідження антиоксидантної активності динатрієвої солі   
2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти проводили в умовах моделювання нітрозуючого стресу. Цей нітрозуючий стрес *in vitro* характеризувався пригніченням активності СОД, а також збільшенням утворення продуктів ОМБ, що реагують з 2,4-динітрофенілгідразином у супернатанту мозку щурів (табл. 6.5). Так, активність СОД знижується на 53,7 % і збільшується вміст продуктів ОМБ – АФГ на 87,4 %, КФГ на 64,1 %.

Таблиця 6.5

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на активність СОД і вміст продуктів ОМБ у супернатанту мозку щурів при моделюванні нітрозуючого стресу *in vitro*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Проби, що досліджуються | СОД,  у.о./мг білку/хв | Продукти ОМБ, у.о./мг білку | |
| АФГ, 270 нм | КФГ, 363 нм |
| Інтактна (n = 10) | 260,7 ± 7,6 | 14,0 ± 0,11 | 22,3 ± 0,17 |
| Контрольна,  DNIC, 100 мкM (n = 10) | 120,2 ± 5,0Δ | 26,2 ± 0,21Δ | 36,7 ± 0,10Δ |
| Дослідна,  DNIC + Сполука 4.8,  10–6 M (n = 10) | 224,6 ± 3,0\*# | 15,1 ± 0,11\*# | 25,1 ± 0,12\*# |
| Еталонна,  DNIC + N-АЦЦ, 10–6 M  (n = 10) | 147,8 ± 3,7\* | 22,6 ± 0,12\* | 30,2 ± 0,12\* |

Примітки:

1. – p < 0,05 відносно інтакту.
2. \* – p < 0,05 відносно контролю.
3. # – p < 0,05 відносно «N-ацетил-L-цистеїну».
4. DNIC – динітрозильний комплекс заліза (ІІ) з цистеїном.

Отримані результати не протирічать даним інших досліджень, які показали, що в умовах розвитку нітрозуючого стресу посилюється нітрування тіольних груп білкових молекул, низькомолекулярних антиоксидантів, утворення білкових карбонілів на концевих –NH2-групах. Іншим об’єктом деструктивної дії нітрозуючого стресу є антиоксидантні ферменти (табл. 6.5), активність яких пригнічується в результаті утворення нітрозольних комплексів з металами, що входять до складу активних центрів ферментів. Внесення в інкубаційну суміш перед моделюванням нітрозуючого стресу динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в концентрації 10–6 М призводить до обмеження пошкоджувальної дії агресивних форм моноокису нітрогену відносно активності СОД.

Так, динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти знижувала утворення 2,4-динітрофенілгідразонів – АФГ та КФГ. Внесення в інкубаційне середовище селективної «пастки» пероксинітриту – N-ацетил-L-цистеїну в концентрації 10–6M призводило до прояву набагато менш вираженої дії порівняно з динатрієвою сіллю 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти.

Найбільш важливим моментом у дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти є протекторна активність відносно СОД. Порівняно з контрольними пробами активність СОД у зразках з динатрієвою сіллю 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти є вищою, ніж у пробах з   
N-ацетил-L-цистеїном (табл. 6.5).

Встановлено, що антиоксидантна дія динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти реалізується за рахунок здатності перехоплювати супероксидрадикал та агресивні форми моноокису нітрогену, гальмувати окислювальну модифікацію білків і виконувати протекторну функцію відносно СОД та забезпечення її високої активності в умовах нітрозуючого стресу *in vitro*.

Антиоксидантний ефект цієї сполуки, імовірно, попереджує деструкцію мембран нейронів, сприяє відновленню їх функцій та поліпшує генерацію і провідність нервового імпульсу.

* + 1. **Дослідження нейропротективної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти**

В останні роки спостерігається зростання розповсюдженості судинних захворювань, у тому числі гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Ішемічне пошкодження головного мозку супроводжується важкими неврологічними розладами, такими як порушення когнітивних, моторних, вербальних та інших функцій ЦНС [285].

При ішемічному пошкодженні мозку в результаті зниження мозкового кровотоку відбувається порушення функції дихального ланцюга мітохондрій та енергетичного обміну, глутаматна «ексайтотоксичність», порушення іонного гомеостазу клітини з підвищенням внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію, лактат-ацидозом, активацією внутрішньоклітинних ферментів, підвищенням синтезу NO, розвитком оксидативного стресу, експресією генів, аноксичною деполяризацією мембран і загибеллю клітини [285, 286].

Багато вчених вважають, що метаболічна терапія, яка здійснюється як у гострий період інсульту, так і в період відновлення, є потужним превентивним фактором відносно повторних інсультів, інвалідизації хворих і їх загибелі [223, 287, 288]. Тим самим, доцільним є включення до комплексної терапії мозкових інсультів препаратів, що мають енерготропну, антиоксидантну, протиішемічну, ноотропну дію.

Для оцінювання нейропротективної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти була використана модель неповної глобальної ішемії головного мозку, яка найбільш адекватна клінічним проявам ішемічного інсульту.

Двобічна перев’язка загальних сонних артерій викликала тяжкі неврологічні зміни у тварин: паралічі, парези, апоптоз з максимальним проявом на 4-ту добу екперименту. Так, у цей термін спостереження в групі тварин, що не лікувалися (контрольна група), середній бал за шкалою С.Р. McGrow становив 19,7 балів, що відповідає тяжкому ступеню неврологічної симптоматики (табл. 6.6). На 4-ту добу у цій групі вижило 33 % тварин.

Введення щурам з ГПМК динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (сполука **4.8**) викликало виражений нейропротективний ефект. Так, на 4-ту добу експерименту середній бал у цій групі становив 14,5, а летальність зменшилася на 34 % поріняно з контролем. Однак, 80 % тварин проявляли тяжкий неврологічний дефіцит. Препарат порівняння «Мексидол» за силою нейропротективного ефекту поступався динатрієвій солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти.

## Таблиця 6.6

## Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на виживання та розвиток неврологічного дефіциту у тварин після ГПМК

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група тварин | Кількість щурів з тяжкою симптоматикою, % | Середній бал за шкалою  С.Р. McGrow | Кількість тварин, що вижили на  4-ту добу, % |
| На 4-ту добу | На 4-ту добу |
| Інтактні тварини | 0 | 2,00±0,60 | 100 |
| Тварини з ГПМК | 100 | 19,7±1,77 | 33 |
| Тварини з ГПМК +  Сполука 4.8 | 80 | 14,5±1,22\* | 66\* |
| Тварини з ГПМК + Мексидол | 87,5 | 15,3±1,3\* | 53\* |

Примітка. \* - р < 0,05 відносно контролю.

Біохімічні дослідження показали (табл. 6.7), що двостороння перев’язка загальних сонних артерій призводить до типових ішемічних порушень: дефіциту макроергічних фосфатів, дискоординації в циклі Кребса, активації анаеробного гліколізу, розвитку оксидативного стресу.

Введення динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти призводило до збільшення синтезу АТФ за рахунок активації аеробного шляху окиснення (табл. 6.7). Про це свідчить вірогідне підвищення рівня малату, зниження вмісту лактату, що вказує на його утилізацію енергоутворювальними системами нейрону, та підвищення рівня пірувату порівняно з контролем. Слід відзначити, що динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти призводила до підвищення рівня АТФ на фоні зниження АМФ, який є прооксидантом. У дії мексидолу відмічалася подібна за направленістю, але менш виражена за дією зміна показників біоенергетики (табл. 6.8).

Таблиця 6.7

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на вміст аденілових нуклеотидів у головному мозку та активність ВВ-КФК у сироватці крові тварин на 4-ту добу після ГПМК

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група тварин | АТФ  мкмоль/г тканини | АДФ  мкмоль/г тканини | АМФ  мкмоль/г тканини | ВВ-КФК  ммоль/л/год |
| Інтактні тварини | 2,01±0,02 | 0,53±0,007 | 0,12±0,003 | 0,04±0,001 |
| Тварини з ГПМК | 1,07±0,01 | 0,24±0,007 | 0,23±0,002 | 0,15±0,004 |
| Тварини з ГПМК + Сполука 4.8 | 1,54±0,01\* | 0,45±0,002\* | 0,14±0,001\* | 0,075±0,001\* |
| Тварини з ГПМК + Мексидол | 1,33±0,04\* | 0,44±0,002\* | 0,14±0,002\* | 0,091±0,002\* |

Примітка. \* - р < 0,05 відносно контролю.

Таблиця 6.8

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на показники вуглеводного обміну в головному мозку

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група тварин | Піруват  мкмоль/г тканини | Лактат  мкмоль/г тканини | Малат  мкмоль/г тканини |
| Інтактні тварини | 0,51±0,06 | 2,7±0,02 | 0,27±0,02 |
| Тварини з ГПМК | 0,22±0,01 | 9,2±0,04 | 0,12±0,01 |
| Тварини з ГПМК + Сполука 4.8 | 0,42±0,02\* | 3,4±0,04\* | 0,37±0,03\* |
| Тварини з ГПМК + Мексидол | 0,37±0,04\* | 4,8±0,01\* | 0,26±0,02\* |

Примітка. \* - р < 0,05 відносно контролю.

Іншою ланкою нейропротективної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти є її антиоксидантна дія. Так, найбільш важливим аспектом антиоксидантної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в умовах ГПМК був захист білкових макромолекул рецепторів, іонних каналів від пошкоджувальної дії активних форм кисню та нітрогену, що призводить до гальмування ОМБ.

Подібна дія характерна для найбільш активних вторинних нейропротекторів. Багато авторів відносять ОМБ до найбільш важливої ланки патогенезу ішемії головного мозку за рахунок того, що окиснення білкових макромолекул рецепторів, іонних каналів призводить до порушення генерації, передання та розпізнавання нервового імпульсу, порушення функціональної активності нейронів і в підсумку – до розвитку неврологічного та когнітивного дефіциту [286, 289].

В умовах моделювання ГПМК нами було виявлено підвищення альдегідних (АФГ) і карбоксильних (КФГ) продуктів ОМБ у тканинах мозку щурів на 4-ту добу. Введення препарату порівняння «Мексидол» приводило до вірогідного зменшення нейротоксичних продуктів ОМБ – АФГ і КФГ. Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти здійснювала більш потужний вплив на стан перекисного окиснення ліпідів, результатом чого було вірогідне зниження нейротоксичних і цитотоксичних продуктів ОМБ (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на ОМБ у головному мозку тварин на 4-ту добу після ГПМК

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група тварин | Продукти ОМБ, у.о./г білка | |
| АФГ (270 нм) | КФГ (363 нм) |
| Інтактні тварини | 5,3+0,12 | 7,0±0,31 |
| Тварини сз ГПМК | 15,5±0,33 | 27,1±1,33 |
| Тварини з ГПМК + Сполука 4.8 | 7,4±0,43\* | 10,2±0,87\* |
| Тварини з ГПМК + Мексидол | 10,1±0,21\* | 16,1±0,91\* |

Примітка. \* - р < 0,05 відносно контролю.

Одним з механізмів АО дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти є її позитивний вплив на антиоксидантну систему головного мозку [290, 291].

Так, при введенні динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти спостерігалося підвищення активності основних АО-ферментів: СОД, каталази та ГПР (табл. 6.10). За силою антиоксидантної дії динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти значно переважала еталон порівняння «Мексидол».

Таблиця 6.10

Вплив динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на активність антиоксидантних ферментів у головному мозку

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група тварин | СОД, у.о./мг білка/хв | Каталаза, мкат/мг білка/хв | ГПР, мкмоль/мг білка/хв |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Інтактні тварини | 255,2±16,6 | 14,5±2,85 | 67,3±4,5 |
| Тварини з ГПМК | 123,5±11,5 | 8,0±0,8 | 40,2±2,7 |
| Тварини з ГПМК + Сполука 4.8 | 245,8±14,2\* | 11,0±0,78\* | 57,6±3,3\* |
| Тварини з ГПМК + Мексидол | 201,5±12,1\* | 10,7±1,57\* | 44,5±4,7 |

Примітка. \* - р < 0,05 відносно контролю.

Результатом позитивної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти на показники вуглеводно-енергетичного обміну та розвиток оксидативного стресу в умовах ГПМК було збереження цілісності мембран нейроцитів, про що свідчило про зниження гіперферментомії ВВ-ізоформи креатинфосфокінази (КФК).

Проведені дослідження [292, 293] показали значні нейропротективні властивості динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в умовах експериментального ГПМК, що виражалося у зменшенні летальності тварин у гострий період експериментальної патології, зменшенні кількості тварин з тяжкою неврологічною симптоматикою у гострий період мозкового інсульту. Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти зменшувала кількість парезів, геміпарезів, нормалізувала орієнтовно-дослідницьку діяльність. Одним з можливих механізмів нейропротективної дії є здатність цієї сполуки гальмувати окислювальну модифікацію білкових макромолекул головного мозку та зменшувати ступінь інгібування активності ферментів АО-захисту. Іншим можливим механізмом нейропротективної дії цієї сполуки є її здатність активувати біоенергетичні процеси (за рахунок активації компенсаторного сукцинатоксидазного шляху) та зменшувати ішемічне пошкодження нервової тканини.

Зіставляючи отримані дані з результатами дослідження антиоксидантної активності динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти *in vitro*, можна вважати, що в основі такої її дії імовірно лежить здатність гальмувати гіперпродукцію АФК. За силою нейропротективного ефекту ця сполука переважає відомий препарат «Мексидол».

Методи одержання динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти технологічно доступні та економічні, вона має високу біологічну активність, нетоксична і може виступати як субстанція для подальших досліджень на предмет застосування в медичній практиці та ветеринарії як ефективний нейрометаболічний антиоксидант-церебропротектор.

**ВИСНОВКИ**

У монографії розв’язане важливе наукове питання, яке полягає у пошуку нових ефективних та малотоксичних біорегуляторів антиоксидантної, протиішемічної, нейротропної, церебропротекторної, ростостимулюючої, антимікробної та ін. дії серед ендогенних N- та S-заміщенних шестичленних азотовмісних гетероциклів і визначенні ймовірних механізмів дії найбільш активних сполук.

У виконаній роботі на основі результатів віртуального скринінгу вперше синтезовано понад 50 потенційних малотоксичних і біологічно активних сполук в рядах N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних, вивчено їх фізико-хімічні властивості й біологічну активність. У модельних системах проаналізовано вплив заміни гетероциклічної системи в молекулі на гостру токсичність, цитотоксичність, антибактеріальну, антирадикальну, антидепресивну та ноотропну активності. Серед синтезованих сполук виділено найбільш перспективні сполуки з вираженою антиоксидантною, ростостимулюючою, ноотропною, антидепресивною, антигіпоксичною та нейропротективною дією, які рекомендовано для поглиблених фармакологічних досліджень. На основі проведеного дослідження зроблено наступні висновки.

1. Огляд попередніх робіт про біологічну активність тіопохідних піридину, хіноліну, акридину та 1,2,3,4-тетрагідроакридину показав перспективність пошуку біологічно активних речовин у ряді   
   N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних. При цьому у зв’язку з посиленням стресогенного впливу на організм людини виникає актуальна проблема створення нових нетоксичних церебропротекторів, тобто препаратів, які захищають, поліпшують та адаптують структури головного мозку до несприятливих впливів.
2. Вперше проведено віртуальний скринінг 70 S-гетерилзаміщених тіокислот та їх похідних за допомогою комп’ютерної програми PASS. За результатами віртуального скринінгу визначено потенційні сфери використання отриманих сполук.
3. Синтезовано понад 50 нових оригінальних сполук на основі реакціії нуклеофільного заміщення 4-хлоропіридину, 7-метокси-9-хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридину, 9-хлоракридину та заміщених 4-хлорохіноліну з меркаптокислотами і проведено хімічні перетворення з отриманням похідних S-гетерилзаміщених тіокислот.
4. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу та спектрально, чистоту методом тонкошарової хроматографії. Вперше визначено фізико-хімічні властивості (температуру плавлення, ліпофільність, константу іонізації).
5. Вперше досліджено залежність прояву біологічної дії та токсичності у різних таксономічних групах (бактерії, рослини, ссавці) від типу гетероциклічної системи в молекулі. Вивчення токсичності показало, що досліджені речовини мають однакові тенденції токсикологічного впливу у всіх трьох групах. Їх гостра токсичність знаходиться в діапазоні   
   166 – 4960 мг/кг і, згідно з класифікацією К.К. Сидорова, вони належать до класу малотоксичних та нетоксичних сполук. При заміні гетероциклічної системи в аналогічних сполуках токсичність збільшується в ряду піридин – тетрагідроакридин – хінолін – акридин.
6. Досліджено, що на моделі аутоокиснення адреналіну синтезовані сполуки проявляють антирадикальні властивості. Найбільша активність властива S-похідним хіноліну та 1,2,3,4-тетрагідроакридину. Ацилювання вихідних кислот сукциноїльною групою призводить до зменшення антирадикальної активності.
7. У дослідах *in vitro* виявлена властивість 4-S-похідних хіноліну виконувати функцію «пасток» супероксиданіону у водному середовищі та в ліпідній фазі; протектора меркаптогруп протеїнів, включаючи ферменти антиоксидантного захисту (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза). Ступінь прояву антиоксидантних і протекторних властивостей визначається замісниками 6-го положення хінолінового циклу та по карбоксильній і аміногрупі залишку L-цистеїну.
8. Комплексні сполуки S-(6-алкокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну з катіонами металів-комплексоутворювачів деяких мікроелементів ( Zn2+, Cu2+, Mn2+, Fe3+ ) мають прооксидантні властивості в порівнянні з широковідомим антиоксидантом – L-цистеїном і контролем, та у порівнянні з неорганічними солями відповідних катіонів металів знижують оксидативну дію важких металів.
9. Методом серійних розведень показано бактеріостатичну дію   
   S-акридинзаміщених тіокислот відносно *B. subtilis* і *S. aureus*. Зміна гетероциклу у відповідних сполуках з акридину на піридин або тетрагідроакридин призводить до нівелювання активності. Вперше встановлено наявність стимулюючого ефекту S-піридинзаміщених тіокислот на синтез пігменту в пігментутворюючих бактерій родів Pseudomonas та Serratia marcescens. Стимуляція росту біомаси, спостерігалася тільки в Serratia marcescens.
10. Вперше доведено, що дигідрохлорид S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну є ефективним стимулятором пророщування насіння, здатним збільшити довжину головного кореня та кількість бічних коренів розсади огірків. Розроблено спосіб стимуляції пророщування насіння огірків з використанням водного розчину цієї сполуки з концентрацією діючої речовини 1∙10-6 г/мл.
11. Установлено здатність похідних S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів у тесті «відкрите поле» змінювати психофізіологічний стан організму та має седативну або психостимулювальну дію. Найбільшу активність проявляють похідні   
    S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну. Серед цього класу сполук етерифікація спиртами, утворення N-ацильних похідних і одержання натрієвих солей призводить до зменшення дії речовини порівняно з відповідною вихідною сполукою.
12. Вперше на підставі даних тесту Порсолта досліджено антидепресивну активність деяких S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів та їх похідних. Найбільшу активність мають сполуки, які містять як фармакофор бурштинову кислоту. Ацилювання вихідних кислот сукциноїльною та ацетильною групами призводить до збільшення антидепресивної активності.
13. Розроблено препаративний метод синтезу перспективного нейрометаболічного антиоксиданта-церебропротектора – динатрієвої солі   
    2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти, вивчено фізико-хімічні властивості та проведено поглиблене дослідження її специфічної дії. Визначено, що дана речовина за антигіпоксичною дією перевершує стандарт – «Пірацетам», за антидепресивною активністю наближається до еталону порівняння («Велаксин»), за антиоксидантною дією перевищує референс-препарати – «Тіотриазолін», «Емоксипін» і «N-ацетил-L-цистеїн», а за нейропротективним ефектом перевершує «Мексидол», що вказує на перспективність створення на основі даної субстанції засобів з церебропротекторною дією.
14. На підставі результатів дослідження встановлено, що імовірний механізм церебропротекторної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти реалізується за рахунок антигіпоксичних та антиоксидантних властивостей, а саме здатності гальмувати гіперпродукцію активних форм кисню.
15. Порівняльний аналіз прогнозованого та експериментального визначення біологічної активності надав можливість поповнити банк даних ЕОМ новими дескрипторними центрами для подальшого молекулярного дизайну в цих рядах сполук.

**ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ НА ДЖЕРЕЛА**

1. Пирсон Р. Дж. Жесткие и мягкие кислоты и основания /   
   Дж.Р. Пирсон // Успехи химии. – 1971. – № 7. – С. 1269–1282.
2. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, В.Ф. Коровкин. – М. : Медицина, 1990. – С. 371–398.
3. Уровень кислоторастворимого КоА и свободных аминокислот печени пантотенатдефицитных белых крыс при раздельном и сочетанном введении пантотената и цистеина / А.Г. Мойсеенок, Л.И. Нефедов, В.М. Шейбак, С.Н. Омельянчик // Вопросы питания. – 1984. – № 4. – С. 37–39.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 14-е изд. – М. : ООО «Новая Волна», Издатель С.Б. Дивов, 2001. – Т. 2. – С. 237– 249.
5. Сотнікова О. П. Вплив деяких метаболітних засобів на виразність і тривалість цитохімічних змін окремих структур зорового анализатора /   
   О.П. Сотнікова, Т.Ю. Іванійчук // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 3 (119). – С. 29–33.
6. Тринус Ф. П. Фармако-терапевтический справочник / Ф.П. Тринус. – К. : Здоров'я, 1989. – 640 с.
7. Моздарани Х. Радиопротекторные свойства блокаторов гистаминовых Н2-рецепторов: настоящее и будущее / Х. Моздарани // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6 (36). – С. 22–24.
8. Казарян С. А. Современные представления о фармако-химической защите организма от проникающей радиации при внешнем ее воздействии / С.А. Казарян // Вестник медицинского института им. Г. Меграбяна. – 2009. – Т. 5. – С. 101–121.
9. Влияние унитиола, d-пеницилламина и цистеина на биологические эффекты брадикинина и активность карбоксипептидазы – N и пептидилдипептидазы / Г.Я. Шварц, Т.С. Пасхина, Т.П. Егорова [и др.] // Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия. – 1981. – С. 18–23.
10. Синтез и биологическая активность производных цистеина и тиазолидин-4-карбоновой кислоты / И.Ф. Фаермарк, Г.Я. Шварц, С.И. Гризик, В.Г. Граник // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – № 4. – С. 35–38.
11. Кучеров И. С. Влияние валина, цистеина и гидрокортизона на спонтанную электрическую и механическую активность гладких мышц *taenia coli* морской свинки / И.С. Кучеров, В.И. Косогор, З.Д. Скрипнюк // Молекулярная генетика и биофизика. – 1986. – № 11. – С. 42–44.
12. Стрелюхина Н. А. Влияние солянокислого цистеина на морфологические изменения в печени при хронической интоксикации желтым фосфором / Н.А. Стрелюхина // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1982. – № 11. – С. 34–37.
13. Стрелюхина Н. А. Сравнительная характеристика влияния цистеина и сульфат-иона на содержание суммарного белка во внутренних органах крыс при экспериментальной хронической фосфорной интоксикации / Н.А. Стрелюхина // Гигиена труда, профессиональная патология и токсикология в химической промышленности и в цветной металлургии Казахской ССР. – 1984. – С. 111–115.
14. Мозбаева А. Б. Влияние солянокислого цистеина и сульфат-иона на содержание рибонуклеопротеидов и сульфгадрильных групп в печени при экспериментальной хронической интоксикации желтым фосфором /   
    А.Б. Мозбаева // Гигиена труда, профессиональная патология и токсикология в химической промышленности и в цветной металлургии Казахской ССР. – 1984. – С. 97–101.
15. Бєленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І.Ф. Бєленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 43–45.
16. Антиоксидантные и антитоксические свойства ацетилцистеина // Український медичний часопис. – ХІ/ХІІ 1999. – № 6 (14). – С. 74–80.
17. Изучение влияния унитиола и ацетилцистеина на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему эритроцитов морских свинок при сенсибилизации / А.Г. Шлейкин, Ю.Н. Зубжицкий, Г.А. Баскович [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1987. – № 5. – С. 548–550.
18. Остроумова М. Н. Возможность использования N-ацетилцистеина в профилактике рака / М.Н. Остроумова, И.Г. Коваленко, Л.М. Берштейн // Экспериментальная онкология. – 1994. – Т.16, № 2–3. – С. 96–101.
19. Моногарова Н. Е. Перспективы применения ацетилцистеина в комплексной терапии идиопатических интерстициальных пневмоний /   
    Н.Е. Моногарова // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 56–58.
20. Ломоносов С. П. Ацетилцистеин в лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания / С.П. Ломоносов // Український медичний часопис. – І/ІІ 1999. – № 1 (9). – С. 100–102.
21. Деньгин В. В. Перспективное направление клинического применения N-ацетилцистеина / В.В. Деньгин // Фарматека. – 2008. – № 4. – С. 48–52.
22. Визель А. А. N-Ацетилцистеин: безопасная многогранность /   
    А.А. Визель, И.Ю. Визель // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 10. – С. 21–25.
23. Бердникова Н. Г. Особенности применения ацетилцистеина в клинической практиве / Н.Г. Бердникова, Д.В. Цыганко, Г.В. Демидова // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 16, № 3. – С. 1–4.
24. Зоирова Р. Р. Опыт применения муколитического препарата мукосольвина в комплексном лечении муковисцидоза у детей / Р.Р. Зоирова // Педиатрия. – 1983. – № 4. – С. 36–37.
25. Капустина В. А. Влияние высоких доз N-ацетилцистеина на качество жизни у больных ХОБЛ / В.А. Капустина, С.И. Овчаренко // АтмосферА. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 1. – С. 32–36.
26. Эффективность терапии N-ацетилцистеином (флуимуцил, «Zambon group»), бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе / Т.Е. Гембицкая, Л.А. Желенина, М.Е. Фаустова [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 1. – С. 80–83.
27. N-ацетилцистеин: малые и большие дозы при лечении хронических обструктивных болезней легких у ликвидаторов чернобыльской аварии / С.Ю. Чикина, Б.Х. Ягмуров, И.Д. Копылев [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – № 3. – С. 62–65.
28. Платонова О. М. Застосування ацетилцистеїну при лікуванні гострого запалення легень у дітей різного віку / О.М. Платонова, І.Л. Бабій, А.П. Пахомов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 3. – С. 42.
29. Степанищева Л. А. Эффективность небулайзерной терапии ацетилцистеином у больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях / Л.А. Степанищева, Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова // Клиническая медицина. – 2005. – № 4. – С. 59–61.
30. Эффективность терапии N-ацетилцистеином в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЕС, больных хроническим бронхитом / С.П. Аммосова, А.Г. Чучалин, А.Л. Черняев [и др.] // Пульмонология. – 1998. – № 1. – С. 14–17.
31. Волков И. К. Применение флуимуцила (N-ацетилцистеин) при заболеваниях легких / И.К. Волков // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 116–121.
32. Перцева Т. О. Эффективность применения ацетилцистеина в лечении хронического обструктивного бронхита у курильщиков / Т.О. Перцева, Е.Б. Павленко // Український медичний часопис. – V/VI 2002. – № 3 (29). – С. 114–116.
33. Результаты применения ацетилцистеина в комплексном лечении детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями / А.Б. Левин, О.В. Зайцева, О.Ф. Выхристюк, Е.Н. Касьянов // Педиатрия. – 1995. – № 5. – С. 66–68.
34. Застосування ацетилцистеїну в лікуванні гострих бронхолегеневих захворювань у дітей / П.С. Мошич, А.В. Гаєвська, Ю.В. Марушко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 3. – С. 61.
35. Мизерницкий Ю. Л. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Ю.Л. Мизерницкий, И.Н. Ермакова // Современная педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 145–149.
36. Фисенко В. О. фармакологических свойствах и применении ацетилцистеина / В. Фисенко // Врач. – 2005. – № 4. – С. 100–103.
37. Добрянський Д. Використання антиоксиданту ацетилцистеїну в лікуванні гострої дихальної недостатності у новонароджених /   
    Д. Добрянський // Ліки України. – 2001. – № 10. – С. 55–58.
38. Чекман И. С. АЦЦ: клинико-фармакологический аспект /   
    И.С. Чекман, Л.И. Казак // Фармакологічний вісник. – 1999. – № 2. – С. 7–9.
39. Мітін Ю. В. Застосування комбінації тіамфеніколу і ацетилцистеїну у ЛОР-практиці / Ю.В. Мітін, Я.Ю. Гомза // Клиническая антибиотикотерапия. – 2003. – № 6 (26). – С. 9–12.
40. Риццато Д. Аэрозольные антибиотики для лечения респираторных инфекций: в центре внимания тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат /   
    Д. Риццато // Терапевт. – 2001. – № 9. – С. 1–6.
41. Кардиопротекторная и антиаритмическая активность ацетилцистеина в эксперименте / В.М. Мороз, Т.Н. Липницкий, В.А. Козловский, И.Н. Сорока // Український терапевтичний журнал. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 51–53.
42. Экспериментальное исследование антиаритмической эффективности комбинированного применения амиодарона и ацетилцистеина в низких дозах / В.М. Мороз, Т.Н. Липницкий, В.А. Козловский, И.Н. Сорока // Український терапевтичний журнал. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 57–61.
43. Первый опыт клинического применения амиодарона в комбинации с ацетилцистеином при рефрактерной экстрасисталической аритмии / Т.Н. Липницкий, Э.С. Осядлая, В.А. Козловский, И.Н. Сорока // Український медичний часопис. – V/VI 2002. – № 3 (29). – С. 111–113.
44. Малахов В. А. Клинико-патогенетическое обоснование использования ацетилцистеина у больных с начальными формами цереброваскулярной патологии / В.А. Малахов, И.Н. Пасюра // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, № 2 (31). – С. 56–57.
45. Гонский Я. И. Влияние ацетилцистеина на антиоксидантную систему при экспериментальном токсическом поражении печени / Я.И. Гонский, М.М. Корда, И.Н. Клищ // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т. 54, № 5. – С. 44–46.
46. Хухліна О. С. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет типу 2 шляхом корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу за допомогою глутаргіну та ацетилцистеїну – ЛХФЗ / О.С. Хухліна // Врачебная практика. – 2005. – № 3. – С. 52–57.
47. Волошенков Б. О. Стрес-провоковані порушення шлунково-кишкового тракту за умов пригнічення функції катехоламінергічної системи та ефекти L-депренілу і ацетилцистеїну / Б.О. Волошенков // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 6 (68). – С. 41–43.
48. Лоуренс Д. Р. Клиническая фармакология / Д.Р. Лоуренс,   
    П.Н. Бенитт. – М. : Медицина, 1993. – Т. 1. – 640 с.
49. Применение гемосорбции и ацетилцистеина при лечении отравления дихлорэтаном / О.В. Курашов, В.А. Троцевич, С.Я. Тарлецкий, А.Ф. Помаз // Врачебное дело. – 1989. – № 11. – С. 111–112.
50. Курашов О. В. Применение ацетилцистеина в комплексном лечении больных с острым отравлением 1,2-дихлорэтаном / О.В. Курашов,   
    В.А. Троцевич // Врачебное дело. – 1992. – № 10. – С. 109–111.
51. Кальчева Е. О. Получение и анализ устойчивых к S-(2-аминоэтил)-L-цистеину штаммов *Streptococcus faecium* и *Streptococcus bovis* /   
    Е.О. Кальчева, С.С. Малюта, В. Кметь // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 1991. – № 1. – С. 28–30.
52. Пошук біологічно активних речовин на основі   
    S-(хінальдиніл-4)-L(-)-цистеїну / Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко, О.Ф. Рильський [та ін.] // Вісник Запорізького національного університету. – 1999. – № 1. – С. 190–193.
53. Завгородній М. П. Біологічна активність нових 4-тіопохідних хіноліну : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / Завгородній Михайло Петрович ; Запорізький національний уніаерситет. – Запоріжжя, 2004. – 18 с.
54. Дослідження антиоксидантної дії хіназоліл-4-(хінолін-4)-тіо-α(β)-карбонових кислот та їх похідних за умов ініціювання вільно-радикальних процесів *in vitro* та моделюванні ішемії головного мозку / І.Ф. Бєленічев, С.І. Коваленко, О.А. Бражко, О.В. Карпенко // Ліки. – 2001. – № 5–6. – С. 28–33.
55. Бражко А. А. Действие производных (хинальдин-4-илтио) карбоновых кислот на содержание катехоламинов при стрессе / А.А. Бражко // Вісник Запорізького державного університету. – 2002. – № 2. – С. 115–117.
56. Біологічна активність S-гетерилпохідних L(-)-цистеїну / Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко, І.Ф. Бєленічев [та ін.] // Питання біоіндикації та екології. – 2000. – Вип. 5, № 3. – С. 153–159.
57. Пошук біологічно активних речовин з антимікробною активністю серед 4-N- і S-похідних хіноліну / О.А. Бражко, О.Ф. Рильський, М.П. Завгородній [та ін.] // Питання біоіндикації та екології. – 2002. – Вип. 7, № 1. – С. 122–127.
58. Бражко О. А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. біол. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / Бражко Олександр Анатолійович ; Запорізький національний уніаерситет. – Запоріжжя, 2005. – 43 с.
59. Пошук антиоксидантів серед похідних S-(хінальдиніл-4)-L(-)-цистеїну / О.А. Бражко, Л.О. Омельянчик, Д.М. Федоряк [та ін.] // Біополімери і клітина. – 2003. – Т. 19, № 4. – С. 374–377.
60. Біологічна активність нових S-гетерилзаміщених ацетилцистеїну / І.Б. Лабенська, Л.О. Омельянчик, Н.В. Гаврюшенко [та ін.] // Вісник Запорізького національного університету. – 2005. – № 1. – С. 113–118.
61. Лабенська Ірина Борисівна. Біологічна активність N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну : дис. … канд. біол. наук : 02.00.10 Лабенська / Ірина Борисівна. – Київ, 2010. – 218 с. – Бібліограф. : с. 175-218.
62. Дослідження антиоксидантної активності тіопохідних хіноліну / В.П. Громова, Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 87–95.
63. Ross W. C. J. The Preparation of Some 4-Substituted Nicotinic Acids and Nicotinamides / W.C.J. Ross // J. Chem. Soc. (C). –1966. – Р. 1816–1820.
64. Khan M. N. Kinetics and Mechanism of Thiolytic Cleavage of the Antitumor Compound 4'-[(9-Acridinyl)amino]methanesulfon-*m*-anisidide / M.N. Khan, L. Malspeis // J. Org. Chem. – 1982. – № 47. – Р. 2731–2740.
65. Омельянчик Л. О. Про взаємодію 9-хлоракридину з L(-)-цистеїном / Л.О. Омельянчик, М.П. Завгородній, О.А. Бражко // Вісник Запорізького державного університету. – 1998. – № 1. – С. 1–4.
66. Oshima R. Synthesis of poly[*S*-(2-9http://www3.interscience.wiley.com/giflibrary/18/prime.gif-acridinylethyl)-L-cysteine] and its TCNQ salt / R. Oshima, T. Sato, J. Kumanotani // [Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition](http://www3.interscience.wiley.com/journal/117919155/home). – 2003. – [Vol. 23, іssue 3](http://www3.interscience.wiley.com/journal/104056049/issue). – Р. 787–793.
67. Бусев А. И. Синтез новых органических реагентов для неорганического анализа / А.И. Бусев. – М. : Изд-во Московского университета. – 1972. – 247 с.
68. Санина Н. А. Функциональные модели нитрозильных [Fe-S]-белков / Н.А. Санина, С.М. Алдошин // Изв. Академии Наук. Сер. Хим. – 2004. –   
    № 11. – С. 2326–2345.
69. Пат. 2166254 Российская федерация, 7 A01N43/653, B27K3/50 Фунгицидная композиция синергетического действия для защиты древесины от грибков, способ ее получения и способ борьбы с грибками / Алекс Раймон Альбер Вальк, Марк Артур Йозефа ВАН ДЕР ФЛАС (ВЕ); заявитель и патентообладатель ЖАНСЕН ФАРМАСЕТИКА Н.В. ; № 94201898.7 ; заявл. 20.02.99 ; опубл. 10.05.01 : ил.
70. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений: учеб. пособие для ун-тов / В.И. Иванский. – М. : Высш. школа, 1978. – 559 с.
71. Пиритион цинк («Скин-кап») в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ) / Р.С. Фассахов, А.Н. Пампура, Д.С. Коростовцев [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 40–43.
72. Consolidated List of Products whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or not Approved by Governments : Pharmaceuticals (Russian language). – Изд. United Nations Publications, 2005. – 540 p.
73. Кайгородова Е. А. 6-метил-3,4-диоксо-1Н-фуро[3,4-с]пиридин – синтетический аналог алкалоида *cerpegin* / Е.А. Кайгородова // Химическая и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород- и серусодержащие гетероциклы. Под ред. В.Г. Карцева. – Т. 1. – М. : IBS PRESS, 2003. – С. 255–259.
74. Kaigorodova Y. 3-cyano-2-cyanomethylthio-4-methoxymethyl-6-methylpyridine / Y. Kaigorodova, V. Vasilin, G. Krapivin // Molecules. – 1999. – № 4. – Р. 119.
75. Electrochemical synthesis and studies of substituted 2-thiopyridines / Y. Kaigorodova, L.D. Konyushkin, M.E. Niyazymbetov [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 1994. – Vol. 43, № 12. – Р. 2095–2099.
76. Synthesis of substituted 2-alkyl(aryl)thio-3-cyanopyridines and 3-aminothieno[2,3-b]-pyridines / Y. Kaigorodova, L.D. Konyushkin, S.N. Michailichenko [et al.] // Khimiya Geterotsiklicneskikh Soedineny (Chemistry of heterocyclic compounds). – 1996. – № 10. – Р. 1432.
77. Омельянчик Людмила Александровна Синтез, свойства и биологическая активность N- и S-замещенных акридина, хинолина и пиридина : дисс…д. фарм. наук / Омельянчик Людмила Александровна. – Запорожье, 1991. – 367 с. – Библиограф. : с. 300-367.
78. Мартыновский А. А. Синтез, свойства и биологическая активность некоторых 2-гидразинопиридина и 2-тиопиридина / А.А. Мартыновский, В.А. Голуб, С.В. Хохлов // Реализация научных достижений в практической фармации : тезисы докладов Республик. науч. конф. / Под ред. Черных В.П. – Харьков, 1991. – С. 135.
79. Синтез и биологическая активность бензоилметилтиопроизводных пиридина, хинолина и акридина / А.А. Мартыновский, А.А. Бражко, В.Г. Булах [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – № 4. – С. 20–22.
80. А. с. 1589608 СССР, МКИ4 С 07 Д 213/70, А 61 К 31/44. Гидробромид пиридил-2-тиоуксусной кислоты, обладающий вазоконстрикторной активностью / А.А. Мартыновский, Б.А. Самура, Л.А. Омельянчик [и др.] (СССР) : ил.
81. А. с. 1531422 СССР, МКИ4 С 07 Д 213/70, А 61 К 31/44. Гидрохлорид амилового эфира пиридил-2-тиоуксусной кислоты, проявляющий вазоконстрикторную активность // А.А. Мартыновский, Б.А. Самура, Л.А. Омельянчик [и др.] (СССР).
82. Мартыновский А. А. Синтез, физико-химические свойства, биологическая активность в ряду тио-, гидразинопроизводных пиридина и его конденсированных систем : автореф. дис… д. фарм. наук. – Харьков, 1989. – 46 с.
83. Изыскание новых биологически активных веществ в ряду производных пиридина, хинолина, акридина / В.Г. Булах, В.А. Голуб, Л.А. Омельянчик [и др.] // IV Межинстит. обл. конф. молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины : тез. докл. – Запорожье, 1990. – С. 12.
84. Некоторые закономерности связи между химическим строением и фармакологическим действием в ряду карбонилзамещенных 2-тиопиридина / Л.А. Омельянчик, В.Г. Булах, А.И. Панасенко [и др.] // Гормональная регуляция в норме и при патологии : тез. докл. обл. юбил. науч. конф., посвященная 70-летию основания Харьковского НИИ эндокринологии и химии гормонов. – Харьков, 1989. – С. 139.
85. Анализ зависимости биологической активности от химической структуры в ряду тио- и гидразинопроизводных пиридина, хинолина, акридина / А.А. Мартыновский, Л.А. Омельянчик, А.И. Панасенко [и др.] // Результаты и перспективы научных исследований по биотехнологии и фармации : тез. докл. – Ленинград, 1989. – С. 226.
86. Исследование биологической активности в ряду тио- и гидразинопроизводных пиридина, хинолина, акридина / А.А. Мартыновский, Т.В. Панасенко, Л.А. Омельянчик, А.А. Бражко [и др.] // Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств : сб. научн. статей междунар. Научно-практической конф. – Харьков, 1995. – С. 11.
87. Пат. 2149872 Российская федерация, С07D401/12, А61Р31/00 Пиридилтиосоединения для борьбы с бактериями HELICOBACTER / Коль Бернхард, Грундлер Герхард, Зенн-Бильфингер Йорг, Ханауер Гуидо, Зимон Вольфганг-Александр, Циммерман Петер, Опферкух Вольфганг (DE) ; заявитель и патентообладатель БЫК ГУЛЬДЕН ЛОМБЕРГ ХЕМИШЕ ФАБРИК ГмбХ. ; № 97102557/04 ; заявл. 19.07.95 ; опубл. 27.05.00. ; ил.
88. Дяченко О. Д. Синтез та властивості функціонально заміщених   
    4-циклогексанспіропіридин-2-тіонів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / Дяченко Олександр Данилович ; Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна. – Харків, 2003. – 19 с.
89. Способ получения 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидро-4-спиро-4´-(N-метилпиперидин)пиридин-2-тиолата N-метил-морфолиния и его производных / А.Д. Дяченко, С.М. Десенко, В.Д. Дяченко, В.П. Литвинов // Химия гетероциклических соединений. – 2000. – № 4. – С. 554–555.
90. Дяченко А. Д. Многокомпонентный синтез 2-метилтио-3-циано-1,4,5,6,7-пентагидроспироциклогексан-1´,4-пиридина / А.Д. Дяченко,   
    С.М. Десенко, В.Д. Дяченко // Химия гетероциклических соединений. – 2002. – № 6. – С. 845–847.
91. Дяченко А. Д. Спирозамещенные ди- и тетрагидропиридин-2-тиолы: синтез и свойства / А.Д. Дяченко, С.М. Десенко, В.Д. Дяченко // Ломоносов-2001: материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам. – Москва, 2001. – С. 101.
92. Дяченко О. Д. Селективне алкілування 2-алкілтіозаміщених тетрагідропіридинів / А.Д. Дяченко, С.М. Десенко, В.Д. Дяченко // Актуальні питання органічної та елементоорганічної хімії і аспекти викладання органічної хімії у вищій школі : тези доповідей Української конференції. – Ніжин, 2002. – С. 18.
93. Якунін Я. Ю. 4-незаміщені 3-ціанопіридин-2(1Н)-тіони: синтез реакцією карбонілфункціоналізованих етоксиолефінів з ціанотіоацетамідом, будова та властивості : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / Я.Ю. Якунін ; Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна. – Харків, 2001. – 18 с.
94. Якунін Я. Ю. 4-незамішені піридинтіони: синтез за реакцією нуклеофільного вінільного заміщення карбонілфункціоналізованих етоксиетиленів з ціанотіоацетамідом, їх структура та властивості /   
    Я.Ю. Якунін, В.Д. Дяченко // Хімія азотовмісних гетероциклів (ХАГ – 2000): тези доповідей Міжнародної конференції. – Харків, 2000. – С. 20.
95. Ткачов Р. П. Синтез піридин-2-тіолів реакцією нуклеофільного вінільного заміщення, їх будова та властивості : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / Р.П. Ткачов; Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна. – Харків, 2004. –   
    18 с.
96. Дяченко В. Д. 3-амино-3-тиоксопропанамид в синтезе функционально замещенных никотинамидов / В.Д. Дяченко, Р.П. Ткачов // Журн. орг. химии. – 2003. – Т. 39, вып. 8. – С. 1245–1250.
97. Ткачов Р. П. Синтез та реакції нових похідних 2-меркаптопіридину / Р.П. Ткачов, В.Д. Дяченко // Актуальні питання органічної та елементоорганічної хімії і аспекти викладання органічної хімії у вищій школі : тези доповідей Української конференції. – Ніжин, 2002. – С. 60.
98. Ткачев Р. П. Синтез и превращения 2-алкилтио-6-амино-3-циано-5-этоксикарбонилпиридинов / Р.П. Ткачов, Я.Ю. Якунин, В.Д. Дяченко // Органическая химия в ХХ веке : тезисы докладов участников школы молодых ученых. – Москва, 2000. – С. 23.
99. Дяченко В. Д. Синтез N-метилморфолиний 1-амино-4-фенил-карбамоил(этоксикарбонил)-2,4-дициано-1,3-бутадиен-1-тиолатов и их трансформация в производные пиридин-2-тиола / В.Д. Дяченко, Р.П. Ткачев // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, вып. 5. – С. 768–771.
100. Краузе А. А. Синтез, свойства и кардиотоническая активность производных 2-карбамоилметилтио-6-фенил-5-этоксикарбонил-3-циано-4-(пирид-3´-ил)пиридина и их гидрированных аналогов / А.А. Краузе,   
     В.Н. Гаралене, Г.Я. Дубур // Химико-фармацевтический журнал. – 1992. –   
     № 5. – С. 40–43.
101. Дмитриева И. Г. Синтез, свойства и биологическая активность производных 2-хлорникотинонитрилов : автореф. дис. на присвоение науч. степени канд. хим. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / Ирина Геннадиевна Дмитриева; Кубанский государственный агарарный университет. – Краснодар, 2006. – 17 с.
102. Дмитриева И. Г. Особенные свойства 4,6-диметил-5-R-3-цианопиридил-2-сульфонилхлоридов / И.Г. Дмитриева, Л.В. Дядюченко,   
     Е.А. Кайгородова // Азотистые гетероциклы [Под ред. В.Г. Карцева]. – М.: ICSPF-press, 2006. – Т. 2. – С. 107.
103. Синтез новых 2-алкилтионикотинонитрилов и 3-аминотиено[2,3-b]-пиридинов на их основе и скрининг потенциальных антидотов и регуляторов роста растений / И.Г. Дмитриева, В.Д. Стрелков, С.П. Доценко, Е.А. Кайгородова // Труды КубГАУ. – 2006. – № 3. – С. 129–132.
104. Литвинов В. П. Химия 3-цианопиридин-2(1Н)-халькогенонов /   
     В.П. Литвинов // Успехи химии. – 2006. – № 7. – С. 645–668.
105. Litvinov V. P. Partially hydrogenated pyridinchalcogenones /   
     V. P. Litvinov // Russian Chemical Bulletin. – 1998. – № 11. – Р. 2053–2071.
106. Османов В. К. Синтез N,S- и N,O,S-содержащих гетероциклов на основе полярного циклоприсоединения сульфонилхлоридов по кратным связям и внутримолекулярной циклизации β-хлоралкил(винил)сульфидов : автореф. дис. на присвоение науч. степени д. хим. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / В.К. Османов. – Нижний Новгород, 2007. – 48 с.
107. Доценко В. В. Синтез конденсированных серусодержащих гетероциклов на основе частично гидрированных пиридинов и хинолинов / В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско, В.П. Литвинов // Химическая и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород- и серусодержащие гетероциклы [Под ред. В.Г. Карцева]. – М. : IBS PRESS, 2003. – Т. 1. – С. 230–236.
108. Доценко В. В. Цианотиоацетамид и его производные в синтезе конденсированных серусодержащих пиридинов : автореф. дис. на присвоение науч. степени канд. хим. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / Виктор Викторович Доценко ; Восточноукраинский национальный университет им. Владимира Даля. – Москва, 2004. – 17 с.
109. Синтез, превращения и нейротропные свойства 2-фурилзамещенных конденсированных тиено[2,3-b]пиридинов / Е.Г. Пароникян, А.С. Норавян, И.А. Джагацпанян, Э.М. Арзанунц // Химическая и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород- и серусодержащие гетероциклы [Под ред. В.Г. Карцева]. – Т. 1. – М. : IBS PRESS, 2003. – С. 382–384.
110. Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series of Monographs / Editor R. A. Abramovitch. – By John Wiley & Sons, Inc. – 1975. – 720 p.
111. King Н. 4-Thiopyridone and Derived Substances Text / H. King,   
     L. Ware // J. Chem. Soc. – 1939. – Р. 873–877.
112. Musante С. Process for the preparation of substituted or unsubstituted   
     4-pyridylthioacetic acid / С. Musante, L. Fabbrini // Gazz. Chim. Ital. – 1954. –   
     Vol. 84. – Р. 595–602.
113. Structure-activity relations in cephalosporins prepared frompenicillins. 1.7.beta.-Acylamino derivatives of 3-benzyl- and 3-(3-pyridylmethyl)ceph-3-em-4-carboxylic acids / E.G. Brain [et al.] // J. Med. Chem. – 1977. –Vol. 20. – Р. 1082–1085.
114. Ponpipom M. M. Novel analogs of glycopeptides / M.M. Ponpipom, R.L. Bugianesi, T.Y. Shen // Carbohydr. Res. – 1980. – Issue 1, Vol. 82. – Р. 141-148.
115. Synthesis of Isomeric 3-Piperidinyl and 3-Pyrrolidinyl Benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridines: Sulfonamido Derivatives as Inhibitors of Ras Prenylation / J. Kelly, R. Wolin, M. Connolly [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 1998. – Vol. 6, № 6. – Р. 673–686.
116. Potent, non-thiol inhibitors of farnesyltransferase /   
     M. J. Breslin, J. deSolms, E.A. Giuliani [et al.] // S. Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – Vol. 8, № 23. – Р. 3311–3316.
117. 3-O-Acyl Derivatives of Bridged-15-Membered Azalides: Synthesis, Structural Determination and Antibacterial Activity / A. Fajdetić,   
     G. Kobrehel, G. Lazarevski [et al.] // [Croatica Chemica Acta](http://hrcak.srce.hr/cca). – 2005. – [Vol. 7, № 2.](http://hrcak.srce.hr/index.php?show=toc&id_broj=1) – Р. 301–312.
118. Bisphosphonates inhibit the growth of Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii and Plasmodium falciparum: a potential route to chemotherapy / **M. B. Martin, J. S. Grimley, J. C. Lewis [et al.]** // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44**,** № 6. – Р. 909–916.
119. Aza-bicyclic amino acid carboxamides as α4β1/α4β7 integrin / A.B. Dyatkin, Yong Gong, T.A. Miskowski [**et al.]** // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13, № 24. – Р. 6693–6702.
120. Bio-organometallic Organosulfur Chemistry. Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Using Coenzyme M or Thioglycolic Acid as the Leaving Group / J. Srogl, W. Liu, D. Marshall, L.S. Liebeskind // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – Vol. 121, № 40. – Р. 9449–9450.
121. Синтез и радиозащитная активность 4-алкилтиоэтильных производных пиридина / В.И. Лаба, А.В. Свиридова, С.А. Большакова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – № 3. – С. 27–29.
122. Синтез и биологическая активность производных   
     2-фенилимидазо[1,2-а]пиридина / М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян,   
     Р.В. Пароникян, Г.М. Степанян // Химический журнал Армении. – 2008. –   
     61 (2). – С. 273–279.
123. Синтез та біологічна активність ізатинових похідних   
     2-гідразинопіридину, 2-гідразинохіноліну / О.О. Мартиновський, О.А. Бражко, Б.А. Самура [и др.] // Фармацевтичний журнал. – 1991. – № 5. – С. 69–70.
124. Кастрон В. В. Синтез и фармакологическая активность   
     1,4-дигидропиридинов / В.В. Кастрон, Р.О. Витолиня, Г.Я. Дубур // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – № 6. – С. 14–21.
125. Синтез и биологическая активность некоторых N-замещенных 1,2-дигидропиридинов / Д.Я. Тирзите, Д.Х. Муцениеце, Р.О. Витолиня, Г.Я. Дубур // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – № 8. – С. 24–26.
126. Сердечно-сосудистая активность дифуро-пиридинов /   
     И.П. Скрастиньш, Р.О. Витолиня, В.В. Кастрон [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1992. – № 5. – С. 43–45.
127. Мельников Н. Н. Пестициды и окружающая среда /   
     Н.Н. Мельников, А.И. Волков, О.А. Короткова. – М. : Издательство «Химия», 1977. – 297 с.
128. Ханжин В. В. Фармакологическая активность замещенных пиридина и хинолина : дис. … канд. мед. наук : 14.00.25 / Ханжин Владислав Владимирович. – Харьков, 2003. – 197 с.
129. Ханжин В. В. Диуретическая активность производных пиридина / В.В. Ханжин // Лекарства – человеку: Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием: 6 дек. 2004 г. : материалы конф. – Харьков, 2004. – С. 157–159.
130. Ханжин В. В. Нейротропная активность замещенных пиридина / В.В. Ханжин // Лекарства – человеку: Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием: 6 дек. 2004 г. : материалы конф. – Харьков, 2004. – С. 159–161.
131. Ханжин В. В. Противосудорожная активность производных пиридина / В.В. Ханжин, Б.А. Самура // Лекарства – человеку: Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием: 6 дек. 2004 г. : материалы конф. – Харьков, 2004. – С. 161–162.
132. Antiinflammatory, Analgesic and Kinase inhibition activities of some Acridine derivatives / S.M. Sondhi, G. Bhattacharjee, R.K. Jameel [et al.] // Central Europian Journal of Chemistry. – 2004. – № 2 (1). – Р. 1–15.
133. Акридин – основа для конструювання лікарських засобів /   
     О.К. Сухомлинов, Кумар Шаха Диліп, З.Г. Сичова, І.О. Сухомлинова // Фармацевтичний журнал. – 1984. – № 1. – С. 29–34.
134. Омельянчик Л. О. Прогнозування можливих видів біологічної активності в рядах S- та N-похідних акридину / Л.О. Омельянчик,   
     Н.В. Новосад // Ліки. – 1998. – № 1. – С. 60–61.
135. Новосад Н. В. Биологическая активность новых тио-, оксо- и тиоксопроизводных акридина : дис. на соискание науч. степени канд. биол. наук : спец. 02.00.10 / Новосад Наталья Васильевна; Запорожский гос. ун-т. – Запорожье, 1998. – 160 с.
136. Казаков Г. П. Синтез и биологическая активность производных   
     9-тиоакридона / Г.П. Казаков, С.В. Колесник, Барака Мохамед // Реализация научных достижений в практической фармации : тез. докладов Респ. науч. конф. – Харьков, 1991. – С. 130.
137. Влияние функциональных заместителей тиолепединов и   
     9-тиоакридинов на их биологическую активность / Б.А. Самура,   
     Т.В. Панасенко, А.А. Бражко [и др.] // Реализация научных достижений в практической фармации : тез. докладов Респ. науч. конф. – Харьков, 1991. – С. 140.
138. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і   
     9-тіоакридинів : монографія / О.А. Бражко, Л.О. Омельянчик,   
     М.П. Завгородній, О.О. Мартиновський. – Запоріжжя : ЗНУ, 2012. – 236 с.
139. Effect of Structure on Antibiotic Action of New   
     9-(Ethylthio)acridines / K. Nesmèrák, M. Pospíšek, B. Zikánová [et al.] // Folia Microbiol. – 2002. – № 47 (2). – Р. 118–120.
140. Структурно-функциональный анализ биологической активности производных акридина / Ф.И. Ершов, В.И. Киселев, О.И. Киселев [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2004. – № 2. – С. 29–34.
141. Influence of Thiols on Inhibition of Ribonucleic Acid Synthesis in Vitro by a 1-Nitro-9-aminoalkylacridine Derivative, C-283 [/ M. Gniazdowski](http://molpharm.aspetjournals.org/search?author1=MAREK+GNIAZDOWSKI&sortspec=date&submit=Submit), [L. Szmigiero](http://molpharm.aspetjournals.org/search?author1=LESZEK+SZMIGIERO&sortspec=date&submit=Submit), K. [Ślaska](http://molpharm.aspetjournals.org/search?author1=KRYSTYNA+%C5%9ALASKA&sortspec=date&submit=Submit) [et al.] // Molecular Pharmacology. – 1975. – Vol. 11, № 3. – Р. 310–318.
142. Таутомерия ряда производных 9-акридинтионов / П.Б. Курапов, А.А. Мартыновский, Н.А. Клюев [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1984. – № 11. – С. 1519–1524.
143. Максимец В. П. Адсорбционный спектр и структура тиоакридона / В.П. Максимец, О.Н. Попилин // Химия гетероциклических соединений. – 1970. – № 2. – С. 191–193.
144. Ionescu M. The tautomerism of 9-hydroxy- and 9-mercapto-acridine 10-oxide References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must [purchase](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6THR-42HX8Y2-WP&_user=10&_coverDate=12%2F31%2F1966&_rdoc=1&_fmt=full&_orig=search&_cdi=5289&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1186675349&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=6174a903d4dac8e44e34d5b7c109ea5c) this article. / M. Ionescu, A.R. Katritzky, B. Ternai // [Tetrahedron](http://www.sciencedirect.com/science/journal/00404020). – 1966. – [Vol. 22, іssue 9](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PublicationURL&_tockey=%23TOC%235289%231966%23999779990%23235887%23FLP%23&_cdi=5289&_pubType=J&view=c&_auth=y&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4019aa5bdc598c95eadd0080e3254c26). – Р. 3227–3231.
145. Nemcova I. Physico-Chemical Sutdy of Selected Derivatives of thioacridine, Pyridoquinoline and Benzonaphthyridine / I. Nemcova // Europian Conference on the Reversal of Multidrug Resistance from Bacteria to Cancer Cells and Parasites. – Budapest, Нungary, 2006. – Р. 95–101.
146. Comparison of Association Constants of Cyclodextrins and Their *tert*-Butyl Derivatives With Halogenbenzoic Acids and Acridine Derivatives / M. Pumera, R. Matalová, I. Jelínek [et al.] // Molecules. –2001. – № 6. – Р. 221–229.
147. Capillary zone electrophoretic assay of biologically active thioacridine derivatives / R. Matalová, I. Jelínek, M. Pumera, J. Barbe // J. Sep. Sci. – 2003. – № 26. – Р. 129–132.
148. Identification and Purity Control of Thioacridine Derivatives by Gas and Capillary Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection / B. Kutnerovaacute,  I. Jeliacutenek,  M. Scarontiacutecha, I. Necaronmcovaacute // [Analytical Letters](http://www.informaworld.com/smpp/title%7Edb=all%7Econtent=t713597227). – 2004. – Vol. [37](http://www.informaworld.com/smpp/title%7Edb=all%7Econtent=t713597227%7Etab=issueslist%7Ebranches=37#v37), іssue [2.](http://www.informaworld.com/smpp/title%7Edb=all%7Econtent=g714010745) – Р. 263–272.
149. Characterization of newly synthesized thioacridine derivatives, their voltammetric behaviour and electrophoretic determination / I. Nigravemcovaacute, K. Nesmigraveraacutek,  I. Jeliacutenek, [et al.] // [Analytical Letters](http://www.informaworld.com/smpp/title%7Edb=all%7Econtent=t713597227). – 2001. – Vol. [34](http://www.informaworld.com/smpp/title%7Edb=all%7Econtent=t713597227%7Etab=issueslist%7Ebranches=34#v34), іssue [7.](http://www.informaworld.com/smpp/title%7Edb=all%7Econtent=g713615439) – Р. 1223–1232.
150. Mсkinnon D. M. Nucleophilic attack on 2,1-benzisothiazolium salts / D.M. Mсkinnon, K.A. Duncan, L. Millar // Can. J. Chem. – 1982. – Vol. 60. –   
     Р. 440–444.
151. Reaction of 4-Hydroxyacridin-9(10*H*)-one and 4-Hydroxyacridin-9(10*H*)-thione with α,ω-Alkyl Dibromides / J.-P. Galy, A.-M. Galy, A. Vichet, J. Elguero // Monatshefte für Chemie. – 1998. – Vol. 129, № 11. – Р. 1199–1205.
152. Synthesis of New Bis(acridinic) Dervatives Monobridged in Positions 2,2' or 9,9' and Bibridged in Positions 2,2' and 9,9' / S. Ammor,   
     A.-M. Galy, J.-P. Galy, J. Barbe // J. Chem. Eng. Data. – 1985. – № 31. – Р. 374–375.
153. Linkers designed to intercalate the double helix greatly facilitate DNA alkylation by triplex-forming oligonucleotides carrying a cyclopropapyrroloindole reactive moiety // R.O. Dempcy, I.V. Kutyavin, A.G. Mills [et al.] // Nucleic Acids Research. – 1999. – Vol. 27, № 14. – Р. 2931–2937.
154. Inhibitors of platelet aggregation. 9-((Dialkylamino)alkyl)thio-3-(dimethylamino)acridines and related acridine derivatives / E.F. [Elslager](http://www.ophsource.org/periodicals/ophtha/medline/record/MDLN.5140005), N.F. [Haley,](http://www.ophsource.org/periodicals/ophtha/medline/record/MDLN.5140005) J.R. [McLean](http://www.ophsource.org/periodicals/ophtha/medline/record/MDLN.5140005)  [et al.] // J Med Chem. – 1971. – № 14. – Р. 782–788.
155. Synthesis of 9-acridinyl sulfur derivatives: sulfides, sulfoxides and sulfones. Comparison of their activity on tumour cells References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must [purchase](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VKY-4DN16MN-1&_user=10&_coverDate=12%2F01%2F2004&_rdoc=1&_fmt=full&_orig=search&_cdi=6135&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1186459951&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=be36fd37dafb115b9b378e8bdc38041b) this article. / C. Santelli-Rouvier, J.-M. Barret, C.M. Farrell [et al.] // [European Journal of Medicinal Chemistry](http://www.sciencedirect.com/science/journal/02235234). – 2004. – [Vol. 39, іssue 12](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PublicationURL&_tockey=%23TOC%236135%232004%23999609987%23531032%23FLA%23&_cdi=6135&_pubType=J&view=c&_auth=y&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=9610442eb23dfded0ad92cbf6c9cde2e). – Р. 1029–1038.
156. In vivo studies of the effects of alkyl substituted benzo[b]pyridinium compounds exposed to optical radiation / R. A. Pascu, M. Trifu, M. Dumitrescu [et al.] // Romanian Reports in Physics. – 2008. – Vol. 60, №. 3. – Р. 899–908.
157. Effect of new thioacridine derivatives on P-gp function and on mdr1 gene expression / A. Hever, C. Santelli-Rouvier, P. Brouant [et al.]  // Anticancer research. – 1998. – Vol. 18, № 4.  – Р. 3053–3058.
158. Quantitative analysis of structure-activity relationship in the acridine serie. Part 1 : Antiparasitic 9-thyoaryl-acridine derivatives / A. Mrozek,   
     J. Karolak-Wojciechowska [et al.] // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2000. – Vol. 57, № 5. – Р. 345–351.

# Inhibition of Trypanosoma cruzi Trypanothione Reductase by Acridines:  Kinetic Studies and Structure − Activity Relationships / S. Bonse, C. Santelli-Rouvier, J. Barbe, R. L. Krauth-Siegel // J. Med. Chem. – 1999. – № 42 (26). – Р. 5448–5454.

1. Trypanocidal structure-activity relationship in 9-thioalkylacridines [My paper]/ [N. Bsiri](http://lib.bioinfo.pl/auth:Bsiri,N), [C. Johnson](http://lib.bioinfo.pl/auth:Johnson,C), [M. Kayirere](http://lib.bioinfo.pl/auth:Kayirere,M) [et al.] // Ann Pharm Fr. – 1996. – № 54 (1). – Р. 27–33.
2. Coura J. R. A Critical Review on Chagas Disease / J.R. Coura, S.L. de Castro // Chemotherapy. – 2002. – Vol. 97 (1). – Р. 3–24.
3. [Inhibition of cryptosporidium parvum in vitro by 9-(alkylthio)acridine derivatives / L.](http://www.labmeeting.com/paper/23325648/khalifa-2000-inhibition-of-cryptosporidium-parvum-in-vitro-by-9-%28alkylthio%29acridine-derivatives) [Khalifa,](http://www.labmeeting.com/papers/author/khalifa-l)  M.J. [Rosales,](http://www.labmeeting.com/papers/author/rosales-mj) C. [Mascaro](http://www.labmeeting.com/papers/author/mascaro-c)  [et al.] // Arzneimittel-Forschung. – 2000. – № 50 (2). – Р.163–166.
4. Гепатозащитная и антиоксидантная активность некоторых метокси- и нитропроизводных акридинил-9-тиоуксусных кислот /   
   А.И. Панасенко, А.А. Мартыновский, С.М. Дроговоз [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1987. – № 6. – С. 95–96.
5. Мартыновский А. А. 9-тиоакридины – основа для поиска биологически активных веществ / А.А. Мартыновский // Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки : тез. докладов Респ. науч. конф. – Харьков, 1986. – С. 166.
6. Синтез і біологічна активність 2-хлоракридиніл-9-тіооцтової кислоти та її солей / О.О. Мартиновський, Н.М. Маловичко, І.А. Мазур [и др.] // Фармацевтический журнал. – 1986. – № 1. – С. 33–36.
7. Синтез и противомикробная активность хлор- и нитрохлорпроизводных 9-тиоакридина и 9-семикарбазидоакридина /   
   А. А. Мартыновский, Н.Н. Маловичко, И.В. Мельник, Н.А. Клюев // Химико-фармацевтический журнал. – 1989. – № 4. – С. 415–418.
8. Синтез, свойства и биологическая активность производных   
   9-тиоакридинов, 9-тио-4-азаакридинов и 2(4)-хинолинтионов /   
   Н.Н. Маловичко, А.А. Панасенко, Л.А. Омельянчик [и др.] // Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки : тез. докладов Респ. науч. конф. – Харьков, 1986. – С. 168.
9. Исследования в ряду N-алкилзамещенных акридона-9, 9-тио-,   
   9-амино- и 9-гидразиноакридинов / И.В. Мельник, Н.П. Гринь,   
   Е.Н. Лущинская, Н.А. Клюев // Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки : тез. докладов Респ. науч. конф. – Харьков, 1986. – С. 169.
10. Омельянчик Л. О. Біологічна активність деяких похідних акридину / Л.О. Омельянчик, О.К. Фролов, Н.В. Новосад // Вісник Запорізького державного університету. – 1998. – № 1. – С. 1–3.
11. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность гидразидов (акридинил-9-тио)уксусных кислот / А.А. Мартыновский,   
    Б.А. Самура, В.Н. Омельянчик [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – № 7. – С. 31–32.
12. Савохина М. В. Экспериментальное исследование острой токсичности солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот /   
    М.В. Савохина, Л.В. Деримедведь // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 56–60.
13. Савохина М. В. Изучение антибактериальной и фунгистатической активности солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот/ М.В. Савохина // Вісник СумДУ. – 2007. – № 2. – С. 32–37.
14. Савохина М. В. Изучение диуретической активности солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот/ М.В. Савохина // Вісник СумДУ. – 2008. – № 1. – С. 38–42.
15. Савохина М. В. Исследование анальгетической активности метакрукса / М.В. Савохина // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 15–17.
16. Савохина М. В. Изучение жаропонижающего действия метакрукса / М.В. Савохина // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 2. – С. 68–70.
17. Синтез и противоопухолевая активность некоторых 9-(1’-N-индолил)- и 9-(1’-N-индолинил)акридинов / Н.Т. Чаганова, В.Н. Буянов,   
    Н.Н. Суворов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – № 12. – С. 27–30.
18. Рогоза Л. Н. Противотуберкулезная активность природных и синтетических соединений / Л.Н. Рогоза, Н.Ф. Салахутдинов, Г.А. Толстиков // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – № 18. – С. 423–455.
19. Preparation of new 9-Alkylthio-1,2,3,4-tetrahydroacridine monomers and dimmers / G. Giovannangeli, J.C. Soyfer, J.P. Galy, J. Barbe // J. of chemical &engineering DATA. – 1986. – 31 (1). – Р. 127–129.
20. Петруша Ю. Ю. Біологічна активність S–похідних піридин-2(4)-ілтіолів (огляд літератури) / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко // Вісник Запорізького національного університету. – 2008. – № 2. – С. 156–162.
21. Петруша Ю. Ю. Піридин-2(4)-іл-тіоли як основа для створення біологічно активних речовин / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик,   
    О.А. Бражко // Вісник Донецького університету. – 2009. – № 1. – С. 311–316.
22. Петруша Ю. Ю. Акридин-9-іл-тіоли: досягнення та перспективи подальшого пошуку / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик / Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 5 (18). – С. 3–9.
23. Біорегулятори на основі N,S-похідних L-цистеїну / О.А. Бражко, Є.О. Уліщенко, М.М. Корнет [та ін.] // Вісник Запорізького національного університету. – 2011. – № 1. – С. 123–132.
24. Петруша Ю.Ю., Омельянчик Л.О. Синтез та біологічна активність похідних 1,2,3,4-тетрагідроакридину // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 2 (38). – С. 18-24.
25. Петруша Ю. Ю. Перспективність пошуку нових біологічно активних речовин серед S-гетерилзаміщених L-цистеїну та їх аналогів / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик // Сучасні проблеми біології, екології та хімії : міжнарод. конферен., 29 березня –1квітня 2007 р. : збірка матер. – Запоріжжя : ЗНУ, 2007. – С. 559–560.
26. Пошук біологічно активних речовин на основі   
    S-гетерилпохідних L-цистеїну / Бражко О.О., Петруша Ю.Ю., Омельянчик Л.О., Генчева В.І. // Сучасні проблеми фізики, хімії та біології «ФiзХiмБiо – 2013» : матерiали II міжнар. наук.-техн. конф., Севастополь, 27-29 листоп. 2013 р. / МОН України, Севастоп., нац. тех. ун-т ; наук. ред.   
    М.П. Євстигнєєв. − Севастополь : СевНТУ, 2013. – С. 73-74.
27. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.] – К., 2002. – 155 с.
28. Державна Фармакопея України. – Х ., 2001; ДФУ. Доповнення 1. – Х., 2004; ДФУ. Доповнення 2. – Х., 2008; ДФУ. Доповнення 3. – Х., 2010; ГФУ. Дополнение 3. – Х., 2010.
29. Ліпофільність S-похідних нітрогеновмісних гетероциклів /   
    М.П. Завгородній, О.А. Бражко, Л.О. Омельянчик [та ін.] // Вісник Запорізького національного університету. – 2012. – № 2.– С. 150-155.
30. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований /   
    А. Альберт, Е. Сержент. – М. : Химия, 1964. – 214 с.
31. Компьютерное прогнозирование и исследование биологических свойств нитрофурилвинил(полиенил)хинолинов / А. Розенблит, В. Голендер, Н. Сухова, Э. Лукевиц // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – № 5. – С. 55–58.
32. Бородина Ю. В. Предсказание активности пролекарств с помощью компьютерной системы PASS / Ю.В. Бородина, Д.А. Филимонов,   
    В.В. Поройков // Химико-фармацевтический журнал. – 1996. – № 12. – С. 39–42.
33. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т.А. Глориозова, Д.А. Филимонов, А.П. Лагунин, В.В. Поройков // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – № 12. – С. 33–39.
34. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А.В. Садым, А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов,   
    В.В. Поройков // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – № 10. – С. 21–26.
35. Лабенська І.Б. Прогноз біологічної активності сполук як основа для пошуку нових біорегуляторів в ряду N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну / І.Б. Лабенська // Питання біоіндикації та екології. – Запоріжжя: ЗНУ, 2013. – Вип 18, № 2. – С. 314-324.
36. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика / В.В. Поройков,   
    Д.А. Филимонов, Т.А. Глориозова [и др.] // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 137–143.
37. Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 66–75.
38. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS). / S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne [et al.] // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 15, № 4. – Р. 2432–2437.
39. Компьютерное прогнозирование биологической активности природных соединений и их производных / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, Т.А. Глориозова / В кн. : Современные аспекты химии гетероциклов. Под. ред. В.Г. Карцева. – М. : МБФНП, 2010. – С. 142–148.
40. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования физиологически активных веществ / В.В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 143 с.
41. Гацура В. В. Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии / В.В. Гацура, А.С. Саратиков. – Томск : Изд-во ТГУ, 1977. – 156 с.
42. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты /   
    В.Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. – 1998. – №1. – С. 28–32.
43. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / наук. ред. Стефанов О.В. – К., 2001. – 528 с.
44. Сирота Т. В.Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 31. – С. 3–14.
45. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідах in vitro. Методичні рекомендації / Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв, І.Ф. Бєленічев [та ін.]. – Київ, 2002. – 27 с.
46. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов : методические рекомендации Государственного Фармакологического Центра МОЗ Украины / И.С. Чекман, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, [и др.] – Киев. – 2010. – 81 с.
47. Биргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / О. М. Биргер. – М. : Медицина, 1982. – 464 с.
48. Иванов В. Б. Клеточные основы роста растений / В.Б. Иванов. –   
    М. : Наука, 1974. – 222 с.
49. Амикишиева А. В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование / А.В. Амикишиева // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 529–542.
50. Руководство по експериментальному (доклиническому) изучению нових фармакологических веществ / Под общей ред. Хабриева Р. У. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
51. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля / А.Л. Маркель // Журнал высшей нервной деятельности. – 1981. – Т. 31, № 2. – С. 301–307.
52. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: пер. с англ. Е. Н. Живописцевой / Я. Буреш, О. Бурешова,   
    Д.П. Хьюстон [под ред. А. С. Бутаева]. – М. : Высшая школа, 1991. – 399 с.
53. Межлинейные различия в способности к обучению мышей линий 101/НY и СВА в водном лабиринте (модифицированный тест Морриса) /   
    И.Г. Лильп, Ф.З. Бизикоева, И.И. Полетаева, В.И. Иванов // Бюл. експериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124. – С. 666–668.
54. Porsolt R. D. Psychotropic screening procedures. In: Methods in Behavioral Pharmacology. Ed. F. van Haaren. – New York : Elsevier, 1993. –   
    p. 23–51.
55. Дослідження антидепресивної активності похідних   
    2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р.В. Луценко,   
    Т.О. Дев'яткіна, А.Г. Сидоренко [та ін.] // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 47–49.
56. Greenshaw A. J. Animal models for asessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action / A.J. Greenshaw, T.V. Nguyen, D.J. Sanger // Neuromethods (V.10, Analysis of Psychiatric Drugs) / Eds A.Boulton, G. Baker, R. Coutts, Humana press, Clifton, 1988. – Р. 379–427.
57. Поварова О. В. Влияние фенил-t-бутилнитрона, мексидола и нооглютила на зону поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии / О.В. Поварова, Т.Л. Гаритова, Е.И. Каленикова // Экспер. и клин. фармакология. – 2004. – Т. 67, № 1. – С. 3–6.
58. McGrow C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / C.P. McGrow // Arch. Neurol. – 1977. – Vol. 34, № 6. –   
    Р. 334–336.
59. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): [под ред. М. И. Прохоровой]. – Л. : Изд-во Ленинградского ун-та. – 1982. – 272 с.
60. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале / С. Чевари,   
    И. Чаба, Й. Сеней // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 678–681.
61. Королюк М. А. Способ определения активности каталазы /   
    М.А. Королюк // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
62. Беленичев И. Ф. Изменение активности глутатионпероксидазы у больных с окклюзионными поражениями сосудов зрительного нерва /   
    И.Ф. Беленичев, С.Ф. Максименко // Офтальмол. журнал. – 1996. – № 3. – С.150–153.
63. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases /   
    B. Halliwell. – London : St. Lucia: OICA, 1999. – 410 p.
64. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейродеструктивных нарушениях, обусловленных токсических действием кислородных радикалов / В.В. Дунаев, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев [и др.]. // Современные проблемы токсикологии. – 2004. – № 1. – С. 7–14.
65. Лакин Г. Ф. Биометрия : учебное пособие для биол. спец. ВУЗов / Г.Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
66. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Ю.М. Колесник [и др.] – Донецк : Изд-й Дом Заславского, 2008. – 264 с.
67. Петруша Ю. Ю. Комп’ютерний прогноз біологічної активності як перший етап синтезу S-гетерилзаміщених L-цистеїну / Ю.Ю. Петруша,   
    Л.О. Омельянчик // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, № 2 (43). – С. 27–34.
68. Петруша Ю. Ю. РАSS-скринінг S-гетерилзаміщених L-цистеїну та їх аналогів / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик // Сучасні проблеми біології, екології та хімії : збірка матер. ІІ міжнарод. конферен., 1–3 жовтня 2009 р. / Запоріжжя : ЗНУ, 2007. – С. 180–182.
69. Петруша Ю. Ю. Пошук потенційних біологічно активних речовин серед похідних S-(акридин-9-іл)-L-цистеїну / Ю.Ю. Петруша,   
    Л.О. Омельянчик // ІІІ міжнародна конф. студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології : тези доповідей, м. Київ, 21–23 квітня 2010 р. – Київ, 2010. – 82.
70. Орлов В. Д. Медицинская химия / В.Д. Орлов, В.В. Липсон,   
    В.В. Иванов. – Харьков : Фолио, 2005. – 461 с.
71. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski,   
    F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1997. – V. 23. – Р. 3–25.
72. Кубиньи Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств / Г. Кубиньи // Рос. хим. журнал. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 5–17.
73. Синтез біологічно активних речовин серед S-гетерилзаміщених L-цистеїну / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко,   
    М.П. Завгородній // 12-та наук. конф. «Львівські хімічні читання – 2009» : збірник наук. праць, м. Львів, 1–4 червня 2009 р. – Львів, 2009. – С. ОБ38.
74. Синтез біологічно активних речовин на основі S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну та S-(піридин-4-іл)-N-ацетил-L-цистеїну / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній // Збірник тез студентів, аспірантів та викладачів ЗНУ. – Запоріжжя, 2009. – С. 28–30.
75. Пошук біологічно активних сполук на основі   
    S-гетерилзаміщених L-цистеїну та його аналогів / Ю.Ю. Петруша,   
    Л.О. Омельянчик, М.П. Завгородній, В.І. Генчева // ХХІІ укр. конф. з органічної хімії : тези доповідей, м. Ужгород, 20–25 вересня 2010 р. – Ужгород, 2010. – С. 365.
76. Синтез і біологічна активність S-гетерилзаміщених L-цистеїну та його аналогів / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко,   
    М.П. Завгородній // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2010. – № 2. – С. 36–40.
77. Корнет М.М. Рістрегуляторна активність 4-тіопохідних хіноліну / М.М. Корнет, О.А.Бражко, Г.Ф. Дударєва // III Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 25-річчю біологічного факультету : Сучасні проблеми біології, екології та хімії, 11-13 травня 2012 року, Запоріжжя. – С. 320.
78. Калiнiн Л. Ф. Застосування регуляторiв росту в сiльському господарствi / Л.Ф. Калинин. – К. : Урожай, 1989. – 168 с.
79. Петруша Ю.Ю. Поиск экологически безопасных регуляторов роста растений / Ю.Ю. Петруша // II Всероссийская научно-практическая конференция : «Биоразнообразие и рациональное использование природных ресурсов», 21 июня 2014 г., Республика Дагестан, г. Махачкала. – С. 134.
80. Шевелуха В. С. Регуляторы роста растений / В.С. Шевелуха. –   
    М. : Агропромиздат, 1990. – 185 с.
81. Ponomarenko S. P. New plant growth regulators: basic research and technologies of application / S.P. Ponomarenko, H.O. Iutynska. – Kyiv : Nichlava, 2010. – 211 p.
82. Вешицький В. А. Проблеми застосування регуляторів росту рослин при вирощуванні садивного матеріалу деревних порід /   
    В.А. Вешицький, П.Г. Дульнєв, В.В. Сірик // Наукові доповіді. – 2006. – № 4 (5). – С. 1–12.
83. Пономаренко С. П. Регулятори росту рослин – вагомий резерв урожаю / С.П. Пономаренко // Посібник українського хлібороба. – 2009. – С. 102–104.
84. Яворовський П. П. Адаптаційна роль біологічно активних речовин у підвищенні стійкості рослин проти стресових умов середовища /   
    П.П. Яворовський // Наукові доповіді НАУ. – 2008. – № 4 (12). – С. 1–8.
85. Регуляторы роста растений / Под ред. Г.С. Муромцева. – М. : Колос, 1979. – 211 с.
86. Пестициды и регуляторы роста. Прикладная и органическая химия : учеб. пособие / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, Ле Туан Ань; ред.   
    А. Т. Солдатенкова. – М. : Бином. Лаб. знаний, 2010. – 223 с.
87. Гут Р. Т. Використання нових гормонів росту у практиці рослинництва та лісового господарства / Р.Т. Гут, В.О. Крамарець // Науковий вісник НЛТУ України. – 2011. – Вип. 21.2. – С. 8–14.
88. Регуляторы роста растений: внутриклеточная гормональная сигнализация и применение в аграрном производстве / В.С. Кравец,  
    Я.С. Колесников, В.В. Кузнецов, Г.А. Романов // Физиология растений. – 2008. – Т. 55, № 4. – С. 629-640. – Резюме укр., англ. – Библиограф. : с. 640.
89. Жминько О. П. Токсикологическая характеристика регуляторов роста растений – производных N-оксид пиридина : дис. … канд. биол. наук : 14.03.06. / Олеся Петровна Жминько. – Киев, 2007. – 226 с. – Библиогр. : с. 186-226.
90. Пономаренко С. П. Регуляторы роста растений на основе   
    N-оксидов производных пиридина физико-химические свойства и биологическая активность / С.П. Пономаренко. – К. : Технiка, 1999. – 270 с.
91. Зайцев В. Г. Модельные системы перекисного окисления липидов и их применение для оценки антиоксидантного действия лекарственных препаратов : дис. … канд. биол. наук : 14.00.25 / В.Г. Зайцев. – Волгоград, 2001. – 139 с. – Библиогр. : с. 102-139.
92. Антиоксидантный и прооксидантный эффекты арбутина и гидрохинона в эксперименте *in vitro* / Н.Л. Волобой, Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов [и др.] // Бюл. сибирской медицины. – 2011. – № 5. – С. 41–44.
93. Фасхутдинова А. А. Прооксидантное и цитотоксическое действие тиолов в комбинации с витаминами B12, В6 на опухолевые клетки *in vitro* : дис. … канд. биол. наук : спец. 03.00.02 / А.А. Фасхутдинова. – Пущино, 2008. – 129 с. – Библиогр. : с. 100-129.
94. Бурчинський С. Г. Ноотропи нової генерації – нові можливості фармакотерапії / С.Г. Бурчинський // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 4 (5). – С. 17–20.
95. Современные ноотропные преператы: классификация, механизм действия, перспективы применения / И.Ф. Беленичев, Д.А. Середа,   
    Ю.К. Дейниченко [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 122–126.
96. Шкробот С. І. Нові можливості ноотропної терапії у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією / С.І. Шкробот, Н.Р. Сохор, О.Р. Ясній // Український неврологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 90–95.
97. Психотропная активность солей салициловой кислоты в условиях поведенческих тестов у крыс / Т.В. Яковчук, О.В. Катюшина, К.Р. Хусаинова [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им.   
    В.И. Вернадского. – 2009. – Т. 22 (61), № 1. – С. 134–138.
98. Вплив похідного 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції щурів при гострому стресі / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, А.Г. Сидоренко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 3 (16). – С. 3–7.
99. Калуев А. В. Груминг и стресс / А.В. Калуев. – М. : Авикс, 2002. – 161 с.
100. Лысенко Т. М. Антидепрессивная активность и аспекты механизма действия новых производных аминоурацила : дис. … канд. мед. наук : 14.00.25. / Татьяна Михайловна Лысенко. – Волгоград, 2008. – 129 с. – Библиогр. : с. 101-129.
101. Мохаммад Амин Н. А. Антидепрессивная активность и аспекты механизма действия нового производного аденина : автореф. дис. на присвоение науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / Наталья Алексеевна Мохаммад Амин. – Волгоград, 2011. – 27 с.
102. Шарафутдинов Р. М. Синтез и биологические свойства   
     8-замещенных 1-н-бутил-3-метилксантинов : автореф. дис. на присвоение науч. степени канд. фарм. наук : спец. 14.04.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» / Руслан Маратович Шарафутдинов. – Самара, 2012. – 23 с.
103. Агзамова Л. Ф. Синтез и свойства нових производных 2-(1,2,4-триазолил-5-тио)уксусных кислот : автореф. дис. на присвоение науч. степени канд. фарм. наук : спец. 15.00.02. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» / Лилия Фатиховна Агзамова. – Москва, 2009. – 27 с.
104. Арана Дж. Руководство по психофармакотерапии / Дж. Арана,   
     Дж. Розенбаум. – 4-е изд., 2001. – 216 с.
105. Принципы и практика психофармакотерапии / Ф.Дж. Яничак, Дж.М. Дэвис, Ш.Х. Прескорн, Ф. Дж. мл. Айд. – Пер. с англ. – Киев : Ника-Центр, 1999. – 728 с.
106. Sustained pharmacological blockade of NK1 substance P receptors causes functional desensitization of dorsal raphe 5-HT1A auroreceptors in mice / B.P. Guiard, N. Froger, M. Hamon [et al.] // J. Neurochem. – 2005. – Vol. 95. – Р. 1713–1723.
107. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments / J.H. Krystal, G. Sanacora, H. Blumberg [et al.] // Mol. Psychiatry – 2002. – Vol. 7. – Р. 71–80.
108. Крылов В. И. Антидепрессанты в общемедицинской практике. Эффективность и безопасность терапии / В.И. Крылов // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – № 5. – С. 22–32.
109. Петруша Ю. Ю. Гостра токсичність нових S-гетерилзаміщених   
     L-цистеїну / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик // 13-та наук. конф. «Львівські хімічні читання – 2011» : збірник наук. праць, м. Львів, 28 травня – 1 червня 2011 р. – Львів, 2011. – С. О46.
110. Петруша Ю. Ю. Пошук антиоксидантів серед -гетерилзаміщених   
     L-цистеїну та його структурних аналогів / Ю.Ю. Петруша // V міжнарод. наук.-практична конф. студентів і аспірантів «Молода наука Волині : пріоритети та перспективи досліджень» : тези доповідей, м. Луцьк, 10–11 травня 2011р. – Луцьк, 2011. – С. 309.
111. Патент України № 67852, МПК С07С 323/58, C07D 213/00. Дигідрохлорид S-(піридин-4-іл)-L-цистеїну, що має ростостимулюючу активність / Петруша Ю.Ю., Омельянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П. ; заявник і патентовласник ЗНУ ; Заявл. 18.07.11 ; Опубл. 12.03.12   
     Бюл. № 5. : іл.
112. Патент України № 67848, МПК A01N43/00, A01N31/00. Спосіб стимуляції пророщування насіння огірків / Петруша Ю.Ю., Омельянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П. ; заявник і патентовласник ЗНУ ; Заявл. 18.07.11 ; Опубл. 12.03.12. Бюл. № 5. : іл.
113. Біологічна активність деяких S-гетерилзаміщених L-цистеїну та їх аналогів / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2011. – № 2. – С. 46–52. – Резюме рос., англ. – Бібліограф. : с. 52.
114. Петруша Ю.Ю. Пошук ростостимуляторів сільськогосподарсь-ких культур серед піридинзаміщених меркаптокислот / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик // Біологічний вісник МДПУ. – 2013. – № 3. – С. 125-134. – ISSN 2225-5486.
115. Біологічна активність 9-ілтіопохідних 1,2,3,4-тетрагідроакридину / Ю.Ю. Петруша, Л.О. Омельянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній // ІІІ міжнарод. наук.-практ. конф. з біології, екології та хімії, присвячена 25-річчю біологічного факультету : тези доповідей, ЗНУ, 11–13 травня 2012 р. – Запоріжжя, 2012. – С. 331.
116. Федин А. И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии / А.И. Федин // АтмосферА. Нервные болезни. – 2002. – № 1. –   
     С. 15–18.
117. Разработка комплексного ноотропного средства на основе пантогама и кислоты янтарной / А.И. Сливкин, Г.Г. Сироткина, Д.А. Сливкин [и др.] // Вестник ВГУ. Серия : Химия. Биология. Фармация. – 2010. – № 1. – С. 170–177.
118. Никонов В. В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В.В. Никонов, А.Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 3–4 (22–23). – С. 23–31.
119. Потенциальный комбинированный лекарственный препарат, содержащий винпоцетин и янтарную кислоту / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков, Н.И. Андреева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – № 4. – С. 9–11.
120. Веселова О. М. Энергетический обмен и клеточное дыхание у крыс при моделировании микрогравитационных эффектов и его коррекция сукцинатсодержащими препаратами : автореф. дис. на присвоение науч. степени канд. биол. наук : спец. 14.03.08 «Авиационная, космическая и морская медицина» / Оксана Михайловна Веселова. – Москва, 2011. – 27 с.
121. Повышение защитных свойств милдроната / Н.Ю. Семиголовский, С.Ю. Колбасов, Д.В. Лисицын, М.Ф. Фазылов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11, прил. к вып. 1. – С. 41–46. Резюме рус., англ. – Библиограф. : с. 46.
122. Андреева Н. Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии (обзор) / Н.Н. Андреева // Медицинский альманах. – 2009. – № 4 (9). – С. 193–197.
123. Пизова Н. В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний / Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 1. – С. 67–68.
124. Эффективность внутрипортальных инфузий мексидола при лечении механической желтухи / А.Н. Беляев, Е.И. Мокшина, С.А. Беляев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 9. – С. 66–69.
125. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 11–20.
126. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.
127. Болдырев А. А. Свободные радикалы в нормальном и ишемизированном мозге / А.А. Болдырев, М.Л. Куклей // Нейрохирургия. – 1996. – Т. 13. – С. 271–278.
128. Packer L. Oxidative stress and Aging. – Oxford : Clarendon Press, 1995. – 426 p.
129. Scott B. Oxidative stress, oxidants and antioxidants. / B. Scott,   
     O. Auroma // Exp. Physiol. – 1999. – Vol. 8, № 6. – Р. 291–295.
130. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell,   
     J.M. Gutteridze. – Oxford : Clarendon Press, 1985. – 346 p.
131. Патент України № 100654 МПК С07D213/16; С07С55/10; С07С153/01. Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти, що має антиоксидантну, антигіпоксичну, антидепресивну та ноотропну активність / Петруша Ю.Ю., Омельянчик Л.О., Бєлєнічев І.Ф. ; заявник і патентовласник ЗНУ ; Заявл. 20.03.2012 ; Опубл. 10.01.2013. Бюл. № 17. – 11 с. : іл.
132. Рetrusha Yu.Yu. Synthesis and toxicity of di-NA-salt of 2-(pyridine-4-iltio)succinic acid / Yu.Yu. Petrusha // Вісник ЗНУ. – 2014. – № 1. – С. 211-216.
133. Petrusha Yu. Yu. Synthesis and toxic action of di-NA-salt of 2-(pyridine-4-iltio)succinic acid / Yu. Yu. Petrusha, A.F. Rylsky // 4-th International Conference of Young Scientists «Chemistry Today – 2014», 18-22 Аugust 2014. – Yerevan, Armenia : YCA. – P. 190-192. – ISBN 978-9939-1-0042-5.
134. Petrusha Yu. Yu. Research of toxic action of S-pyridine-mercaptoacids derivatives // X Международная научно-практическая конференция  «Наука и образование без границ – 2014» : материалы конференции, 7-15 декабря 2014 г. – Пшемысль, Польша. – С. 132-136.

Додаток А

**РАSS-прогноз біологічної активності S-гетерилзаміщених**

**тіокислот та їх похідних**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
| Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | Рі | |
| Антибактеріальна  Гіполіпімічна  Протизапальна  Протипухлинна  Нейропротектор  Імуносупресант  Антикоагулянт  Фунгіцидна  Ноотропна  Мембранопротек-торна  Антиалергічна  Антигіпоксична  Дерматологічна  Протиішемічна | 0,827  0,767  0,647  0,693  0,741  0,614  0,611  0,567  0,741  0,457  0,244  0,330  -  - | 0,004  0,008  0,006  0,010  0,019  0,006  0,032  0,006  0,019  0,218  0,184  0,272  -  - | 0,349  -  0,556  -  -  -  -  -  0,502  0,455  -  0,278  -  0,839  - | 0,014  -  0,076  -  -  -  -  -  0,006  0,243  -  0,154  -  0,088  - | -  0,510  0,525  0,601  0,528  0,618  -  -  0,936  -  -  -  -  0,836  0,528 | -  0,131  0,015  0,028  0,037  0,007  -  -  0,002  -  -  -  -  0,028  0,037 | |
| Загальна кількість дескрипторів | 31 | | 48 | | 34 | | |
| Кількість нових дескрипторів | 0 | | 1 | | 1 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | 1166 | | 261 | | 433 | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
| Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | Рі | |
| Антибактеріальна  Гіполіпімічна  Протизапальна  Антирадикальна  Імуносупересант  Антикоагулянт  Дерматологічна  Ноотропна  Протиішемічна  Протипухлинна  Антиалергічна  Аналептична  Імуностимулятор | 0,719  0,685  0,630  0,353  0,626  0,737  0,912  0,587  0,576  -  -  -  - | 0,007  0,025  0,012  0,133  0,012  0,058  0,008  0,038  0,133  -  -  -  - | -  -  0,524  -  -  -  -  0,478  -  0,569  0,345  0,487  0,487 | -  -  0,171  -  -  -  -  0,063  -  0,070  0,230  0,063  0,063 | - | | |
| Загальна кількість дескрипторів | 31 | | 46 | | - | | |
| Кількість нових дескрипторів | 0 | | 0 | | - | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | 229 | | 67 | | - | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | РІ |
| Антибактеріальна  Антирадикальна  Гіполіпімічна  Протизапальна  Протипухлинна  Нейропротектор  Імуносупресант  Анальгетична  Антикоагулянт  Фунгіцидна  Дерматологічна  Ноотропна  Антипсихотична  Заспокійлива  Гіпнотична  Анксіолітична  Антиалергічна  Аналептична  Протиішемічна  Імуностимулятор | 0,811  0,412  0,692  0,763  0,637  0,533  0,695  0,416  0,726  0,459  0,787  0,544  0,533  0,304  0,304  0,404  0,541  0,622  0,544  - | 0,011  0,083  0,023  0,006  0,020  0,019  0,006  0,124  0,026  0,048  0,007  0,019  0,055  0,047  0,047  0,081  0,014  0,007  0,045  - | -  0,316  -  0,495  0,623  0,460  -  -  -  -  -  0,468  -  -  -  -  0,441  0,468  -  0,468 | -  0,217  -  0,024  0,024  0,024  -  -  -  -  -  0,024  -  -  -  -  0,116  0,069  -  0,024 | - | | |
| Загальна кількість дескрипторів | 39 | | 55 | | - | | |
| Кількість нових дескрипторів | 0 | | 0 | | - | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | 422 | | 87 | | - | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | Рі |
| Антибактеріальна  Гіполіпімічна  Протизапальна  Протипухлинна  Нейропротектор  Фунгіцидна  Дерматологічна  Ноотропна  Антиалергічна  Антипсихотична  Анксіолітична  Протиепілептична  Аналептична  Антирадикальна  Протиішемічна  Гіпнотична  Седативна  Мембранопротек-торна | 0,666  0,690  0,487  0,431  0,912  0,388  0,907  0,912  0,390  0,445  0,912  0,351  -  -  -  -  -  - | 0,006  0,024  0,013  0,042  0,005  0,015  0,010  0,005  0,091  0,078  0,005  0,182  -  -  -  -  -  - | -  -  -  0,399  -  -  -  0,428  0,313  -  -  -  0,428  -  -  -  -  - | -  -  -  0,155  -  -  -  0,100  0,050  -  -  -  0,100  -  -  -  -  - | -  0,629  0,421  0,540  0,884  0,362  0,885  0,920  0,349  0,381  0,884  0,350  -  0,415  0,415  0,310  0,310  0,434 | | -  0,047  0,085  0,040  0,006  0,019  0,020  0,002  0,138  0,102  0,006  0,184  -  0,085  0,085  0,044  0,044  0,206 |
| Загальна кількість дескрипторів | 31 | | 48 | | 34 | | |
| Кількість нових дескрипторів | 0 | | 0 | | 0 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | 229 | | 30 | | 199 | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | |  | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | Рі |
| Протизапальна  Гіполіпімічна  Антирадикальна  Антибактеріальна  Антикоагулянт  Протипухлинна  Ноотропна  Нейропротектор  Антиалергічна  Аналептична  Імуностимулятор  Мембранопротек-торна  Антипсихотична  Протиепілептична  Протиішемічна | - | | 0,468  -  0,484  -  -  0,595  0,468  0,484  0,360  0,388  0,468  -  -  -  - | 0,023  -  0,053  -  -  0,023  0,023  0,023  0,240  0,140  0,023  -  -  -  - | 0,628  0,516  0,633  0,310  0,649  0,606  0,492  0,649  0,421  0,451  -  0,550  -  0,311  0,330  0,477 | | 0,020  0,062  0,007  0,038  0,082  0,011  0,020  0,007  0,070  0,081  -  0,112  -  0,053  0,186  0,145 |
| Загальна кількість дескрипторів | - | | 54 | | 40 | | |
| Кількість нових дескрипторів | - | | 0 | | 0 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | - | | 82 | | 304 | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | Рі |
| Протизапальна  Ноотропна  Фунгіцидна  Анальгетична  Гіполіпімічна  Антибактеріальна  Антикоагулянт  Протипухлинна  Антирадикальна  Нейропротектор  Антипсихотична  Антиалергічна  Аналептична  Імуностимулятор  Мембранопротек-торна  Антипсихотична  Протиепілептична  Гіпнотична  Протиішемічна  Антидепресант  Антигіпоксична | 0,839  0,839  0,562  0,529  0,739  0,839  0,839  0,768  0,648  0,666  0,387  0,693  0,615  0,508  0,866  -  0,387  0,460  0,399  -  -  - | 0,008  0,008  0,013  0,017  0,013  0,006  0,008  0,008  0,005  0,005  0,036  0,008  0,012  0,053  0,004  -  0,036  0,011  0,011  -  -  - | 0,735  0,558  -  0,380  -  -  -  0,696  0,355  -  -  0,482  0,558  0,321  0,640  -  -  0,404  -  0,355  -  - | 0,026  0,026  -  0,119  -  -  -  0,040  0,039  -  -  0,012  0,026  0,094  0,065  -  -  0,109  -  0,039  -  - | 0,756  0,632  0,537  0,449  0,607  0,756  0,736  0,720  0,414  0,541  -  0,616  0,632  0,487  0,787  -  -  0,454  0,320  0,541  0,454  0,345 | | 0,010  0,010  0,019  0,050  0,038  0,010  0,051  0,010  0,025  0,025  -  0,007  0,010  0,019  0,012  -  -  0,017  0,017  0,025  0,074  0,126 |
| Загальна кількість дескрипторів | 27 | | 43 | | 30 | | |
| Кількість нових дескрипторів | 0 | | 0 | | 0 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | 783 | | 124 | | 619 | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | Рі |
| Протизапальна  Ноотропна  Фунгіцидна  Анальгетична  Гіполіпімічна  Антирадикальна  Антибактеріальна  Антикоагулянт  Протипухлинна  Нейропротектор  Антиалергічна  Аналептична  Імуностимулятор  Мембранопротек-торна  Антипсихотична  Протиепілептична  Імуносупресант  Протиішемічна | 0,916  0,916  0,533  0,508  0,609  0,529  0,916  0,916  0,646  0,669  0,820  0,589  0,460  0,699  -  0,343  0,400  -  - | 0,004  0,004  0,062  0,024  0,018  0,032  0,003  0,006  0,004  0,019  0,003  0,018  0,104  0,037  -  0,046  0,146  -  - | 0,566  0,532  -  0,357  -  -  -  -  0,591  0,328  0,743  0,532  -  -  -  -  -  -  - | 0,036  0,036  -  0,148  -  -  -  -  0,005  0,066  0,007  0,036  -  -  -  -  -  -  - | 0,712  0,607  0,508  0,428  0,414  0,320  0,712  -  0,600  0,507  0,820  0,607  0,437  0,534  -  -  0,393  0,854  0,507 | | 0,005  0,005  0,023  0,057  0,056  0,201  0,003  -  0,004  0,058  0,004  0,014  0,126  0,119  -  -  0,150  0,016  0,121 |
| Загальна кількість дескрипторів | 28 | | 44 | | 31 | | |
| Кількість нових дескрипторів | 0 | | 0 | | 0 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | 561 | | 75 | | 433 | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | Рі |
| Протипухлинна  Дерматологічна  Психостимуююча  Мембранопротек-торна  Протизапальна  Ноотропна  Антиалергічна  Аналептична  Антирадикальна  Антибактеріальна  Нейропротектор | 0,458  0,441  0,384  0,435  -  -  -  -  -  -  -  - | 0,095  0,183  0,104  0,260  -  -  -  -  -  -  -  - | 0,391  -  -  -  -  0,314  0,374  0,688  0,374  -  -  - | 0,085  -  -  -  -  0,377  0,157  0,012  0,157  -  -  - | 0,479  0,226  0,313  -  -  -  -  -  -  0,379  0,344  0,273 | | 0,079  0,190  0,163  -  -  -  -  -  -  0,099  0,343  0,225 |
| Загальна кількість дескрипторів | 28 | | 44 | | 31 | | |
| Кількість нових дескрипторів | 0 | | 1 | | 0 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | 124 | | 20 | | 193 | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | Рі |
| Протизапальна  Ноотропна  Антирадикальна  Анальгетична  Гіполіпімічна  Протипухлинна  Нейропротектор  Антидепресант  Антиалергічна  Аналептична  Протиішемічна  Протиепілептична  Дерматологічна  Мембранопротек-торна  Антигіпоксична  Імуностимулятор | - | | 0,745  0,482  0,345  0,336  0,378  0,724  0,401  0,323  0,612  0,482  0,382  0,323  -  -  -  -  - | 0,040  0,040  0,043  0,177  0,124  0,038  0,040  0,189  0,090  0,060  0,049  0,189  -  -  -  -  - | 0,437  -  0,631  -  -  0,327  0,349  -  0,373  -  0,314  -  0,677  0,727  -  0,468  0,370 | | 0,084  -  0,018  -  -  0,227  0,171  -  0,080  -  0,177  -  0,100  0,093  -  0,156  0,162 |
| Загальна кількість дескрипторів | - | | 45 | | 32 | | |
| Кількість нових дескрипторів | - | | 1 | | 0 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | - | | 136 | | 483 | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | Рі |
| Ноотропна  Антирадикальна  Фунгіцидна  Анальгетична  Гіполіпімічна  Антибактеріальна  Протизапальна  Антикоагулянт  Протипухлинна  Нейропротектор  Антидепресант  Антиалергічна  Аналептична  Імуностимулятор  Мембранопротек-торна  Антипсихотична  Протиепілептична  Антигіпоксична  Дерматологічна | 0,822  0,402  0,568  0,509  0,776  0,822  0,822  0,822  0,933  0,669  0,398  0,663  0,586  0,551  0,819  0,416  -  0,407  0,349  - | 0,004  0,030  0,057  0,022  0,004  0,004  0,004  0,004  0,003  0,004  0,115  0,010  0,019  0,029  0,007  0,034  -  0,115  0,123  - | 0,740  0,380  -  0,360  -  -  0,740  -  0,682  0,385  0,388  0,447  0,536  0,740  0,507  -  -  0,388  -  - | 0,032  0,032  -  0,144  -  -  0,032  -  0,024  0,032  0,123  0,015  0,034  0,032  0,130  -  -  0,123  -  - | -  0,713  -  0,320  -  0,509  0,356  -  0,484  0,451  -  0,463  -  -  0,803  -  -  -  0,358  0,380 | | -  0,007  -  0,147  -  0,160  0,151  0,077  0,122  -  0,044  -  -  0,043  -  -  -  0,045  0,082 |
| Загальна кількість дескрипторів | 24 | | 41 | | 28 | | |
| Кількість нових дескрипторів | 0 | | 0 | | 0 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % | 873 | | 126 | | 506 | | |
| Структура | Гетероциклічна система | | | | | | |
|  |  | |  | |  | | |
|  | Біологічний потенціал сполук | | | | | | |
| Вид біологічної дії | Ра | Рі | Ра | Рі | Ра | | Рі |
| Протизапальна  Ноотропна  Анальгетична  Антикоагулянт  Протипухлинна  Нейропротектор  Антиалергічна  Аналептична  Антирадикальна  Дерматологічна  Мембранопротек-торна  Антигіпоксична | - | | 0,785  0,785  0,350  0,785  0,576  0,409  0,725  0,470  -  -  -  -  - | 0,008  0,008  0,172  0,008  0,010  0,037  0,008  0,068  -  -  -  -  - | 0,704  0,365  -  0,545  0,617  -  0,319  -  0,616  0,353  0,481  -  0,319 | | 0,011  0,090  -  0,011  0,014  -  0,118  -  0,020  0,222  0,188  -  0,084 |
| Загальна кількість дескрипторів | - | | 44 | | 29 | | |
| Кількість нових дескрипторів | - | | 0 | | 0 | | |
| Кількість можливих видів активності з Ра > 30 % |  | | 91 | | 342 | | |

Примітка: результати прогнозу оновлено у березні 2015 року відповідно до існуючої на цей час версії програми PASS.

**Для нотаток**

Наукове видання

(*українською мовою*)

Омельянчик Людмила Олександрівна

Бражко Олександр Анатолійович

Завгородній Михайло Петрович

Петруша Юлія Юріївна

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N- та S-заміщених шестичленних азотовмісних гетероциклів**

Монографія

Редактор *О.І. Панасенко*

Технічний редактор *Т.В. Панасенко*

Коректор *О.В. Ткачук*