

ОПТИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ГЕТЕРИЛЗАМІЩЕНИХ L-ЦИСТЕЇНУ

Завгородній М. П., Авксентьев В. С., Бражко О. А., Омелянчик Л. О., Новосад Н. В.

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

zavzp@mail.ru

У статті проаналізовано здатність похідних S-гетерилзаміщених L-цистеїну виявити оптичну активність, яка впливає на прояв їхньої біологічної дії та перспективи створення нових спрямованих біорегуляторів. Наведено результати аналізу фізико-хімічних властивостей речовин та їхніх спектральних характеристик. Досліджено вплив хінолінового циклу на оптичні властивості досліджуваних сполук.

Ключові слова: оптична активність, біологічно активні речовини, S-гетерилзаміщені L-цистеїну, ліпофільність, поляриметрија.

Завгородний М.П., Авксентьев В.С., Бражко А.А., Омелянчик Л.О., Новосад Н.В. ОПТИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА S-ГЕТЕРИЛЗАМЕЩЕННЫХ L-ЦИСТЕИНА / Запорожский национальный университет; 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

В статье проанализирована способность производных S-гетерилзаміщених L-цистеїну проявлять оптическую активность, которая влияет на степень проявления их биологического действия. Рассмотрены перспективы создания новых биорегуляторов направленного действия. Представлены результаты анализа физико-химических свойств веществ и их спектральные характеристики. Изучено влияние хинолинового цикла на оптические свойства исследуемых соединений.

Ключевые слова: оптическая активность, биологически активные вещества, S-гетерилзамещенные L-цистеина, липофильность, поляриметрия.

Zavhorodniy M.P., Avksentyev V.S., Brazhko O.A. Omelyanchyk L.O., Novosad N.V. OPTICAL AND PHYSICAL-AND-CHEMICAL PROPERTIES OF S-HETERYLSUBSTITUTED OF L-CYSTEINE / Zaporizhzhya National University; 69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

Very perspective and important in terms of modification of molecule structure for such research is nonessential amino-acid-cysteine. The unique chemical properties of cysteine and its derivatives appear due to the presence of active centers like mercapto, amino, carboxy groups, they contribute antioxidant, radioprotective activity and detoxification properties.

Six-membered nitrogen-containing heterocycles are part of many natural and synthetic bioregulators. Special place among them take quinoline derivatives that exhibit antimicrobial, fungistatic and antiparasitic properties, causing an antioxidant and hepatoprotective effect and so on.

A special interest goes to the optical properties of S-heterylsubstituted of L-cysteine. Has been proved that the optical activity of the compounds affect hepatoprotective, membrane stabilizing, cardioprotective, anti-inflammatory activity of compounds.

Pharmacological action of drugs most often carried out by the interaction of drug with a cell receptor – the principle point of interaction.

In some cases, more active is R-form (R-form diuretic merfusid twice more active than S-isomer), in other – on the contrary (S-enantiomer of b-adreno blocker propranolol (used in cardiac failure) is more active than R-form).

Sometimes *in vitro* experiments S-isomers are more active, while R-isomer manifests *in vivo* activity caused by configuration rotation in the metabolism (such as anti-inflammatory agent klidanak).

The structure of compounds was proved with the elemental analysis, IR and PMR spectroscopy and purity was studied using thin layer chromatography.

By using software packages ChemBioOffice 2010 and ACD-I-Labs using physical-and-chemical descriptors for finding the quantity "structure-property" proportion were received some physical-and-chemical indices of studied compounds such as lipophilicity and molecular refraction.

The optical properties of the synthesized compounds were investigated using polarimetric analysis.

Was found that introducing of methoxy group in 6th position and its substitution for ethoxy group in the structure of S-(quinoline-4-yl)-L-cysteine derivatives increases the molar refraction. A similar effect was

observed in case of substitution of acetic acid residue for propionic acid residue and cysteine. This tendency is easily explained by the fact that in case of such molecular structure changes effective ranges of molecules are increased and the molar mass and thus the molar refraction increases too.

According to specific IR-spectra peaks of certain functional groups, was confirmed the presence of next structural components in the structure: quinoline nucleus, carboxyl group, amino group (according to absorption peak at 1317 cm^{-1} – amino group at the tertiary carbon atoms), methyl group, ether bond (ethoxy group), methylene group (-CH₂-).

Was investigated optical activity of received compounds from dihydrochloride S-(6-ethoxy-2-methylquinoline-4-yl)-L-cysteine. Using the polarimetric method was calculated the value of specific rotation $[\alpha]_{D20}$, which equals $+60\text{ (mrad}\times\text{m}^2\times\text{kg}^{-1})$. For hydrochloride L-cysteine $[\alpha]_{D20}$ is $+6.5\text{ (mrad}\times\text{m}^2\times\text{kg}^{-1})$. Thus, the combination of L-cysteine hydrochloride with quinoline heterocycle leads to increased values of specific rotation. This study gives an opportunity for further stereoselective synthesis of S-L-cysteine derivatives and investigation of their biological activity.

Key words: biologically active substances, quinoline and lactate derivatives, lipophilicity, optical activity, polarimetry.

ВСТУП

Внаслідок погіршення екологічного стану навколишнього середовища спостерігається зростання кількості хвороб. Основними причинами їх виникнення є процеси вільно-радикального пошкодження клітин та тканин.

Тому створення ефективних спрямованих біорегуляторів є одним із актуальних завдань біоорганічної хімії.

Надзвичайно перспективною та важливою, з точки зору модифікації структури молекули, для подібних досліджень є заміна амінокислота – цистеїн. Унікальні хімічні властивості цистеїну та його похідних зумовлені наявністю активних центрів на зразок меркаптогрупи, аміногрупи, карбоксигрупи. Вони зумовлюють її антиоксидантну, радіопротекторну активність та детоксикаційні властивості [1,2].

Шестичленні азотовмісні гетероцикли входять до складу багатьох природних і синтетичних біорегуляторів. Важливе місце серед них посідають похідні хіноліну, які виявляють антимікробні, фунгістатичні і протипаразитні властивості, спричиняють антиоксидантну і гепатопротекторну дію тощо [3-6].

Окремий інтерес становлять оптичні властивості S-гетерилзаміщених L-цистеїну. Доведено, що оптична активність сполук впливає на гепатопротекторну, мембраностабілізуючу, кардіопротекторну, протизапальну активність сполук [7-9].

Фармакологічна дія ліків найчастіше здійснюється в результаті взаємодії лікарського засобу з клітинним рецептором – принцип точкової взаємодії [10,11].

В одних випадках більш активним є R-форма (R-форма діуретика мефрусиду більше, ніж у два рази активніша за S-ізомер), в інших – навпаки (S-енантіомер β -адреноблокатора пропранолола (використовують при серцевій недостатчі) є більш активним, ніж R-форма).

Іноді в дослідях *in vitro* більш активними є S-ізomerи, тоді як *in vivo* активність проявляє і R-ізомер внаслідок обертання конфігурації в процесі метаболізму (наприклад, протизапальний засіб кліданак) [12,13].

Метою роботи було дослідження фізико-хімічних та оптичних властивостей новосинтезованих похідних S-гетерилзаміщених L-цистеїну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження є фізико-хімічні властивості та оптична активність похідних S-гетерилзаміщених L-цистеїну.

Предметом дослідження є S-гетерилзаміщені L-цистеїну, синтезовані на кафедрі хімії Запорізького національного університету.

Сполуками, дослідження фізико-хімічних властивостей яких проводилось у цій роботі, були різноманітні похідні S-гетерилзаміщених L-цистеїну (рис. 1).

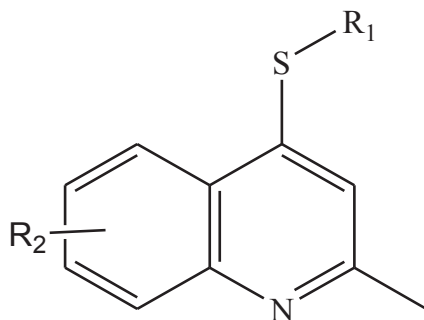


Рис. 1. Структурна формула заміщених 2-метил-4-тіолхіноліну та лактату, де $R_1 = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$, $R_2 = \text{H}$ (сполука I), OCH_3 (сполука II), OC_2H_5 (сполука III), Cl (сполука IV), 5,8 – диметокси (сполука V); $R_1 = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-COOH}$, $R_2 = \text{H}$ (сполука VI), OCH_3 (сполука VII), OC_2H_5 (сполука VIII), Cl (сполука IX), 5,8 – диметокси (сполука X).

Будову сполук доведено за допомогою даних елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, а чистота – за допомогою тонкошарової хроматографії [14-16].

За допомогою використання пакетів програм ChemBioOffice 2010 та ACD-I-Labs шляхом використання фізико-хімічних дескрипторів для знаходження кількісного співвідношення «структура-властивість» було отримано деякі фізико-хімічні показники досліджуваних сполук, такі як ліофільність та молекулярна рефракція [17].

Оптичні властивості синтезованих сполук були досліджені за допомогою поляриметричного аналізу [18].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За допомогою використання пакета програми ACD-I-Labs, шляхом використання фізико-хімічних дескрипторів для знаходження кількісного співвідношення «структура-властивість» було отримано деякі фізико-хімічні показники досліджуваних сполук (табл. 1).

Таблиця 1 – Важливі фізико-хімічні характеристики досліджуваних (хінолін-4-ілтіо) карбонових кислот

№ п. п.	Досліджувана речовина	M_r , г/моль	$\log P$ (нейтральна форма)	$\log D$ pH = 7	MR , см ³ /моль
1	сполука I	262,33	$2,19 \pm 1,49$	-0,35 (N; NH_3^+ ; COO^-)	71,45
2	сполука II	291,09	$2,28 \pm 1,49$	-0,27 (N; NH_3^+ ; COO^-)	82,15
3	сполука III	306,38	$2,81 \pm 1,53$	-0,26 (N; NH_3^+ ; COO^-)	83,50
4	сполука IV	281,08	$2,48 \pm 1,49$	-0,057 (N; NH_3^+ ; COO^-)	73,5
5	сполука V	321,39	$2,39 \pm 1,56$	-0,16 (N; NH_3^+ ; COO^-)	89,4
6	сполука VI	262,32	$2,31 \pm 1,49$	-0,97 (N; OH; COO^-)	73,04
7	сполука VII	292,08	$2,40 \pm 1,53$	-0,88 (N; OH; COO^-)	80,29
8	сполука VIII	306,38	$2,93 \pm 1,53$	-0,34 (N; OH; COO^-)	85,09
9	сполука IX	282,01	$2,60 \pm 1,50$	-0,54 (N; OH; COO^-)	71,75
10	сполука X	322,09	$2,51 \pm 1,57$	-0,95 (N; OH; COO^-)	87,54

Виходячи з цього, можна сказати, що введення у 6-му положенні метоксигрупи та її заміна на етокси-групу в структурі похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну призводить до підвищення молярної рефракції. Аналогічний ефект спостерігається при заміні залишку оцтової кислоти на залишок пропіонової кислоти та цистеїну. Ця тенденція легко пояснюється тим, що при такій зміні структури молекули збільшуються ефективні радіуси молекул, молярна маса, а відтак збільшується і молярна рефракція.

Дуже важливою характеристикою будь-якої біологічно активної речовини є ліпофільність (гідрофобність) – модель розподілу досліджуваної речовини між двома фазами, що не змішуються (найчастіше використовується система октанол-вода). Ця характеристика легко модулюється за допомогою використання відповідного дескриптора і найчастіше використовується для оцінки здатності речовини долати біологічні мембрани.

Коли досліджувана речовина знаходиться у водній фазі у вигляді молекул (незаряджених часток), для характеристики ліпофільності використовують показник $\log P$ (P – коефіцієнт розподілу на межі октанол-вода). Для порівняння взято отримані квантово-хімічним розрахунком значення ліпофільності $\log P$ для нейтральних форм (хінолін-4-ілію) карбонових кислот (сполуки I-IX) та значення коефіцієнта розподілу $\log D$ при $\text{pH}=7$. Це значення pH обране через те, що pH більшості тканинних рідин організму слабколужне, підтримується в межах 7,1-7,4. Виявлено, що значення $\log D$ для сполук I-IX значно менші, ніж значення $\log P$. Це пов'язано з урахуванням у другому випадку кислотно-основної рівноваги. Зміна ліпофільності речовини від здатності дисоціювати на йони у водному розчині пояснюється так: оскільки вода – полярний розчинник ($\mu=1,86 \text{ D}$), а дипольний момент октанолу набагато менший (його можна прийняти за неполярний розчинник), то йони, які будуть утворюватись у водному середовищі, майже не будуть дифундуватимуть у органічний шар, і концентрація йонів у ньому буде зумовлена в основному переходом незаряджених молекул речовини, внаслідок цього значно зменшиться концентрація речовини в органічній фазі.

Отже, ліпофільність ($\log D$) є важливою характеристикою для оцінки здатності проникати крізь біологічні мембрани та здійснювати біологічну дію (хінолін-4-ілію) карбонових кислот, які можуть існувати у вигляді йонів у водному розчині.

Для розшифровки експериментальних ІЧ-спектрів були розраховані за допомогою комп'ютерної програми NuzerChem 8.0 аналізу ІЧ-спектри синтезованих сполук (табл. 2).

Був проведений аналіз ІЧ-спектра – S-(2-метил-6-етоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну (рис. 2).

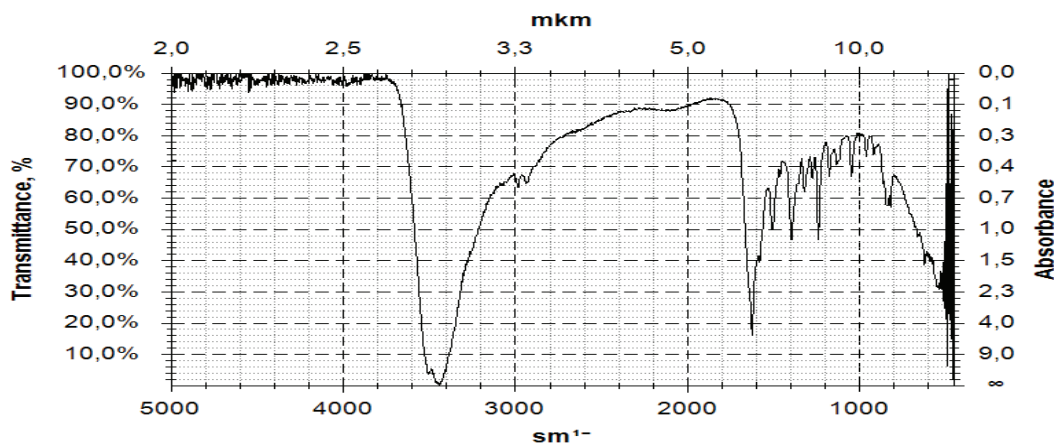


Рис. 2. ІЧ-спектр натрієвої солі S-(2-метил-6-етоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну

Таблиця 2 – Ймовірні функціональні групи, що відповідають пікам поглинання в ІЧ-спектрі S-(2-метил-6-етоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну

№	Пік погл., см ⁻¹	Ймовірна функц. група	№	Пік погл., см ⁻¹	Ймовірна функц. група
1	3069	C-H хінолінового ядра	10	1173	-O-C- в етерах -
2	3049	C-H хінолінового ядра	11	1045	-CH ₃
3	2980	-CH ₂ -	12	959	симетр. колив. аромат. кільця
4	2933	-CH ₂ -	13	860	C-H
5	1621	хіноліновий цикл; деформ. кол. аміногрупи	14	837	C-H хінолінового ядра
6	1579	-COO ⁻	15	818	C-H хінолінового ядра
7	1505	хіноліновий цикл; деформ. кол. аміногрупи	16	621	C-S-
8	1317	RR` (CH)-NH ₂	17	592	C-S-
9	1237	COO ⁻	18	576	C-S-

Отже, за характерними для певних функціональних груп піками ІЧ-спектра підтверджується наявність у структурі молекули досліджуваної кислоти (рис. 1) таких структурних компонентів, як хінолінове ядро, карбоксильна група, аміногрупа (за піком поглинання при 1317 см⁻¹ – аміногрупа біля третинного атому карбону), метильна група, етерний зв'язок (етоксигрупа), метиленова група (-CH₂-). Порівнюючи з ІЧ-спектром L-цистеїну (рис. 2) можна сказати про відсутність на спектрі натрієвої солі S-(2-метил-6-етоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну піків, характерних для коливань SH-групи цистеїну, та наявність піків, що відповідають за коливання карбоксильної групи, та піків, характерних для коливань хінолінового циклу.

За допомогою поляриметричного методу було досліджено оптичні властивості дигідрохлориду S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну та було встановлено оптичне поглинання цієї сполуки (рис. 3), яке становить +60 (мрад×м²×кг⁻¹).

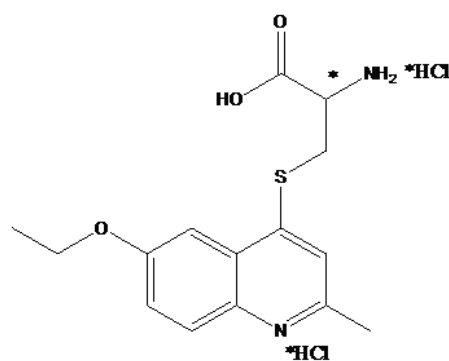


Рис. 3. Структурна формула дигідрохлориду S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

Отже, порівнюючи значення величини питомого обератння цистеїну та дигідрохлориду S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн можна зауважити, що добавляння хінолінового циклу до L-цистеїну призводить до зміни оптичних властивостей, а саме до збільшення величини питомого обератння. Тобто ряд оптичної активності не змінився. Це дозволить у подальшому проводити стереоселективний синтез S-похідних L-цистеїну.

На основі отриманих даних можна зазначити, що S-гетерилзаміщенні L-цистеїну є перспективними біологічно активними сполуками. Дослідження реакції діазотування дозволить проводити стереоселективний синтез похідних хіноліну та лактату.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено фізико-хімічні властивості похідних хіноліну та лактату. Введення в 6-му положенні метоксигрупи та її заміна на етоксигрупу в структурі похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну призводить до підвищення молярної рефракції. При введенні в 6 положення хінолінового циклу метоксигрупи спостерігається незначне збільшення ліпофільності молекули ($\Delta \log D = 0,07-0,08$), при її заміні на етоксигрупу підвищення ліпофільності значно помітніше ($\Delta \log D = 0,53-0,54$).
2. Проаналізовано ІЧ-спектри S-(2-метил-6-етоксихінолін-4-іл)-L-цистеїну та лактату. Виявлено наявність у спектрі характерних сигналів, що підтверджують будову цих сполук.
3. Досліджено оптичну активність отриманих сполук дигідрохлориду S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. За допомогою сполук поляриметричного методу було розраховано величину питомого обертання $[\alpha]_D^{20}$, яка дорівнює $+60$ (град \times м 2 \times кг $^{-1}$). Для гідрохлориду L-цистеїну $[\alpha]_D^{20}$ дорівнює $+6,5$ (град \times м 2 \times кг $^{-1}$). Отже, поєднання гідрохлориду L-цистеїну з гетероциклом хіноліном призводить до збільшення величини питомого обертання. Це дослідження дозволить у подальшому проводити стереоселективний синтез S-похідних L-цистеїну та дослідити їхню біологічну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Завгородній М. П. Дослідження антиоксидантної та протиішемічної активності натрієвих солей похідних β -(2-метилхінолін-4-ілтіо)-молочної кислоти в умовах експериментальної ішемії головного мозку / М. П. Завгородній // Вісник Запорізького державного університету. – 2002. – № 3. – С. 100-104.
2. Бражко О. А. Біорегулятори на основі N,S-похідних L-цистеїну / [Бражко О. А., Уліщенко Є. О., Корнет М. М. та ін.] // Вісник Запорізького національного університету : Серія : Біологічні науки. – 2011. – № 1. – С. 123–132.
3. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів : монографія / Бражко О. А., Омелянчик Л. О., Завгородній М. П., Мартиновський О. О. – Запоріжжя : ЗНУ, 2012. – 236 с.
4. Чугаев Д. В. Влияние оптических изомеров на фармакокинетику лекарственных средств / Д. В. Чугаев, Г. В. Раменская // Фармация. – 2008. – № 1. – С. 50–52.
5. Kleinveld H. A. Failure of N-acetylcysteine to reduce low-density lipoprotein oxidizability in healthy subjects / H. A. Kleinveld, P. M. Demacker, F. H. Stalenhoef // European journal of clinical pharmacology. – 1992. – Vol. 43(6). – P. 639–642.
6. Завгородній М. П. Біологічна активність нових 4-тіопохідних хіноліну / М. П. Завгородній, О. А. Бражко, Л. О. Омелянчик // Актуальні питання біології, екології та хімії : Електрон. наук. вид. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 86–97.
7. Синтез і антирадикальна активність 6(8)-функціонально заміщених N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів / [Лабенська І. Б., Омелянчик Л. О., Бражко О. А. та ін.] // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2008. – № 2. – С. 50–55.
8. Генчева В. І. Дослідження ліпофільності 4-S-похідних хіноліну / В. І. Генчева // Вісник Запорізького національного університету : Серія : Біологічні науки. – 2013. – № 3. – С. 173–178.

9. Zotchev S. B. Rational Design of Macrolides by Virtual Screening of Combinatorial Libraries Generated through in Silico Manipulation of Polyketide Synthases / [Zotchev S. B., Stepanchikova A. V., Sergeyko A. P. et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2077–2087.
10. Алексеев В. В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов / В. В. Алексеев // *Соросовский образовательный журнал.* – 1998. – № 1. – 49–55.
11. Фармацевтична хімія: навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч.закл. III-IV рівнів акредитації / За заг. ред. П. О. Bezugлого. – Вінниця : Нова книга, 2008. – 560 с.
12. Колесник И. В. Инфракрасная спектроскопия: методическая разработка / И. В. Колесник, Н. А. Саполетова. – М. : МГУ, 2011. – 88 с.
13. Васильев В. П. Аналитическая химия: учебник для химико-технол. спец. вузов / В. П. Васильев. – М. : Высшая школа, 2006. – 775 с.
14. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цефель. – СПб. : ООО ДИАСОФТЮП, 2005. – 608 с.
15. Луцевич Д. Д. Аналітична хімія / Д. Д. Луцевич, А. С. Мороз, О. В. Грибальська. – К. : Медицина, 2009. – 416 с.

REFERENCES

1. Zavgorodnij M. P. Doslidzhennja antioksidantnoyi ta protiishemichnoyi aktivnosti natriyevih solej pohidnih β -(2-metilhinolin-4-iltio)-molochnoyi kisloti v umovah eksperimental'noyi ishemiyi golovnoho mozku / M. P. Zavgorodnij // *Visnik Zaporiz'kogo derzhavnogo universitetu.* – 2002. – № 3. – S. 100–104.
2. Brazhko O. A. Bioreguljatori na osnovi N,S-pohidnih L-cisteyinu / [Brazhko O. A., Ulishenko Ye. O., Kornet M. M. ta in.] // *Visnik Zaporiz'kogo nacional'nogo universitetu. Serija : Biologichni nauky.* – 2011. – № 1. – S. 123–132.
3. Himija ta biologichna aktivnist' 2(4)-tiohinoliniv i 9-tioakridiniv : monografija / Brazhko O. A., Omel'janchik L. O., Zavgorodnij M. P., Martinovs'kij O. O. – Zaporizhzhja : ZNU, 2012. – 236 s.
4. Chugaev D. V. Vlijanie opticheskikh izomerov na farmakokinetiku lekarstvennyh sredstv / D. V. Chugaev, G. V. Ramenskaja // *Farmacija.* – 2008. – № 1. – S. 50–52.
5. Kleinveld H.A. Failure of N-acetylcysteine to reduce low-density lipoprotein oxidizability in healthy subjects / H. A. Kleinveld, P. M. Demacker, F. H. Stalenhoef // *European journal of clinical pharmacology.* – 1992. – Vol. 43(6). – P. 639–642.
6. Zavgorodnij M. P. Biologichna aktivnist' novih 4-tiopohidnih hinolinu / M. P. Zavgorodnij, O. A. Brazhko, L. O. Omel'janchik // *Aktual'ni pitannja biologiyi, ekologiyi ta himiyi: Elektron. nauk. vid.* – 2009. – T. 1, № 1. – S. 86–97.
7. Sintez i antiradikal'na aktivnist' 6(8)-funkcional'no zamishhenih N-acil-S-(2-metilhinolin-4-il)-L-cisteyiniv / [Labens'ka I. B., Omel'janchik L. O., Brazhko O. A. ta in.] // *Ukrainica Bioorganica Acta.* – 2008. – № 2. – S. 50–55.
8. Gencheva V. I. Doslidzhennja lipofil'nosti 4-S-pohidnih hinolinu / V. I. Gencheva // *Visnik Zaporiz'kogo nacional'nogo universitetu. Serija : Biologichni nauky.* – 2013. – № 3. – S. 173–178.
9. Zotchev S. B. Rational Design of Macrolides by Virtual Screening of Combinatorial Libraries Generated through in Silico Manipulation of Polyketide Synthases / [Zotchev S. B., Stepanchikova A. V., Sergeyko A.P. et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2077–2087.
10. Alekseev V. V. Opticheskaja izomerija i farmakologicheskaja aktivnost' lekarstvennyh preparatov / V. V. Alekseev // *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal.* – 1998. – № 1. – 49–55.
11. Farmaceutichna himija: navch. posib. dlja stud. vishh. farm. navch.zakl. III-IV rivniv akreditaciyi / Za zag. red. P. O. Bezuglogo. – Vinnicja : Nova kniga, 2008. – 560 s.
12. Kolesnik I. V. Infkrasnaja spektroskopija: metodicheskaja razrabotka / I. V. Kolesnik, N. A. Sapoletova. – M. : MGU, 2011. – 88 s.

13. Vasil'ev V. P. Analiticheskaja himija: uchebnik dlja himiko-tehnol. spec. vuzov / V. P. Vasil'ev. – M. : Vysshaja shkola, 2006. – 775 s.
14. Bjujul' A. SPSS: iskusstvo obrabotki informacii. Analiz statisticheskikh dannyh i vosstanovlenie skrytyh zakonomernostej /A. Bjujul', P. Cefel'. – Spb. : OOO DiaSoftJuP, 2005. – 608 s.
15. Lucevich D. D. Analitichna himija / D. D. Lucevich, A. S. Moroz, O. V. Gribal's'ka. – K. : Medicina, 2009. – 416 s.

УДК 547.831:54.06

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛЮ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ТІОЛІВ МЕТОДАМИ ХЕМОІНФОРМАТИКИ

Завгородній М. П., Веселков А. В., Бражко О. А., Завгородній В. М.

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

zavzp@mail.ru

У статті подано результати аналізу похідних 2-метилхінолін-4-тіолу методами хемоінформатики. Основними завданнями дослідження є розрахунок, систематизація та аналіз отриманого масиву даних, які співвідносяться із різними біологічними ефектами. Результати були отримані шляхом *in silico* розрахунків SAR кореляцій для подальшого раціонального дизайну лікарських препаратів, разом із проведенням молекулярного докінгу по відношенню до обраного ензиму SOD1.

Визначено залежності «структура-активність» щодо вірогідного впливу фізико-хімічних та структурних особливостей досліджуваних сполук на їхню біологічну активність. Визначено найбільш потенційно вірогідні сайти зв'язування для досліджуваних сполук із ферментом SOD1.

Ключові слова: 2-метилхінолін-4-тіол, хемоінформатика, показники біологічної активності.

Завгородний М.П., Веселков А.В., Бражко А.А., Завгородний В.М. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФИЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ТИОЛОВ МЕТОДАМИ ХЕМОИНФОРМАТИКИ / Запорожский национальный университет; 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

В статье представлены результаты анализа производных 2-метилхинолин-4-тиола методами хемоинформатики. Основными задачами данного исследования является расчет, систематизирование и анализ полученного массива данных, которые соотносятся с различными биологическими эффектами. Результаты были получены путем *in silico* расчетов SAR корреляций для дальнейшего рационального дизайна лекарственных препаратов, вместе с проведением молекулярного докинга по отношению к выбранному энзиму SOD1.

Определены зависимости «структура-активность» относительно влияния физико-химических и структурных особенностей исследуемых соединений на их биологическую активность. Определены потенциально возможные сайты связывания для исследуемых соединений с ферментом SOD1.

Ключевые слова: 2 метилхинолин-4-тиол, хемоинформатики, показатели биологической активности.

Zavgorodniy M.P., Veselkov A.V., Brazhko O.A., Zavgorodniy V.M. STUDYING OF BIOLOGICAL ACTIVITY PROFILE OF 2-METHYLQUINOLINE-4-THIOL DERIVATIVES WITH CHEMOINFORMATIC METHODS / Zaporizhzhya national university; 69600, Ukraine Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

In the early stages of research and development of new drugs for reducing of spent time and research resources, quick and efficient methods based on the use of computer technologies become more and more popular such as: bio- and chemoinformatics, molecular modeling and mathematical statistics.

Among the derivatives of 2-methylquinoline-4-thiols there is a number of biologically active compounds with wide range of action which can become a basis for new drugs. One of the main problems of such choice is the range of biological activity, the level of potential toxicity and determination of pharmacodynamic, which explains the practical usefulness of chemoinformatic methods. The ultimate