

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

АВРАМЕНКО АНТОНІНА ІВАНІВНА

УДК 615..31: 547.856.1:541.12:543.257.1]:54.06

СПРЯМОВАНИЙ ПОШУК ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ З
АНТИОКСИДАНТНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ СЕРЕД ПОХІДНИХ
4-ТІОХІНАЗОЛІНУ НА ОСНОВІ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ «БУДОВА-ДІЯ»

15.00.02.03 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник:
Коваленко Сергій Іванович
доктор фармацевтичних наук,
професор

Запоріжжя – 2011

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СТРАТЕГІЯ СТВОРЕННЯ СИНТЕТИЧНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ (огляд літератури).....	11
1.1. Гепатопротектори. Сучасний стан арсеналу гепатозахисних засобів.....	13
1.2. Сучасні шляхи пошуку сполук з прогнозованою біологічною дією.....	31
1.3. Залежність гепатозахисної дії синтезованих сполук від структури.....	38
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ, РЕАГЕНТИ, РОЗЧИННИКИ ТА ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ.....	42
2.1. Об'єкти дослідження.....	42
2.2. Реагенти та розчинники	49
2.3. Загальні методи аналізу.....	49
2.4. Загальна характеристика розрахункових квантово- хімічних та квантово-механічних методів	53
РОЗДІЛ 3. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПОХІДНИХ 2-R-(3H)- ХІНАЗОЛІН-4-ТІОНУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КВАНТОВО- ХІМІЧНИМИ ТА КВАНТОВО-МЕХАНІЧНИМИ РОЗРАХУНКАМИ..	56
3.1. Розрахунки квантово-хімічних та квантово-механічних показників похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону	56
3.2. Вивчення констант іонізації синтезованих сполук методом потенціометричного титрування.....	58
3.3. Визначення констант іонізації серед похідних 2-R-(3H)- хіназолін-4-тіону спектрофотометричним методом.....	68
3.4. Дослідження констант комплексоутворення похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону.....	73
3.5. Дослідження анодного окиснення похідних 2-R-(3H)- хіназолін-4-тіону.....	82
3.6. Дослідження окисно-відновного потенціалу похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону.....	99
3.7. Дослідження ліпофільності похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4- тіону.....	112
ВИСНОВКИ.....	122
РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ «СТРУКТУРА-ДІЯ» ПОХІДНИХ 2- -R-(3H)-ХІНАЗОЛІН-4-ТІОНУ.....	124
4.1. Вивчення антирадикальної активності досліджуваних сполук.....	124
4.2. Вивчення антиоксидантної активності досліджуваних сполук.....	140

4.3. Вивчення впливу досліджуваних сполук на окиснювальну модифікацію білка.....	151
ВИСНОВКИ.....	158
РОЗДІЛ 5. ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-R-(3 <i>H</i>)-ХІНАЗОЛІН-4ТІОНУ.....	160
ВИСНОВКИ.....	168
РОЗДІЛ 6. ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ 3-МЕТИЛ-2-[2-[(Е)- СТИРИЛ]ХІНАЗОЛІН-4-ІЛТІО) БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ.....	169
ВИСНОВКИ.....	181
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	182
ДОДАТКИ.....	184
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	208

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза;
АОА	– антиоксидантна активність;
АРА	– антирадикальна активність;
АсАТ	– аспарагінамінотрансфераза;
АФГ	– альдегідфенілгідрозон;
ВЗМО	– вища зайнята молекулярна орбіталь;
ВРО	– вільнорадикальне окиснення;
ГПР	– глутатіопероксидаза;
КФГ	– карбоксифенілгідрозон;
КФ	– кисла фосфатаза;
ЛФ	– лужна фосфатаза;
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа;
МДА	– малоновий діальдегід;
НВМО	– нижча вільна молекулярна орбіталь;
СОД	– супероксиддисмутаза.

ВСТУП

Актуальність теми

Патологія печінки займає одне з провідних місць серед захворювань органів травлення. За даними ВОЗ, у світі понад 2 мільярди людей мають дану патологію, що у 100 разів перевищує розповсюдженість ВІЛ-інфекції. Кожен рік у країнах СНД реєструється від 500 тис. до 1 млн. чоловік, які страждають на захворювання печінки.

В гепатології використовується понад 900 симптоматичних лікарських засобів різних фармакологічних груп. Більшість із них є препаратами рослинного (Силібор, Гепабене, ЛІВ-52), тваринного (Сирепар, Гепатосан, Ербісол) походження, амінокислотами (Гептрал, Гепасол, Глутаргін), «ессенціальними» фосфоліпідами (Ессенціале, Есслівер, Фосфоглів), препаратами жовчних кислот (Урсофальк, Урсосан, Урсофальк-Дарниця), тощо. Перелік сучасних напівсинтетичних та синтетичних гепатопротекторів, рекомендованих для використання в лікарській практиці, невеликий. Так, за останні роки створено такі оригінальні препарати як Антраль та Тіотриазолін.

«Тіотриазолін» - новий вітчизняний синтетичний гепатозахисний препарат, який у своїй структурі містить екзоциклічний атом сульфуру, пов'язаний із гетероциклічним каркасом, що здатний окиснюватись в умовах організму та проявляти, таким чином, антиоксидантний та антирадикальний ефекти. Тіотриазолін реагує з активними формами кисню та ліпідними радикалами за рахунок виражених відновних властивостей тіольної групи та попереджає ініціацію активних форм кисню шляхом реактивації антирадикальних ферментів - супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази.

Сульфурвмісні хіназоліни, як і Тіотриазолін, також у своїй структурі містять екзоциклічний атом сульфуру, і, безперечно, будуть проявляти антиоксидантну та антирадикальну активність. Виходячи з цього, цілеспрямований пошук гепатопротекторів з антиоксидантним та антирадикальним механізмом на основі комбінаторного моделювання серед похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону та вивчення кількісних співвідношень між значеннями молекулярних дескрипторів та силою біологічної дії став одним із ключових моментів для наших подальших наукових досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Представлена робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темою «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду п'яти та шестичленних азагетероциклів та створення на їх основі лікарських препаратів» (№ держ. реєстрації 0102 U 002863) та «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду заміщених та конденсованих похідних 1, 2,4-триазолу-(триазину), хіназоліну і створення на їх основі лікарських препаратів» (№ держ. реєстрації 0107U005125). Дисертантом особисто проведені дослідження фізико-хімічних властивостей (ліпофільність,

константи іонізації, константи комплексоутворення, редокс-потенціал, потенціал півхвилі), моделювання електронно-просторової будови молекул похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону, розрахунки значень деяких дескрипторів для ряду синтезованих сполук, та на основі даних фармакологічного скринінгу, за допомогою багатфакторного регресійного аналізу встановлені деякі кількісні закономірності «будова-дія».

Мета і завдання дослідження

Метою даної роботи був спрямований пошук гепатопротекторів з антиоксидантним антирадикальним механізмом дії серед похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону на основі закономірностей зв'язку біологічної активності з фізико-хімічними параметрами структури їх молекул та рекомендація найбільш активної сполуки для доклінічних випробувань.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

провести дослідження фізико-хімічних властивостей (ліпофільність, константи іонізації, константи комплексоутворення, редокс-потенціал, потенціал півхвилі) похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону та порівняти одержані результати з прогнозованими значеннями за допомогою комп'ютерних програм;

методами квантової хімії, за допомогою сучасних комп'ютерних програм провести моделювання електронно-просторової будови молекул похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону, розрахунки значень деяких дескрипторів для рядів синтезованих сполук, та на основі даних фармакологічного скринінгу, за допомогою багатфакторного регресійного аналізу встановити деякі кількісні закономірності «будова-дія»;

виявити закономірності зв'язку антиоксидантної та антирадикальної активності з одержаними фізико-хімічними параметрами структур в межах досліджуваних похідних;

синтезувати сполуки з найбільшою прогнозованою антиоксидантною та антирадикальною активностями;

дослідити гепатопротекторну активність «сполуки-лідера» з високою антиоксидантною та антирадикальною активностями та вивчити їх гостру токсичність;

на основі одержаних результатів зробити висновки про подальші фармакологічні дослідження найперспективніших із синтезованих сполук.

Об'єкт дослідження: встановлення фізико-хімічних, квантово-хімічних, квантово-механічних показників та кореляційної залежності «будова-дія» серед 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів та їх S-заміщених.

Предмет дослідження: 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіони та їх S-заміщені.

Методи дослідження: напівемпіричні квантово-хімічні методи, фізико-хімічні методи аналізу (УФ-спектрометрія, потенціометрія, полярографія, хроматографія). Фармакологічний скринінг *in vitro* та *in vivo*. Бібліосемантичний метод.

Наукова новизна одержаних результатів

Розроблена методологія пошуку гепатопротекторів з антиоксидантним, антирадикальним механізмом дії серед похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону на основі закономірностей зв'язку біологічної активності з фізико-хімічними параметрами структури їх молекул.

Вперше кількісно оцінена кореляційна залежність фізико-хімічних властивостей (ліпофільність, константи іонізації, константи комплексоутворення, редокс-потенціал, потенціал півхвилі) та квантово-хімічних розрахунків серед похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону.

Вперше розраховано коефіцієнти кореляційної залежності антиоксидантної активності зазначених сполук від молекулярних, електронно-просторових та фізико-хімічних параметрів будови 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів.

Вперше розраховано фізико-хімічні властивості та спрогнозовано біологічну активність для змодельованих сполук похідних 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот, що послужило основою для подальшого дослідження на антиоксидантну, антирадикальну та гепатопротекторну активність 3-метил-2-[2-[(*E*)-стирил]хіназолін-4-ілтіо)бутанової кислоти.

Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на корисну модель № 16242 (2006 р.) (додаток А).

Практичне значення одержаних результатів

Розроблена схема розрахунку параметрів електронно-просторової будови молекул, комп'ютерного моделювання та прогнозування антиоксидантної активності похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону послужить основою для розробки напрямків цілеспрямованого створення нових гепатопротекторних засобів з антиоксидантним механізмом дії. Нові високоактивні сполуки запропоновано для поглиблених доклінічних досліджень.

Одержані молекулярні дескриптори можуть бути використані для вивчення залежності «структура-дія» та гепатопротекторної активності нових похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону.

Результати проведених досліджень використовуються в науковій та навчально-методичній роботі кафедр медичної хімії Національного фармацевтичного університету (додатки Б, В); фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (додаток Д); фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачовського (додаток Е); технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (додаток Ж).

Особистий внесок здобувача

Здобувачем самостійно здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації, виконано експериментальну частину роботи. Результати досліджень дисертантом самостійно оброблені, систематизовані та проаналізовані, оформлені у вигляді таблиць, діаграм,

рисунків. Постановка мети, завдань, обговорення результатів та формування висновків проведені з науковим керівником. Співавторами наукових праць є керівник дисертаційної роботи і науковці, спільно з якими були проведені фізико-хімічні та біологічні дослідження.

Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертаційної роботи доповідались на Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008), Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2008), Української науково-практичної конференції присвяч. пам'яті д. х. н., проф. Павла Олексійовича Петюніна (до 95-річчя з дня народження, Харків, 2009), 70 Ювілейній Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації» (Запоріжжя, 2010), VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України: Погляд у майбутнє» (Харків, 2010).

Апробацію роботи проведено 14.12.2010 р. на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фізколоїдної хімії; фармацевтичної хімії; аналітичної хімії; токсикологічної та неорганічної хімії; органічної та біоорганічної хімії; біохімії та лабораторної діагностики; управління і економіки фармації, медичного і фармацевтичного товарознавства; технології ліків; фармакогнозії і ботаніки; фармакології та медресептури Запорізького державного медичного університету; кафедр фармації, фармакології Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського, кафедри хімії Запорізького національного університету.

Публікації

За результатами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях, 1 деклараційний патент України, 5 тез доповідей на з'їздах та науково-практичних конференціях різних рівнів.

РОЗДІЛ І

СТРАТЕГІЯ СТВОРЕННЯ СИНТЕТИЧНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ

(огляд літератури)

Частота захворювань печінки зростає з кожним роком як в Україні, так і в інших країнах світу. За даними ВОЗ, патологія печінки займає третє місце після серцево-судинної та онкологічної патологій [1, 2, 3, 4]. Це пов'язано з погіршенням стану навколишнього середовища, зниженням рівня життя людей, якості харчових продуктів, збільшенням випадків вживання неякісних алкогольних напоїв, розповсюдженням інфекційних та вірусних захворювань .

Сучасний термін «гепатопротектори» є досить містким та означає групу препаратів, які покращують обмінні процеси в печінці, підвищують стійкість гепатоцитів до зовнішніх негативних факторів різного походження, сприяють більш швидкому відновленню паренхіми печінки, її фізіологічних та обмінних функцій при гепатиті [5].

На теперішній час арсенал сучасних гепатопротекторів складають сполуки різних хімічних груп [6]:

- препарати рослинного походження (Легалон, Силібор, Силімарин, Левасил, Хофітол, Гепабене, Гепатофальк планта, ЛІВ-52, Флавін, Карсил);
- препарати тваринного походження (Сирепар, Вітогепат, Вігератин, Тропофар, Гепатосан, Ербісол);
- препарати, що містять амінокислоти (Гептрал, Цитраргінін, Орнітин, Гепастеріл, Гепасол, Гепа-Мерц, Глутаргін);
- препарати, що містять «есенціальні» фосфоліпіди (Ліолів, Ессенціале, Ліпофен, Ліпін);
- гомеопатичні препарати (Галстена, Галіум-хель, Гепар-комполітум);
- препарати жовчних кислот (Урсофальк, Урсосан, Літофальк, Урсофальк-Дарниця);
- препарати синтетичного походження та напівсинтетичного походження (Антраль, Тіотриазолін, Зікскорин, Катерген).

Таким чином, група гепатопротекторів досить різноманітна та різнопланова за механізмом лікувальної дії. На думку О. А. Ушкалової [7], «ідеальний» гепатопротектор повинен відповідати таким вимогам: добре всмоктуватися в шлунково-кишковому тракті; мати наявність первинного ефекту проходження через печінку, ентерогепатичну циркуляцію; зберігати здатність до природного метаболізму при патології печінки; попереджувати утворення або зв'язувати високоактивні агресивні сполуки; мати протизапальні якості; пригнічувати фіброгенез; стимулювати регенерацію печінки; мати невисоку токсичність.

Та на жаль, на сьогодні жоден з гепатопротекторів, які використовуються в медичній практиці не відповідає повною мірою цим вимогам, хоча за останні роки арсенал сучасних гепатозахисних засобів розширився. За останні 10 років в світі з'явилося 18 нових гепатопротекторів, а в Україні - 11. Шістнадцять вітчизняних фірм виробляє 23 гепатопротекторних препарати.

У цілому, на даний час, перевагу у використанні мають засоби рослинного походження (до 54%), тоді як на фосфоліпідні препарати припадає 16%, а на інші засоби, зокрема синтетичні, органопрепарати і препарати амінокислот - 30% від загальної кількості «істинних» гепатозахисних препаратів.

Отже група гепатопротекторних препаратів дуже різноманітна за своєю хімічною будовою і зумовлює різнопланову дію на метаболічні процеси, захищає печінкову клітину при різних механізмах ушкодження [8].

1.1. Гепатопротектори. Сучасний стан арсеналу гепатозахисних засобів

1.1.1. Препарати рослинного походження.

Найчисленнішою є група препаратів рослинного походження, які складають більше половини всіх гепатопротекторів на фармацевтичному ринку [9, 10]. Велика популярність рослинних гепатопротекторів зумовлена їх широким спектром дії, ціною доступністю. До числа найчастіше використовуваних відносяться препарати, які містять природні або напівсинтетичні флавоноїди розторопші: Гепабене, Легалон, Карсил, Гепатофальк-планта, Силібор.

Всі перераховані препарати містять в своєму складі екстракт (або суміш флавоноїдів) росторопші плямистої, основним компонентом якого є силімарин. Сам силімарин є сумішшю з 3-х основних ізомерних сполук - силібініна, силікрістіна і силідіаніна (у Легалоні, наприклад, їх співвідношення 3:1:1). Усі ізомери мають фенілхроманову структуру (флаволігнани), відповідають складу $C_{25}H_{22}O_{10}$ з молекулярною масою 482,45 г/моль. Для цих препаратів механізм гепатозахисної дії обумовлений антиоксидантною і мембраностабілізуючою дією, що пов'язана зі здатністю семихінонового радикалу зв'язувати вільні радикали, а також зі стимуляцією РНК-полімерази I у ядрі клітини і пригніченні ряду ферментів. Силібінін є основним компонентом цієї групи препаратів не тільки за змістом, але й клінічним ефектом. Основними ефектами Силімарина (Силібініна) є: мембранпротективний, антиоксидантний та метаболічний. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням пероксидного окиснення ліпідів, внаслідок чого попереджається ураження клітинних мембран. Силібінін стабілізує мембрани клітин печінки. При цьому підвищується опір мембрани та знижується втрата складових речовин клітини. У гепатоцитах препарат стимулює синтез білків і фосфоліпідів, що призводить до стабілізації клітинних мембран та зменшення їх проникливості. Крім того, Силібінін стимулює зниження концентрації внутріклітинного кальцію в гепатоцитах і знижує кальцій-залежну активацію фосфоліпаз. Для стабілізації мембран також мають значення антиоксидантні та метаболічні властивості Силібініна.

Метаболічна дія Силібініна полягає в стимуляції синтезу протеїнів та прискоренні регенерації пошкоджених гепатоцитів. Силібінін стимулює РНК

-полімераза в клітинному ядрі й активує транскрипцію та швидкість синтезу РНК, а, отже, і білка в клітинах печінки. Силібінін не впливає на швидкість редуплікації та транскрипції у змінених клітинах. При цирозі печінки відбувається уповільнення фіброзування органу під впливом препарату [11–34].

Карсил (Легалон) - препарат, який виробляється в Болгарії. Його гепатозахисна дія обумовлена перешкоджанням руйнування фосфоліпідних мембран гепатоцитів. Карсил також підтримує і стимулює обмін речовин у клітині. При лікуванні хронічного гепатиту механізм гепатопротекції Карсилу проявляється у позитивній динаміці суб'єктивних та об'єктивних симптомів. Тобто: зменшення болів, розміру печінки, нормалізація білково-синтетичних функцій печінки, зниження активності амінотрансфераз, значень тимолової проби, зменшення вмісту малонового альдегіду у печінці, що свідчить про зниження процесів пероксидного окиснення ліпідів [35]. Однак поряд з позитивною дією препарату спостерігається і ряд негативних наслідків при його використанні. Так, при коротких курсах лікування Карсилом спостерігається малий вплив на синдром цитолізу, може посилюватись гіпербілірубінемія [36]. Крім того, є свідчення про непостійний та відносний ефект на синдром цитолізу, білково-синтетичну функцію, відсутність дії на холестаза [37].

Лікувальні властивості Гепабене визначаються поєднанням гепатопротекторної дії екстракту розторопші плямистої та нормалізуючого секрецію жовчі та моторику жовчовивідних шляхів впливу димнянки лікарської. Пошкодження гепатоцитів часто супроводжується порушенням цілісності мембран, що призводить до надходження ферментів з пошкодженої клітини в цитоплазму. Разом з цим, як наслідок пошкодження міжклітинних зв'язків, слабшає зв'язок між окремими клітинами. Ушкоджується також ендоплазмальний ретикулум, у якому відбувається синтез білка, виробляється основна частина енергії. Порушуються такі важливі процеси обміну речовин, як секреція жовчі та регенеративна здатність гепатоцитів. Враховуючи комбіновану дію, Гепабене можливо використовувати при різних захворюваннях гепатобіліарної системи - від функціональних захворювань жовчних шляхів до жирового гепатозу та хронічного гепатиту [38–42].

До числа найчастіше використовуваних фітопрепаратів відносять багатокомпонентний рослинний засіб ЛІВ-52. Слід зазначити, що ЛІВ-52 - один з небагатьох багатокомпонентних рослинних засобів, зареєстрованих саме як лікарський препарат [43, 44].

Препарат випускається в пігулках та краплях. Основними компонентами ЛІВ-52 є: каперса колюча (*Capparis spinosa*) 65 міліграм, цикорій звичайний (*Cichorium intybus*) 65 міліграм, мандур басма (*Mandur Bhasma*) 33 міліграми, пасльон чорний (*Solanum nigrum*) 32 міліграми, терміналія Аргуна (*Terminalia arjuna*) 32 міліграми, касія західна (*Cassia occidentalis*) 16 міліграм, деревій звичайний (*Achillea millefolium*) 16 міліграм

, тамариськ галльський (*Tamarix gallica*) 16 міліграм. Кожна складова препарату має свою специфічну дію та посилює і потенціює ефекти других компонентів. ЛІВ-52 має гепатопротекторну, антитоксичну, протизапальну, жовчогінну, антиоксидантну, антианорексичну дію. Сприяє поліпшенню процесу травлення та засвоєння їжі. Препарат підвищує рівень ендогенних токоферолів в гепатоцитах і рівень цитохрому Р450 [45]. ЛІВ-52 стимулює біосинтез білків і фосфоліпідів, сприяє відновленню гепатоцитів, зменшує дегенеративні, жирові та фіброзні зміни, підсилює внутріклітинний обмін; регулює рівень плазмових білків крові, нормалізуючи співвідношення альбумін/глобулін; забезпечує нормалізацію рівня плазмових трансаміназ, холестерину, тригліцеридів, зменшуючи прояви дисліпідемії; знижує показники білірубіну й лужної фосфатази; підвищує здатність печінки до депонування глікогену; покращує колоїдні властивості жовчі, запобігає утворенню жовчного камення, покращує скоротливу функцію жовчного міхура; стимулює гемопоез [46–49]. При алкогольному ураженні печінки препарат знижує рівень етанолу в крові та сечі; підвищує активність ацетальдегідгідрогепази, що сприяє зниженню рівня ацетальдегіду; запобігає зв'язуванню ацетальдегіду з білками клітини, прискорює його виведення. У ряді досліджень спостерігався позитивний ефект препарату, що проявлявся поліпшенням суб'єктивного стану, зменшенням симптомів абстиненції [45, 50].

Однак для всіх вище наведених препаратів спостерігається низький терапевтичний ефект при вірусних ураженнях печінки [51].

Отже група рослинних гепатопротекторів, у більшості випадків, ефективна і добре переноситься, що доведено багатолітнім досвідом застосування цих препаратів. Але на даний час неможливо провести порівняльні клінічні дослідження ефективності рослинних препаратів. Це пояснюється складнощами об'єктивної оцінки функціонального стану антиоксидантної системи кожного учасника досліджу, різницями у метаболізмі та характері дії фітопрепаратів.

1.1.2. Препарати тваринного походження. Серед гепатопротекторних засобів є препарати тваринного походження. Переважно це екстракти або гідролізати тканини печінки, що містять різноманітні високомолекулярні компоненти, а нерідко - і низькомолекулярні речовини. Деякі з них мають ферментативну активність. Механізм дії органопрепаратів комплексний, який складається з прямого та опосередкованого впливу на процеси регенерації. Активація синтезу білка препаратами тваринного походження може здійснюватися за рахунок дії речовин пептидної або нуклеїнової природи, які входять до їх складу. У механізмі репаративної дії деяких препаратів певне значення має залучення їх компонентів в сполуки, що синтезуються [7]. До засобів тваринного походження відносяться: Сирепар, Вітогепат, Вігератин, Тропофар і Гепатосан.

Слід виділити Гепатосан - препарат, який одержують з печінки тварин в результаті сублімаційної сушки. Вважають, що потрапляючи до організму

людини, клітини печінки оживають і починають працювати як гепатоцити на рівні кишки. Цей ефект зареєстрований у ході вивчення коротколанцюгових жирних кислот. Гепатосан надає метаболічну та мембраностабілізуючу дію. Максимально ефективний препарат у хворих з патологією печінки на стадії цирозу [48].

Ряд препаратів (Сирепар, Вітогепат, Вігератин) створений на основі гідролізатів екстрактів печінки великої рогатої худоби та містить комплекс вітамінів пластичного обміну, перш за все, цианокобаламін, амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти й, можливо, фрагменти ростових чинників печінки. Вігератин разом з гідролізатами печінки та вітамінами містить ще і панкреатин. Ці препарати послаблюють продукцію диєнових кон'югатів та малонового діальдегіду, знижують проникливість мембран гепатоцитів відносно надходження у кров аланінамінотрансферази, аспартатаміно-трансферази, лужної фосфатази, підсилюють секрецію жовчі. Вони призначені для лікування хронічних гепатитів і цирозів, а також токсичних уражень печінки. Їх не можна призначати при гострому гепатиті, оскільки в цьому випадку підвищується ризик розвитку цитолітичного та імунопатологічного синдромів [7].

Тропофар містить поліпептидні компоненти клітинних мембран гепатоцитів, що екстрагуються з печінки великої рогатої худоби. Його терапевтичний ефект пов'язаний зі здатністю зменшувати пошкодження структурних компонентів мембран гепатоцитів, стимулювати синтез білків та попереджувати цитоліз гепатоцитів [7].

До гепатопротекторів тваринного походження можна віднести препарат Ербісол, одержаний з ембріональної тканини великої рогатої худоби. Він має ендogenous регенераторну та імуномодельную дію, підсилює синтез інтерферону. Показаний при гострих та хронічних гепатитах, гепатозах, цирозах печінки [52].

На даний час препарати тваринного походження застосовуються значно рідше, це пов'язано зі складностями і недостатнім рівнем їх очистки. Препарати цієї групи не слід призначати хворим з активними формами гепатиту, так як у цьому випадку є вірогідність зростання явища цитолітичного та імунопатологічного синдромів. Також перед використанням цих препаратів потрібно провести визначення чутливості до препарату у зв'язку з високим ризиком алергічних реакцій [53].

1.1.3. Препарати, що містять амінокислоти. Препарати, що містять амінокислоти діють як метаболічні субстрати важливих метаболічних реакцій в організмі. Так, останніми роками в гастроентерології, наркології та психіатрії знайшов широке застосування препарат Гептрал [54,55]. Його активним компонентом є S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) - фізіологічний субстрат багатьох біологічних реакцій, що ендogenous синтезується з метіоніну і аденозину. Адеметіонін - універсальний субстрат, який поступається тільки АТФ в різноманітності реакцій. Він виконує центральну роль як необхідний структурний елемент, принаймні, в трьох важливих

біохімічних ланцюгах: трансметилуванні (біосинтез фосфоліпідів), транссульфуруванні (синтез та цикл глутатіону й таурину, кон'югація жовчних кислот зі збільшенням їх гідрофільності, детоксикація жовчних кислот та багатьох ксенобіотиків) і амінопропіліюванні (синтез таких поліамінів як путресцин, спермідин і спермін, виконуючі важливу роль у формуванні структури рибосом та процесах регенерації), де слугує або донором груп, або модулятором ряду ферментів [56, 57]. Порушення з боку транссульфурування призводить до дефіциту глутатіону як важливого клітинного антиоксиданту. Нестаток глутатіону знижує стійкість гепатоцитів до руйнуючої дії вільних радикалів.

При алкогольному захворюванні печінки Адеметіонін нормалізує метаболічні процеси, являється донором сульфгідрильних груп, сприяє ліквідації дефіциту глутатіону. При застосуванні Адеметіоніну підвищується елімінація вільних радикалів та інших токсичних метаболітів з гепатоцитів, стимулюється процес регенерації [58].

Застосування Гептрала в клініці показало його ефективність при алкогольних, лікарських ураженнях печінки, а також при хронічних гепатитах [55, 59]. Відмічена ефективність Гептрала при хронічних дифузних захворюваннях печінки з синдромом внутрішньопечінкового холестазу [47, 50]. Препарат має виражений антихолестатичний та гепатопротекторний ефект.

L-орнітин-L-аспартат (Гепта-Мерц) - достатньо новий препарат для лікування хвороб печінки, який регулює обмін речовин в печінкових клітинах. У кишечнику препарат дисоціює на складові його компоненти - амінокислоти орнітин та аспартат, які беруть участь в подальших біохімічних процесах: 1) орнітин включається до циклу сечовини як субстрат (на етапі синтезу цитруліну); 2) орнітин є стимулятором карбамоїлфосфатсинтетази I (першого ферменту циклу сечовини); 3) аспартат також включається до циклу сечовини (на етапі синтезу аргинінсукцината); 4) аспартат слугує субстратом для синтезу глутаміну, бере участь в метаболізмі амоніаку в перивенозних гепатоцитах, мозку і інших тканинах.

Таким чином, орнітину аспартат підсилює метаболізм амоніаку, як у печінці, так і в головному мозку. Виявлено позитивну дію Гепта-Мерц на гіперамоніємію та динаміку енцефалопатії у хворих на цироз печінки. Препарат сприяє виробленню інсуліну та соматотропного гормону. Також застосовується при жировій дистрофії, гепатитах, цирозах, при ураженнях печінки в результаті алкоголізму, наркоманії, для лікування порушень з боку головного мозку, що виникають в результаті порушення діяльності печінки [60].

Заслуговує уваги інфузійний препарат Гепасол А, який містить L-аргінін, L-яблучну кислоту, аспарагінову кислоту, сорбіт, вітаміни групи В та ін. Ефект Гепасолу ґрунтується на введенні до організму важливих продуктів метаболізму, які беруть участь в циклі трикарбонових кислот й синтезі сечовини. Гепасолу притаманна метаболічна, гепатопротекторна,

дезінтоксикаційна дія. Встановлено, що застосування Гепасолу в терапії хронічних захворювань печінки сприяє зменшенню інтоксикації за рахунок посилення метаболізму амоніаку, підвищує антиоксидантний потенціал сироватки крові, нормалізує показники інтерферонового статусу, викликає помірний імуномодельюючий ефект [61].

Гепатопротектор Глутаргін є сіллю двох амінокислот - аргініну та глутамінової кислоти. У механізмі дії препарату основна роль належить його здатності зв'язувати ендogenousний амоніак, що накопичується в надмірних (токсичних) концентраціях при порушенні детоксикуючої функції печінки. Нейтралізація амоніаку Глутаргіном здійснюється шляхом активації двох ключових біохімічних процесів - перетворення амоніаку в сечовину та його зв'язуванні з глутаміновою кислотою з утворенням глутаміну [7, 62].

Показаннями до застосування Глутаргіну є гострі та хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, печінкова енцефалопатія, лептоспіроз, отруєння гепатотропними отрутами. Препарат попереджає розвиток прекоми й коми при гострій печінковій недостатності та знижує прояви інтоксикації амоніаком при хронічній печінковій недостатності. Його можна призначати в гострій стадії захворювання як дезінтоксиканта та донора нітроген монооксиду, а в період реконвалесценції - як гепатопротектор [7].

1.1.4. Препарати, що містять «ессенціальні» фосфоліпіди. При всіх захворюваннях печінки відзначається пошкодження мембран гепатоцитів, тому патогенетично обґрунтованим є призначення терапії, що надає оновлюючу й регенеруючу дію на структуру і функції клітинних мембран та забезпечує гальмування процесу деструкції клітин. Засобами такої спрямованої дії є препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ). ЕФЛ є високо очищеним екстрактом з бобів сої. Основним його компонентом є 1,2-дилінолеоїлфосфатидилхолін, синтез якого в організмі людини неможливий. На їх частку припадає 40-52% від загальної кількості фосфатидилхолінів, що входять до складу ЕФЛ. У цьому полягає істотна відмінність ЕФЛ від фосфоліпідів, які містяться в мембранах організму людини, де переважають насичені або мононенасичені жирні кислоти. Ця хімічна відмінність визначає терапевтичну перевагу ЕФЛ перед іншими фосфоліпідами [62, 63]. Фосфоліпіди приймають участь у процесах молекулярного транспорту, поділу та диференціюванні клітин, стимулюють активність різних ферментних систем [8]. Основна функція фосфоліпідів полягає у репарації клітинних мембран, антиоксидантній дії, захисній дії мікросомальних ферментів та ферментів мітохондрій від ушкоджень, уповільненні синтезу колагену та підвищенні активності колагенази. Ці механізми є основою фізіологічного антифібротичного ефекту. Гепатозахисний ефект фосфоліпідів відбувається завдяки здатності їх молекул вбудовуватись у структуру пошкоджених гепатоцитів.

З урахуванням основних механізмів різних захворювань печінки ця група препаратів може застосовуватись при алкогольному стеатозі та неалкогольній гепатопатії [8, 15].

Субстанцією ЕФЛ, є препарат Ессенціале, до складу якого входять есенціальні фосфоліпіди, ненасичені жирні кислоти (лінолева, олеїнова, ліноленова) та вітаміни В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, Е. Не так давно на ринку з'явився Ессенціале Н, який містить тільки субстанцію ЕФЛ високого ступеня очищення і Есслівер Форте, який містить фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерін у поєднанні з вітамінами [64]. У клінічній практиці Ессенціале використовується за трьома основним напрямками: при захворюваннях печінки та її токсичних ураженнях; при патології внутрішніх органів, ускладненої пошкодженням печінки; як метод «медикаментозного прикриття» при застосуванні лікарських препаратів, які викликають ураження печінки [65].

Есслівер Форте захищає поліненасичені жирні кислоти і ліпіди клітинних мембран від пероксидного окиснення та ушкодження вільними радикалами, може виконувати структурну функцію, взаємодіючи з фосфоліпідами біологічних мембран, тому препарат може використовуватись у комплексному лікуванні захворювань жовчних шляхів [66], алкогольному стеатозі і неалкогольній гепатопатії [15, 67].

Гепатопротектор Ліпін є ліофілізованим яєчним фосфатидилхоліном у ліпосомальній формі. Він має антигіпоксичну, антиоксидантну, детоксикуючу, кардіопротекторну, протизапальну та гепатозахисну дію. Клінічні випробування показали ефективність препарату при гострих та хронічних активних гепатитах, хронічному холециститі, цирозі печінки. Ліпін рекомендований для корекції порушень функцій печінки, застосовується у фтизіатрії, гастроентерології, пульмонології, легеневій хірургії, кардіології та реанімації. Він входить до складу комбінованого препарату Ліолів [7].

Певний інтерес має препарат Фосфоглів, який є модифікованим аналогом Ессенціале, з додаванням гліциризинової кислоти, яка давно використовується у фармакології [68, 69]. Гліциризинова кислота (гліциризин) - тритерпеновий глікозид коріння солодки (*Glycyrrhiza glabra*), що складається з гліциретової кислоти та двох залишків глюкуронової кислоти. На даний час описані протизапальні, антиалергічні, антивірусні та імуномодельюючі властивості цієї сполуки. Ці дані були підтверджені на лабораторних тваринах, зокрема у відношенні вірусів гепатитів А(НАV) і В(НВV) качок [70, 71]. Гліциризиновій кислоті притаманна імуностимулююча дія, вона стимулює фагоцитоз та здійснює індукцію γ -інтерферону. Протівірусна дія здійснюється завдяки блокуванню здатності вірусів проникати у клітини за рахунок вуглеводних ферментів, що можливо призводить до негативного впливу безпосередньо на РНК вірусу [72, 73]. На відміну від α -інтерферону, який пригнічує пізню стадію циклу реплікації вірусу, гліциризинова кислота виявляє активність на ранішніх стадіях [70]. Гліциризин має позитивну дію у відношенні зменшення ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми у хворих з хронічними вірусними гепатитами, особливо коли лікування α -інтерфероном не має результату [74–76].

Препарат проявляє антиоксидантні властивості. Застосовується при гострих гепатитах, при пригніченні алкогольного абстинентного синдрому, у перед- та після операційний період холецистектомії [69–79].

Фосфоглів застосовують як препарат з активною гепатопротекторною дією у хворих з вірусним ураженням печінки у якості допоміжного лікувального препарату до стандартного протівірусного лікування або у якості основного для хворих, яким лікування α -інтерфероном не призначається в силу таких причин як хронічний гепатит С, при трансплантації нирки [77, 80, 81].

Отже дана група препаратів підвищує та покращує біохімічні показники, загальне самопочуття хворих, але у ряді випадків фосфоліпіди можуть сприяти розвитку холестаза, тому призначати їх треба обережно, особливо при активних гепатитах [8, 78].

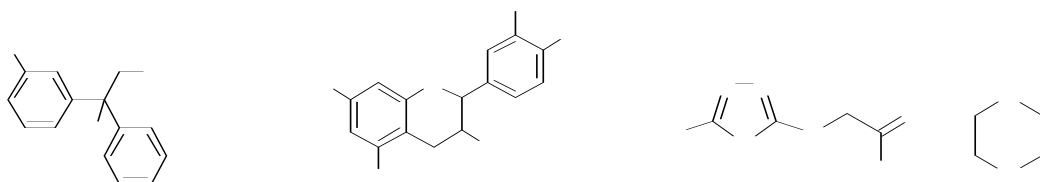
1.1.5. Гомеопатичні препарати. Гомеопатичним гепатопротектором є препарат Галстена. Він складається з п'яти натуральних компонентів (Carduus D1, Taraxacum D6, Chelidonium D6, Natrium sulfuricum D12, Phosphorus D12). Ці компоненти підібрані у такому складі та співвідношенні, що надають багатобічну регулюючу дію на печінку та жовчні шляхи, поєднуючи дію гепатопротектору, спазмолітика, протизапального, жовчогінного та холеретичного засобу [82, 83]. Основу Галстени складають екстракти чистотілу великого, кульбаби лікарської, чортополоху кучерявого. Ця група препаратів невелика та дія їх не підтверджена з точки зору доказової медицини.

1.1.6. Препарати жовчних кислот. Порушення функцій печінки часто супроводжується холестазом, етіологія та механізми розвитку якого багатфакторні. Так, гепатоцелюлярний та каналікулярний механізми дії холестази можуть бути зумовлені вірусною, алкогольною, лікарською або токсичною поразками, застійною серцевою недостатністю, метаболічними порушеннями [8]. З препаратів, які впливають на певні ланки патогенезу холестаза, на даний час, широко використовується урсодеоксихольова кислота (УДХК) - речовина, що представляє собою гідрофільну жовчну кислоту, яка утворюється під дією бактеріальних ферментів із 7-кето-літофолової кислоти і потрапляє у печінку з тонкої кишки. Препарат має виражені антихолестатичні та гепатопротекторні властивості. УДХК має антиоксидантну дію, знижує холестаз-опосередковану імуносупресію. При вживанні препарату зменшується ентерогепатична циркуляція гідрофобних жовчних кислот, попереджається їх токсичний ефект на мембрани гепатоцитів і епітелій жовчних протоків. Механізми дії УДХК складні та на сьогодні остаточно не вивчені. Найбільш вірогіднішими можуть бути представлені цитопротективний та холеретичний ефекти внаслідок витіснення пулу токсичних гідрофобних жовчних кислот [84].

Так, цитопротективна дія УДХК на клітини біліарного епітелію відбувається за рахунок запобігання виходу цитохрому С з мітохондрій, що в свою чергу блокує активацію апоптозу холангоцитів та каптоз. Імуномодельююча дія

пов'язана з зменшенням експресії молекул HLA (Human Leucocyte Antigen) I та II класів на клітинах біліарного епітелію. УДХК знижує насиченість жовчі холестерином за рахунок пригнічення його адсорбції з кишечника, пригнічує синтез у печінці та зменшує секрецію у жовч, підвищує розчинність холестерину у жовчі завдяки утворенню рідких кристалів, знижує літогенний індекс жовчі, підвищуючи вміст в ній жовчних кислот. При первинному біліарному цирозі УДХК поліпшує клінічні, біохімічні (зниження ферментів цитолізу та холестазау), гістологічні (зменшення запалення тканин печінки) показники [8, 85, 86]. Крім того, УДХК призначають для розчинення холестеринового жовчного каміння і при біліарному рефлюкс-гастриті [87]. Призначається УДХК і при захворюваннях печінки, які супроводжуються або викликані холестазом [50].

1.1.7. Препарати синтетичного та напівсинтетичного походження. Перелік сучасних синтетичних гепатопротекторів, рекомендованих для використання в лікарській практиці, невеликий. За останні роки було створено такі оригінальні препарати як Зіксорин (1.1), Катерген (1.2), Антраль, Тіотриазолін (1.3):



Зіксорин, розроблений в Угорщині, за хімічною будовою є 3-три-фторметил-L-етилбензгідролом. Препарат має відносно вибірккову дію на мікросомальні ферменти печінки, інтенсифікує оксидазну ферментативну активність змішаної функції печінки, підсилює утворення глюкуронідів, сприяє виведенню з організму ендогенних та екзогенних метаболітів, збільшує виведення жовчі. Зіксорин застосовується при функціональній білірубінемії, хронічних дифузних захворюваннях печінки, жовтяницях, обумовлених ензимопатіями та доброякісним внутрішньопечінковим холестазом, харчовою алергією, яка супроводжується жовтяницею, а також для попередження та лікування жовтяниці у новонароджених [88, 89].

Катерген - (тетра-гідрокси-5,7,3-4-флаванол-3) за хімічною будовою є синтетичним аналогом біофлаваноїду одного з видів індійської акації та близький за будовою до натуральних алкалоїдів чаю (катехінів). Препарат виробляється у Швейцарії фірмою «Зима». Катерген має антиоксидантну, мембраностабілізуючу та жовчогінну активність [88, 90]. Гепатопротекторна дія обумовлена його ефективністю попереджувати та зменшувати токсичний вплив на печінку. Препарат зв'язує вільні токсичні радикали і тим самим стабілізує мембрани і лізосоми клітин. Основою терапевтичної дії є стимуляція біосинтезу АТФ у печінці. Препарат позитивно впливає на енергетичний потенціал, запобігає виснаженню АТФ в гепатоцитах. Енергетичний ефект Катергену має велике терапевтичне значення, оскільки

більшість метаболічних процесів у печінці потребує енергопостачання. Таким чином, препарат підвищує рівень АТФ у тканинах [89]. При експериментальному вивченню встановлено, що він виявляє лікувальну та профілактичну дію при різних видах ураження печінки: частковій резекції печінки, жировій дистрофії, алкогольному гепатиті [91, 92].

Антиоксидантна активність виявляється в стабілізації аскорбатзалежного ПОЛ у хворих на жирову дистрофію. Цитозахисна дія виявляється в подовженні часу гемолізу еритроцитів в гемолітичному середовищі на 25% і в стабілізуючій дії на лізосоми [93]. Препарат позитивно впливає на гіпербілірубінемію. Мембраностабілізуюча дія проявляється в зникненні вакуольної дистрофії, перипортальної інфільтрації [94].

Катерген ефективний при гострому вірусному гепатиті. Клінічні дослідження довели зменшення жовтяничного синдрому та активності трансаміназ сироватки крові. У результаті застосування препарату при хронічних, токсичних та активних гепатитах, спостерігається більш швидка нормалізація біохімічних, суб'єктивних та об'єктивних показників патологічних процесів [95].

Серед синтетичних гепатопротекторів є препарати, які є аналогами супероксиддисмутази (Ерісод, Рексод, Ерготеїн), які були створені на основі координаційних сполук. Для прояву біологічної дії металоферменту вирішальну роль відіграє тип зв'язку металу з білком та його конфігурація у просторі. Так, у препараті Ерісод купрум пов'язаний з активними лігандами (атомами нітрогену) за рахунок комплексоутворення [96]. Це направлення дало змогу винайти новий вітчизняний препарат Антраль.

Антраль, препарат розроблений Інститутом фармакології та токсикології АМН України та ВАТ «Фармак», належить до групи синтетичних гепатопротекторів. Він розроблений на основі ефективної та малотоксичної координаційної сполуки алюмінію з N-(2,3-диметил)-фенілантраніловою кислотою. Гепатозахисний ефект Антралю обумовлений наявністю оксиметильної групи у *para*-положенні бензольного кільця [97, 98]. Комплексам металів з біологічно активними сполуками притаманний високий рівень та пролонгований лікувальний ефект, а також відсутність наявних побічних ефектів, низька токсичність [99].

На рівні з гепатопротекторною активністю, препарат має антиоксидантну, антиексудативну, анальгезуючу, антиальтеративну, жарознижуючу, імунокоригуючу та пролонговану протизапальну дію [100–105].

Антиоксидантна дія препарату обумовлена наявністю як алюмінію та і N-фенілантранілової кислоти. Антраль нейтралізує вільні радикали у крові та тканинах, активізує ендогенну антиоксидантну систему організму. Застосування препарату сприяє відновленню білоксинтетичної, ліпотропної, глікогенсинтетичної функції печінки. Антраль нормалізує енергозабезпечення та функціонування монооксигеназних систем

гепатоцитів, підвищує антитоксичну функцію печінки.

Імуномодельююча дія обумовлена здатністю мефенамової кислоти, яка входить до складу препарату, підвищувати вміст ендогенного інтерферону, стимулювати фагоцитарну функцію нейтрофілів та макрофагів, знижувати вплив на рівень лейкоцитів, циклічних нуклеотидів. Антраль відновлює вміст імуноглобулінів, Т-лімфоцитів, нормалізує їх молекулярний склад, знижує рівень середньомолекулярних пептидів, що призводить до зменшення проявів метаболічного токсикозу.

Клінічні випробування препарату Антраль було проведено на кафедрі гастроентерології і дієтології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика під керівництвом професора Н. В. Харченко [97]. Експериментальні дослідження та клінічні випробування підтвердили, що препарат ефективний для лікування хронічного гепатиту різної етіології, а також вірусного гепатиту та цирозу, алкогольних гепатитів [89, 107, 108].

В умовах гострого, підгострого та хронічного ушкодження печінки різними ксенобіотиками та їх комбінаціями препарат сприяє зниженню наслідків дії гепатотоксинів, активації репаративних процесів в гепатоцитах, практично нормалізує показники структурно-функціонального стану печінки. Антраль пригнічує процеси пероксидного окиснення ліпідів крові і тканин, підтримує активність антиоксидантних систем організму, сприяє стабілізації структури печінки та мембран гепатоцитів [89, 109].

Конкурентний гепатопротекторний ефект препарату встановлено експериментально та підтверджено при клінічному вивченні у хворих з вірусним та токсичним ураженням печінки [102, 110–112].

Лікування хворих з токсичним ураженням печінки сприяло прискоренню нормалізації біохімічних показників: активності сироваточних амінотрансфераз, показника тимолової проби, альбуміно-глобулінового коефіцієнту за рахунок підвищення синтезу альбумінів в паренхімі печінки [102, 113].

Позитивна дія препарату спостерігалась при лікуванні ураження печінки алкогольної етіології. Лікувальна дія препарату при хронічному алкогольному гепатиті сприяла поліпшенню самопочуття хворих, прискоренню зникнення жовтяниці та синдрому ендогенного токсикозу. Також відмічено позитивний вплив на біохімічні показники: чітка тенденція до нормалізації маркерних ферментів, рівня білірубіну, що зумовлено клініко-біохімічною ремісією у хворих [114].

При вживанні Антралю спостерігається позитивний вплив на показники енергетичного метаболізму, що проявлялось в підвищенні рівня аденозидтрифосфату в плазмі крові та еритроцитах, зростанням енергетичного заряду клітин, зниженням початкового підвищеного змісту пірувату і лактату у крові у поєднанні з покращенням мікрогемодинаміки [112].

У патогенетичному відношенні Антраль сприяє зниженню рівня середніх молекул, насамперед, пептидів середньомолекулярної маси, що таким чином зменшує метаболічний токсикоз. Також препарат позитивно діє

на імунологічні показники та стан енергетичного метаболізму, знижається початковий підвищений рівень циклічних нуклеотидів [111].

Тіотриазолін - оригінальний вітчизняний препарат, синтезований в 1982 році на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора І. А. Мазура. Основу цілеспрямованого скринінгового пошуку високоефективних сполук з антигіпоксичною та антиоксидантною активністю склали нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки ряду 1,2,4-триазолів [115].

Фармакофором тіотриазоліну є ядро триазолу, яке має нелокалізовану *p*-електронну орбіталь та високу реакційну здатність. Наявність залишку оцтової кислоти у якості замісника, зв'язаного з атомом сульфуру в п'ятому положенні, обумовлює протиішемичний ефект препарату [116–118]. Атоми сульфуру мають значний надлишок електронної густини завдяки неоднозначного впливу на них гетероциклу з одного боку й карбонільної групи з іншого [119]. Наявність структурної спорідненості триазолів з попередниками синтезу гуанілатів, чим на думку інших авторів [120, 121] й зумовлений високим рівнем біологічної активності та низькою токсичністю препарату.

Антиоксидантні властивості препарату проявляються завдяки наявності в структурі молекули Тіотриазоліна атому сульфуру, який має окиснювально-відновні властивості, і третинного нітрогену, що зв'язує надлишок іонів гідрогену. Тіотриазолін реагує з активними формами кисню та ліпідними радикалами за рахунок виражених відновних властивостей тіольної групи і попереджає ініціацію активних форм кисню шляхом реактивації антирадикальних ферментів - супероксиддисмутази, каталази та глутатіон-пероксидази.

Дослідження впливу Тіотриазоліну на динаміку захворювань проводилась у хворих на вірусний гепатит, хронічний токсичний гепатит, механічну жовтяницю, жовчнокам'яну хворобу, цироз, ендотоксичне враження печінки при перитоніті, травмі печінки та кишечника [122–128]. При всіх видах патології печінки була виявлена висока антиоксидантна активність препарату, який швидко усував з крові та тканин продукти вільно-радикального окиснення - головний руйнуючий фактор гепатоцитів. Нормалізація функції гепатоцитів призводила до усунення гіпербілірубінемії, знижувався вміст загального білірубіну та його фракції у сироватці крові до рівня здорових людей, яке відбувалось ефективніше та швидше ніж при призначенні Карсилу, Силібору, Фламіну, Ессенціале. Після призначення Тіотриазоліну усувалося або зменшувалося проявлення диспептичного синдрому та зменшувались астентно-вегетативні порушення [128].

При хронічному гепатиті порушуються метаболічні процеси в клітинах печінки з ураженням клітинних мембран і цитолізом гепатоцитів, спостерігається підвищення рівня вмісту трансаміназ. Тіотриазолін, має більш виражену мембранопротекторну дію, знижує рівень АЛТ (аланінамінотрансферази) до нормальних показників через 3-4 дні у хворих на

гепатит [129].

Порушення білковосинтетичної функції гепатоцитів є проявом ураження печінки. Після призначення Тіотриазоліну у хворих на гепатит усувалася диспротеїнемія. Підвищення рівня загального білку та альбумінів - одна з характерних ознак після призначення препарату, що неодноразово відмічалось практично усіма, хто вивчав механізм дії Тіотриазоліну [130].

Після прийому Тіотриазоліну покращується дезінтоксикаційна функція печінки, про що свідчить нормалізація рівня білків, сечовини, глюкози в крові [122]. Одночасно з усуненням запального процесу після призначення Тіотриазоліну, зменшується явище холестазу. Достовірно підвищувався або нормалізувався вміст: загальних ліпідів, вільного або зв'язаного холестерину, тригліциридів, навіть у хворих з цирозом печінки. У хворих з алкогольною гепатопатією, після курсу лікування Тіотриазоліном відмічена тенденція до зниження вмісту холевих кислот в сироватці [129].

1.2. Сучасні шляхи пошуку сполук з прогнозованою біологічною дією

На даний час для пошуку нових біологічно активних речовин (БАР) використовують два альтернативні підходи: 1) експериментальний скринінг [131–134]; 2) обчислювальні методи «конструювання» БАР [135–138].

Перший підхід до недавнього часу домінував та пройшов тривалий і складний шлях. До 70-х років 20 століття пошук нових біологічно активних структур суттєво залежав від випадкових спостережень, вдалих знахідок або був результатом систематичного скринінгу великої кількості хімічних сполук, отриманих синтетичним шляхом або екстрагованих з природних речовин за допомогою різноманітних фізико-хімічних методів без використання яких-небудь гіпотез про їх терапевтичний ефект. Знаходження нових ліків, здебільшого, було випадковим. Використовували два різні напрямки реалізації систематичного скринінгу [139]: екстенсивний скринінг та випадковий (неврегульований) скринінг.

Екстенсивний скринінг складається з суцільного та різностороннього фармакологічного дослідження невеликої кількості нових хімічно складних сполук з метою виявлення в цих структурах корисних терапевтичних властивостей. Випадковий скринінг, на відміну від екстенсивного скринінгу, полягає у тестуванні великої кількості (декілька тисяч) хімічних сполук з використанням обмеженого числа експериментальних моделей для наперед прогнозованого терапевтичного ефекту. Розвиток роботики і мініатюризація методів тестування *in vitro* у кінці 80-х та на початку 90-х років призвели до об'єднання обох методів систематичного скринінгу у високопродуктивний скринінг (HTS - high-throughput screening) [133, 134], що дав можливість одночасно випробовувати тисячі хімічних сполук на великій кількості біологічних моделей.

Проте недоліком цього методу стала неможливість поповнення скринінгових робіт новими хімічними сполуками, оскільки ресурси

існуючих бібліотек хімічних сполук виявилися вичерпаними. Ця проблема була вирішена в результаті розвитку комбінаторної хімії [134, 140–144], методи якої дозволяють за короткий час з невеликих наборів початкових реагентів - хімічних «будівельних блоків» - створювати велику кількість нових хімічних сполук, так звані комбінаторні бібліотеки. Методи високопродуктивного скринінгу і комбінаторної хімії привели до різкого збільшення числа сполук (на декілька порядків), що синтезувалися та тестувалися на біологічну активність. Проте виявилось, що істотного зростання числа синтезованих сполук, які б стали ліками, не сталося. Оскільки, по-перше, незважаючи на великі можливості, високопродуктивний скринінг дозволяє досліджувати лише незначну частину можливого хімічного простору, який оцінюється як 10^{60} сполук (за іншими оцінками ця величина може бути значно більше 10^{80} [145]). По-друге, метод високопродуктивного скринінгу по суті своїй ірраціональний. Випадковість грає в даному методі значну роль, незважаючи на всі можливі способи збільшити шанси виявлення корисних, з терапевтичної точки зору, сполук. В умовах, коли відсутні дані як про будову можливої біомішені, так і про структуру активних сполук, без експериментального скринінгу не обійтися. Також доречно вказати на те, що вартість устаткування для тестування такого роду складає мільйони доларів. Нажаль у нашій країні немає жодної установки для масового тестування сполук методами робототехніки.

В даний час все більшого значення набувають комп'ютерні методи, які раціоналізували пошук нових біологічно активних речовин. Це:

1) комп'ютерне моделювання взаємодій макромолекулярних мішеней з низькомолекулярними лігандами (віртуальний скринінг) [146–154]; 2) аналіз взаємозв'язків між молекулярною структурою і біологічною активністю хімічних сполук [155–159]. Привабливість віртуального скринінгу полягає в тому, що для нього не потрібні самі речовини, і дослідження можуть проводитися з використанням віртуальних бібліотек хімічних сполук.

Розвиток віртуального скринінгу сприяв успіху в розшифровці генома людини [160, 161] та становленні нової галузі науки - біоінформатики. Вона є базовою дисципліною для ідентифікації макромолекулярних мішеней, визначення їх просторової структури і функції [162]. Залежно від характеру наявної інформації можливі різні способи здійснення віртуального скринінгу. Якщо визначена тривимірна структура активного центру макромолекули-мішені, то застосовують прямі методи пошуку або конструювання потенційного ліганду, відповідного до даного активного центру. Цей підхід, відомий як конструювання ліків, заснований на використанні досить складних та трудомістких процедур молекулярного докінга, трансформувався у віртуальний високопродуктивний скринінг [149]. Він дозволяє за рахунок введення ряду наближень і спрощення обчислювальних процедур (швидкий докінг) проводити пошук нових лігандів шляхом скринінгу молекулярних баз даних, що містять тисячі сполук [163]. Більш ефективний віртуальний скринінг, що використовує модель фармакофора,

побудовано на основі відомої тривимірної структури активного центру даного рецептора, дає можливість сканувати великі бібліотеки сполук із 3D-структурами з метою пошуку молекул, що містять даний фармакофор [164]. Інший перспективний підхід - автоматична генерація нових базових структур (*de novo design*) за допомогою розміщення та зв'язування атомів або фрагментів у відомій 3-мірній структурі рецептора з метою знайти гіпотетичні молекулярні структури з високою спорідненістю до рецептора [165]. Найбільш складною проблемою в обчислювальному конструюванні потенційних лігандів є оцінка енергії зв'язування комплексів ліганд-рецептор [166]. Точний розрахунок вільної енергії зв'язування ліганд-рецепторних комплексів методами статистичної механіки або квантової хімії в даний час неможливий. Енергія зв'язування, як правило, апроксимується з допомогою функцій визначення (*factoring functions*) [167]. Відомо [168], що до теперішнього часу до клінічних випробувань було рекомендовано в сукупності близько 50 сполук, виявлених в результаті молекулярного моделювання взаємодій низькомолекулярних сполук з макромолекулярними біомішенями, структура і функції яких були відомі. Чимала частина цих кандидатів у ліки успішно пройшла клінічні випробування, схвалена компетентними органами та випущена на ринок. Необхідно підкреслити, що зараз всі провідні закордонні фармацевтичні компанії мають у штаті групи фахівців з комп'ютерної хімії і структурної біології, що беруть активну участь в розробці нових ліків. На жаль, описані методи молекулярного моделювання є складовою частиною дорогих комерційних програмних пакетів, які практично недоступні у нашій країні.

З іншого боку, якщо дані про просторову структуру макромолекули-мішені відсутні, але є досить представницька вибірка сполук, що мають дану біоактивність, використовуються методи непрямого пошуку. Одним з таких методів є дослідження кількісного зв'язку між структурою та біологічною активністю (QSAR -Quantitative Structure-activity Relationship) [138, 155, 157, 159, 169–172]. Взаємозв'язки структура-біологічна активність можуть бути встановлені шляхом аналізу структури та біологічної активності вже вивчених сполук і потім використані для прогнозу біологічної активності не тестованих сполук. Основне призначення таких взаємозв'язків - оптимізація знайдених у попередньому скринінгу базових хімічних структур, тобто відбір сполук із найбільш вираженою терапевтичною дією та відсіювання сполук із небажаними властивостями.

Оскільки біологічна активність сполук (біологічна відповідь організму на дану сполуку) представляє собою сумарний ефект численних процесів, врахувати які практично неможливо (проникність речовини через ліпідний шар, транспорт, абсорбція, іонізація, комплексоутворення, різні реакції метаболізму, взаємодія речовини або її метаболіту з рецептором), функціональна залежність біологічної активності від молекулярної структури складна для опису та не може бути представлена в явній формі. Для апроксимації такої залежності використовується проста математична функція

, коефіцієнти якої визначають за допомогою різних методів багатомірного статистичного аналізу. Тому зв'язок структура-біологічна активність носить емпіричний статистичний характер. Процес знаходження функції, що зв'язує задану біологічну активність зі структурою, складається із трьох етапів: 1) формування вибірки сполук, які володіють даною біологічною активністю; 2) визначення способу яким буде представлена молекулярна структура досліджуваних сполук; 3) вибір математичного методу для побудови залежності біологічної активності від структури з метою створення, ефективної моделі, яка б дозволяла прогнозувати біологічну активність нових сполук.

Спосіб за яким описується молекулярна структура в чималому ступені визначає вибір математичного методу аналізу зв'язку структура-активність. Згідно з моделлю Ханша, запропонованої на початку 60-х років минулого століття [157, 173–175], для виявлення залежності структура-біологічна активність слід враховувати гідрофобні, електронні й стеричні фактори, які можуть бути представлені різним чином. Електронні та стеричні фактори описують взаємодію молекули з рецептором. Введення гідрофобного (ліпофільного) фактору пов'язано з необхідністю враховувати транспорт дослідної молекули до місця дії [176]. Згодом було доведено, що гідрофобність є важливою також при взаємодії з гідрофобними ділянками рецептора. Класичне рівняння Ханша призначене для вузьких гомологічних рядів хімічних сполук з фіксованою основною структурою та змінними замісниками. З використанням моделі Ханша отримана величезна кількість кореляційних рівнянь для різних хімічних рядів [158, 177–179]. У банку даних QSAR, створеному в Pomona College під керівництвом проф. Ханша, згідно з даними, опублікованими у 2003 році, міститься не менш 18000 рівнянь, серед яких 9200 рівнянь зв'язують різну біологічну активність із молекулярними дескрипторами [180].

Використання табличних значень констант замісників в ароматичному кільці у значній мірі обмежує застосування одержаних залежностей структура-активність для прогнозування біологічної активності нових сполук. Ці залежності можуть бути використані лише для того ж вузького ряду раніше досліджених сполук і тільки при наявності в таблицях параметрів для відомих замісників. Із цієї причини класичне рівняння Ханша у своєму первісному виді, яке містить константи замісників, використовується не часто.

За минулі роки для побудови QSAR-моделей були використані різні типи молекулярних дескрипторів, відповідні до різних рівнів уявлення про структуру молекул. Це: структурні фрагменти, топологічні дескриптори, квантово-хімічні дескриптори, дескриптори просторової структури, дескриптори міжмолекулярних взаємодій [181].

Використання таких дескрипторів дозволяє аналізувати навчальні вибірки, що містять різноманітні сполуки, а не тільки вузькі хімічні ряди. Загальне число запропонованих до теперішнього часу різноманітних

молекулярних дескрипторів перевищує 3000 [182]. Усі молекулярні дескриптори, які використовуються, можна поділити на дві великі групи: 2D-дескриптори, які ґрунтуються на двовимірній уяві структури молекул та 3D-дескриптори, які враховують просторову структуру молекул. Відповідні зв'язки «структура-активність» відносяться до типу 2D-QSAR або 3D-QSAR.

Будь-який 3D-дескриптор залежить від конформації, яку використовують для даної молекули. Оскільки складно визначити конформацію молекули, відповідальну за її біологічну активність, використання 3D-дескрипторів вносить деякі незручності у процес моделювання, впливаючи на остаточну QSAR-модель. Застосування 3D-QSAR-моделей для передбачення активності великої кількості сполук, які містяться у віртуальних або реальних комбінаторних бібліотеках, досить дорогий процес. Напроти, розрахунки 2D-дескрипторів прості та не вимагають багато часу. Тому, як показує аналіз опублікованих робіт останнього десятиріччя, пов'язаних з вивченням зв'язку «структура-біологічна активність», 2D-дескриптори продовжують залишатися самими популярними молекулярними дескрипторами.

Математичні методи, які використовуються для встановлення і аналізу зв'язків між структурою хімічних сполук з біологічною активністю є досить різноманітними для прогнозування біологічної активності нових нетестованих сполук. Серед них є як універсальні методи, які застосовують для вирішення прикладних завдань у самих різних галузях науки та техніки, наприклад, методи багатомірного статистичного аналізу [183–185] і теорії розпізнавання образів [186–188], так і специфічні методи, розроблені спеціально для дослідження зв'язку «структура-активність» та структура-властивість, наприклад, метод структурно-логічного аналізу [137] або система PASS [189]. До теперішнього часу в літературі описані приблизно три десятки методів, які використовують для побудови QSAR-моделей. Вибір конкретного методу для дослідження зв'язку «структура-активність» у значній мірі залежить від характеру експериментальних даних з біологічної активності та типу використаних молекулярних дескрипторів.

Незважаючи на велику різноманітність запропонованих на теперішній час молекулярних дескрипторів та математичних моделей зв'язку «структура-біологічна активність», не існує універсальних дескрипторів та універсальної математичної моделі, придатної для всіх випадків. Не можна також сказати, що якась група дескрипторів або алгоритмів краща інших. Все визначається специфікою конкретного завдання: видом біологічної активності, типом тестованих об'єктів, хімічною природою досліджуваних сполук, механізмом терапевтичної або контрпродуктивної дії. Тому пошук і розробка найбільше інформативних молекулярних дескрипторів і найбільш ефективних математичних моделей є актуальним завданням у кожному конкретному випадку.

1.3. Залежність гепатозахисної дії синтезованих сполук від структури

Вивчення залежності гепатозахисної активності хімічних сполук від їх структури в синтезованих рядах хімічних похідних може сприяти відбору найбільш ефективних засобів для етіотропної терапії захворювань печінки. Відомості про закономірності залежності гепатопротекторної дії різних хімічних сполук від їх структури нечисленні [190–193] і мають, в основному, якісний характер. Так, для дев'яти сполук, виділених із ряду бобових рослин (*Lupinus polyphyllus x arboreus* Hybrid, *Astragalus complanatus*, *Wistaria brachybotrys*), які відносяться до класу сапонінів, визначено, що знаходження карбонільної групи в положенні С-22 сапогельної частини молекули приводить до появи гепатопротекторної активності [191]. Аналогічний ефект викликає присутність гідроксильної групи в тому ж положенні, тоді як з нахождення гідроксильної групи в положенні С-30 послаблює гепатозахисну дію. β -Орієнтація гідроксильної групи в положенні С-21 більш ефективна у порівнянні з α -конфігурацією для прояву гепатозахисної дії. Було встановлено також, що гідроксильна група в положенні С-5'' цукоровмісної частини молекули підсилює гепатозахисну дію. В роботі [193] гідроксильні групи при заміщенні в положеннях 3-, 4-, 3,4-, а також подвійний зв'язок впливали на гепатозахисну активність похідних 3,4 - дигідроксикоричної (кофейної) кислоти. Виявлено, що наявність гідроксильної групи в положенні 4 найбільше впливає на появу гепатозахисної дії вказаних сполук.

Виявлено гепатозахисну дію сполук, виділених з коріння *Scrophularia buergeriana* MIQ, які відносяться до класу фенілпропаноїдів [192]. Для прояву гепатозахисної активності у цих сполук потрібно наявність в молекулі α , β -ненасиченої складноєфірної групи.

В роботі [190] для дослідження зв'язку структура-гепатопротекторна детоксикуюча активність було використано ДСМ-метод, який базується на логіці Джона Стюарта Мілля [194]. ДСМ-метод застосовують до предметних областей, де дані добре структуровані, а знання погано формалізовані. На відміну від вище вказаних робіт, в яких виявлені деякі елементи

структури, моделюючи гепатозахисну активність розглянутих сполук, в даній роботі визначені ефективні класифікаційні правила, які дозволяють передбачати гепатозахисну активність для нових нетестованих сполук. В навчаючій вибірці знаходились сполуки, синтезовані і випробувані у Всеросійському науковому центрі по безпеці біологічно активних речовин. Ці сполуки відносились до наступних класів: солі оротової кислоти і амінокислот або амінів, солі амінокислот з різними органічними кислотами, солі амінів і гуанідинів з органічними кислотами, лактами і тіолактами і сполуки інших хімічних класів. Всього навчаюча вибірка містила 56 хімічних сполук (активних - 21, неактивних - 35). Тестова вибірка налічувала 7 сполук. Хімічну структуру сполук навчаючої і контрольної вибірок описували з допомогою фрагментарного коду суперпозиції підструктур (ФКСП) [195–198]. В основі ФКСП лежить уявлення про те, що фармакологічна дія хімічних сполук визначається здатністю деяких активних центрів в їх структурі зв'язуватись з комплементарними сайтами біологічного рецептора. Згідно з цією концепцією молекула має активні центри - дескрипторні центри. До дескрипторних центрів мови ФКСП відносять всі гетероатоми, ароматичні системи в цілому, циклічні структури, пари атомів карбону, зв'язаних кратними зв'язками, а також кінцеві групи - CH_3 , $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}$. Експертна система (ЭС ДСМ) визначає фармакофори-фрагменти структури, відповідаючі за прояв даної активності, і антифармакофори - фрагменти структури, які не дають проявлятись даній активності. Для розглянутої навчаючої вибірки було виділено 9 фармакофорів і 10 антифармакофорів. Фармакофорами є фрагменти заміщеного бензолу і амінокислоти $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$. Активними замісниками в бензольному кільці є групи: $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, неактивними - групи $-\text{NH}$, SO_2 , або солі бензозаміщених сполук з гуанідином. На основі виділених фармакофорів та антифармакофорів було також визначено наявність або відсутність гепатопротекторної активності для чотирьох із семи речовин контрольної вибірки. Результати

фармакологічних випробувань повністю зійшлися з результатами прогнозу. Дана робота демонструє перспективи і можливості сучасних комп'ютерних методів для прогнозування активності нових нетестованих сполук і відбору перспективних сполук.

Отже, слід зазначити, що QSAR-методологія поки що мало використовується для пошуку та відбору сполук, яким властива гепатопротекторна дія. Також можна зробити припущення, що більш масштабне застосування комп'ютерних методів буде значно більше сприяти пошуку та розробці нових ефективних гепатозахисних препаратів.

Таким чином, як видно з огляду літератури, за останні роки спостерігається збільшення інтересу до гепатопротекторних препаратів у зв'язку з підвищенням рівня захворювань печінки. Незважаючи на достатній арсенал цих препаратів, сучасні гепатопротектори не відповідають всім вимогам «ідеального» гепатопротектора. Крім того, для багатьох сучасних гепатопротекторів поки немає підтвердження їх клінічної ефективності з точки зору доказової медицини, у зв'язку з чим перелік призначень їх потребує додаткового вивчення та обґрунтування. Тож, нагальною постає проблема створення нових ефективних вітчизняних препаратів з більш досконалим та універсальним механізмом дії, зменшенням кількості побічних дій, з застосування комп'ютерних методів, які будуть значно більше сприяти пошуку та розробці нових ефективних лікарських засобів.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ, РЕАГЕНТИ, РОЗЧИННИКИ ТА

ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ

2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктами дослідження є 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіони, 1-феніл-2-[2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанони, 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонові кислоти, які синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (зав. каф. д. фарм. н., професор Мазур І. А.).

2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіони (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) - кристалічні сполуки жовтого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані та розчинах лугів. Сполуки 1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1 розчинні у спиртах, ацетоні та сильних кислотах. Сполука 2.1 розчинна у воді.

1-Феніл-2-[2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанони (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) - кристалічні сполуки білого кольору. Розчинні у ДМФА, діоксані, спиртах, ацетоні та розчинах лугів, не розчинні у воді.

2-R-(Хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонові кислоти (1.2-1.6; 2.2-2.6; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) - блідо-жовті або білі з рожевим відтінком кристалічні речовини, розчинні в воді, спиртах, діоксані, ДМФА, водних розчинах натрію гідроксиду та амоніаку.

Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, хромато-маспектроскопічно та ¹H ЯМР-спектрами (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполуки	R	R ₁	Тпл., °C	Емпірична формула	1H ЯМР, δ (ppm)	Хромато-мас спектрометрія
						[MH] ⁺
1	2	3	4	5	6	7
1.1	H	H	302-304	C ₈ H ₆ N ₂ S	13.871 (с, 1H, NH); 8.568, 7.751 (д, 2H, H ⁵ хін, H ⁸ хін); 8.185 (с, 1H, H ² хін); 7.911, 7.626 (т, 2H, H ⁷ хін, H ⁶ хін)	163
1.2	H		190-192	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ S	12.902 (с, 1H, COOH); 9.036 (с, 1H, H ² хін); 8.131 (д, 1H, H ⁵ хін); 8.028 (м, 2H, H ⁷ хін -H ⁸ хін); 7.789 (т, 1H, H ⁶ хін); 4.304 (с, 2H,	221
1.3	H		186-188	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	13.063 (с, 1H, COOH); 9.027 (с, 1H, H ² хін); 8.123 (д, 1H, H ⁵ хін); 8.020 (м, 2H, H ⁷ хін -H ⁸ хін); 7.785 (т, 1H, H ⁶ хін); 4.809 (кв, 1H, S-CH); 1.676 (д, 3H, CH ₃)	235
1.4	H		137-139	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	13.035 (с, 1H, COOH); 9.004 (с, 1H, H ² хін); 8.133 (д, 1H, H ⁵ хін); 8.005 (м, 2H, H ⁷ хін -H ⁸ хін); 7.761 (т, 1H, H ⁶ хін); 4.789 (т, 1H, S-CH); 1.999 (м, 2H, CH ₂); 1.067 (т, 3H, CH ₃)	249

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7
1.5	H		186-188	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	13.020 (с, 1H, COOH); 8.996 (с, 1H, H ² хін); 8.173 (д, 1H, H ⁵ хін); 7.996 (м, 2H, H ⁷ хін-H ⁸ хін); 7.767 (т, 1H, H ⁶ хін); 4.824 (д, 1H, S-CH); 2.393 (м, 1H, CH); 1.110 (д, 6H, C H ₃ -CH-CH ₃)	263
1.6	H		178-180	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	12.233 (с, 1H, COOH); 8.997 (с, 1H, H ² хін); 8,054-7,334 (м, 4H, аром); 3.542 (т, 2H, CH ₂ -COOH); 2.796 (т, 2H, S-CH ₂)	235
1.7	H		128-130	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ OS	8.79 (с, 1H, H ² хін), 8.23 (д, 1H, H ⁵ хін), 8.20-7,51 (м, 8H, аром), 5.10 (с, 2H, CH ₂)	281
2.1	CH ₃	H	218-220	C ₉ H ₈ N ₂ S	13.482 (с, 1H, NH); 8.583, 8.555 (д, 1H, H ⁵ хін.); 7.692 (т, 1H, H ⁷ хін.); 7.550, 7.524 (д, 1H, H ⁸ хін.); 7.407 (т, 1H, H ⁶ хін.); 2.476 (с, 3H, -CH ₃)	177
2.2	CH ₃		166-168	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	12.869 (с, 1H, COOH); 8.081, 7.894 (д, 2H, H ⁵ хін-H ⁸ хін); 7.965, 7.677 (т, 2H, H ⁷ хін-H ⁶ хін); 4.193 (с, 2H, S-CH ₂); 2.681 (с, 3H, CH ₃)	235
2.3	CH ₃		178-180	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	12.978 (с, 1H, COOH); 8.016, 7.874 (д, 2H, H ⁵ хін-H ⁸ хін); 7.918, 7.644 (т, 2H, H ⁷ хін-H ⁶ хін); 4.745 (кв, 1H, S-CH); 2.675 (с, 3H, CH ₃); 1.631 (д, 3H, CH-CH ₃)	249

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7
2.4	CH ₃		166-168	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S		263

					12.988 (с, 1H, COOH); 8.048, 7.874 (д, 2H, H ⁵ хін-H ⁸ хін); 7.946, 7.646 (т, 2H, H ⁷ хін-H ⁶ хін); 4.716 (т, 1H, S-CH); 2.676 (с, 3H, CH ₃); 1.991 (м, 2H, CH ₂); 1.052 (т, 3H, CH ₂ -CH ₃)	
2.5	CH ₃		180-182	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	12.920 (с, 1H, COOH); 8.096, 7.879 (д, 2H, H ⁵ хін-H ⁸ хін); 7.954, 7.658 (т, 2H, H ⁷ хін-H ⁶ хін); 4.784 (д, 1H, S-CH); 2.680 (с, 3H, CH ₃); 2.389 (м, 1H, CH); 1.099 (д, 6H, CH ₃ -CH-CH ₃)	277
2.6	CH ₃		174-176	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	12.457 (с, 1H, COOH); 8.024, 7.872 (д, 2H, H ⁵ хін-H ⁸ хін); 7.937, 7.637 (т, 2H, H ⁷ хін-H ⁶ хін); 3.528 (т, 2H, CH ₂ -COOH); 2.786 (т, 2H, S-CH ₂); 2.714 (с, 3H, CH ₃)	249
2.7	CH ₃		121-123	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ OS	12.869 (с, 1H, COOH); 8.081, 7.894 (д, 2H, H ⁵ хін-H ⁸ хін); 7.965, 7.677 (т, 2H, H ⁷ хін-H ⁶ хін); 4.193 (с, 2H, S-CH ₂); 2.681 (с, 3H, CH ₃)	295
3.1		H	200-202	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ S	14.092 (с, 1H, NH); 8.651, 8.635 (д, 1H, H ⁵ хін.); 8.186, 8.172 (д, 2H, H ² -H ⁶ фен.); 7.934, 7.032 (т, 1H, H ⁷ хін.); 7.819, 7.802 (д, 1H, H ⁸ хін.); 7.624 (м, 4H, H ⁶ хін., H ³ -H ⁴ -H ⁵ фен.)	239

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7
3.2			182-184	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ S		297

					12.950(с, 1H, COOH); 8.550, (д, 2H, H ² -H ⁶ фен.); 8.111, 8,125 (д, 1H, H ⁵ хін.); 8.000 (м, 2H, H ⁷ -H ⁸ хін.);7.711 (т, 1H, H ⁶ хін.); 7.523 (м, 3H, H ³ -H ⁴ .-H ⁵ фен.); 4.276 (с, 2H, -CH ₂ -)	
3.3			122-124	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	8.096, 8.081 (д, 2H, H ² фен.-H ⁶ фен.); 7.901, 7.885 (д, 1H, H ⁵ хін.); 7.683 (т, 2H, H ³ фен.-H ⁵ фен.); 7.571 (м, 2H, H ⁴ фен.-H ⁷ хін.); 7.446, 7.433 (д, 1H, H ⁸ хін.); 7.249 (т, 1H, H ⁶ хін.); 4.908 (с, 2H, -CH ₂ -); 3.339 (м, 8H, морф.)	357
4.2			136-138	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ OS	—	371
5.1		H	252-254	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ S	13.490 (с, 1H, NH); 8.593 (д, 1H, H ⁵ хін.); 8.050 (д, 1H, J 16,2 Гц, -CH=); 7.724 (т, 1H, H ⁷ хін.); 7.592 (м, 3H, H ⁸ хін., H ² , H ⁶ , фен.); 7.394 (м, 2H, H ⁴ фен.-H ⁷ хін.); 7.233 (д, 1H, J 16,2 Гц, =CH-).	265
5.2			208-210	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	12.991 (с, 1H, COOH); 8.157 (д, 1H, -CH=, J 17,6 Гц); 8.081 (д, 1H, H ⁵ хін); 7.934 (м, 2H, H ⁷ хін-H ⁸ хін); 7.735 (д, 2H, H ² , H ⁶ фен); 7.677 (т, 1H, H ⁶ хін); 7.470 (м, 3H, H ³ , H ⁴ , H ⁵ фен); 7.328 (д, 1H, =CH-, J 17,6 Гц); 4.225 (с, 2H, S-CH ₂)	249

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7
5.3			182-184	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ OS	8,186 (м, 3H, H ⁵ хін, H ² , H ⁶ фен); 7,808 (м, 2H, H ⁷ , H ⁸ хін); 7,681 (м, 2H, H ⁶ хін, -CH=	383

					J 13,8 Гц); 7,573 (м, 3H, H ³ , H ⁴ , H ⁵ фен); 7,259 (м, 5H, H ² , H ³ , H ⁴ , H ⁵ , H ⁶ стир); 7,006 (д, 1H, =CH- J 13,8 Гц); 4,882 (с, 2H, -CH ₂ -)	
6.1	CF ₃	H	220-222	C ₉ H ₅ F ₃ N ₂ S	8.590, 8.574 (д, 1H, H ⁵ хін.); 7.951 (т, 1H, H ⁷ хін.); 7.826, 7.809 (д, 1H, H ⁸ хін.); 7.713 (т, 1H, H ⁶ хін.)	231
6.2	CF ₃		234-236	C ₁₁ H ₇ F ₃ N ₂ O ₂ S	12.967 (с, 1H, COOH); 8.262, 8.246 (д, 1H, H ⁵ хін.); 8.119 (м, 2H, H ⁷ хін.-H ⁸ хін.); 7.899 (т, 1H, H ⁶ хін.); 4.225 (с, 2H, -CH ₂ -)	289
6.3	CF ₃		120-122	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ N ₂ OS	8.336, 8.319 (д, 1H, H ⁵ хін.); 8.112 (м, 4H, H ⁷ хін.-H ⁸ хін., H ² фен.-H ⁶ фен.); 7.916 (т, 1H, H ⁶ хін.); 7.691 (т, 1H, H ⁴ фен.); 7.576 (т, 2H, H ³ фен.-H ⁵ фен.); 5.065 (с, 2H, -CH ₂ -)	349
7.1		H	203-205	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS	8.420, 8.339 (д, 1H, H ⁵ хін.); 7.639 (т, 1H, H ⁷ хін.); 7.374, 7.355 (д, 1H, H ⁸ хін.); 7.222 (т, 1H, H ⁶ хін.); 3.671 (м, 8H, морф.)	248
7.2			222-223	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	8.057 (д, 1H, H ⁵ хін.); 8.001 (д, 1H, H ⁸ хін.); 7.872 (т, 1H, H ⁷ хін.); 7.431 (т, 1H, H ⁶ хін.); 4.230 (с, 2H, -CH ₂ -); 4.050 (с, 4H, морф.); 3.705 (с, 4H, морф.)	306

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7
7.3			122-124	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	8.096, 8.081 (д, 2H, H ² фен.-H ⁶ фен.); 7.901, 7.885 (д, 1H, H ⁵ хін.); 7.683 (т, 2H, H ³ фен.-H ⁵ фен.); 7.571 (м, 2H, H ⁴ фен.-H ⁷ хін.); 7.	366

					446, 7.433 (д, 1H, H ⁸ хін.); 7.249 (т, 1H, H ⁶ хін.); 4.908 (с, 2H, -CH ₂ -); 3.339 (м, 8H, морф.)	
--	--	--	--	--	--	--

2.2. Реагенти та розчинники

Всі розчинники, що використовувались у роботі відповідали кваліфікації «х.ч.», «ч.д.а.».

У якості допоміжних реактивів застосовували 0,1 М розчин калій гідроксиду, який готували згідно ДФУ [199], 0,005 М розчин купрум(II) сульфату, 0,005 М розчин ферум(II) сульфату та 0,05 М розчин калій перхлорат у ДМФА. Реагенти з яких готували вище наведені реактиви, а саме: калій гідроксид («ч.д.а.», НВФ «Синбіас»), купрум(II) сульфат («х.ч.», НВФ «Синбіас»), ферум(II) сульфат («ч.д.», НВФ «Синбіас»), калій перхлорат («х.ч.», НВФ «Синбіас») мали сертифікати якості виробника.

Для створення необхідного рН середовища (2–12 рН) використовували буферні розчини. Цитратний та тетраборатний буферні розчини готували за загальновідомими методиками [199, 200] з цитратної кислоти («х.ч.», ДСТУ 908.79, АТ «Макрохім»), натрій тетраборату («х.ч.», НВФ «Синбіас»). Розчини хлористоводневої кислоти 0,1 М та 0,1 М; 1 М натрій гідроксиду, готували згідно ДФУ [199]. Всі реагенти мали сертифікати якості виробника.

2.3. Загальні методи аналізу

2.3.1. Вивчення констант іонізації синтезованих сполук.

Метод А. Константи іонізації вимірювали методом потенціометричного титрування в 80% водному розчині диметилформаміду за допомогою йономіру ЭВ-74. Вимірювання проводились у чарунці, що термостатувалась до стандартної (20°C) температури, з використанням скляного (ЕСЛ6307) та хлорсрібного (ЕВЛ1193) електродів. Для визначення констант іонізації 0,01 М розчин досліджуваної сполуки титрували 0,1 М розчином КОН (вільним від карбонатів) десятьма порціями по 0,5 мл кожна за допомогою піпетки-дозатора П-1 із вимірюванням значення рН після кожного додавання титранту [199, 201]. Знайдені константи розраховані за середнім значенням дослідів із відхиленнями, що не перевищують 0,05 одиниць за формулою (2.1).

$$pK_a = pH + \lg ([HA] / [A^-]) \quad (2.1)$$

Метод Б. Константи іонізації також вимірювали методом УФ-спектрометрії [201, 202]. Для визначення приблизного значення рКа готували $2 \cdot 10^{-5}$ М розчини досліджуваних сполук. У якості розчинників використовували цитратний та тетраборатний буферні розчини. Концентрацію буферного розчину добирали таким чином, щоб дослідна сполука була лише частково іонізована. Далі визначали оптичну густину розчину та розраховували значення рКа. Використовуючи приблизне значення рКа готували серію буферних розчинів, значення рН яких чисельно дорівнювало: рН+ 0; 0,2; 0,4; 0,6; - 0,2; -0,4; -0,6. Спектри абсорбції

реєструвалися на приладі «SPECORD-200» в ультрафіолетовій області з використанням прямокутних кварцових кювет з товщиною шару 1 см. Обробку спектрів проводили з використанням програмного пакету «Win ASPECT 2.2.1.0». Вимірювання величини оптичної густини проводили на фоні компенсаційного розчину, який не містив досліджуваної речовини [201, 202]. Значення рКа розраховували за рівняннями (2.2 або 2.3):

$$pK_a = pH + \lg(A_1 - A / A - A_m) \quad (2.2)$$

$$pK_a = pH + \lg(A - A_1 / A_m - A) \quad (2.3)$$

де A - оптична густина суміші іону та нейтральної молекули;

A_1 -оптична густина іону;

A_m - оптична густина нейтральної молекули.

2.3.2. Вивчення констант комплексоутворення синтезованих сполук. Константи комплексоутворення визначали методом потенціометричного титрування. Для цього готували 0,01 М розчин досліджуваної сполуки у 80% водному розчині диметилформаміду, який попередньо очищали методом фракційної перегонки. Значення констант іонізації, необхідних для розрахунку констант стійкості металевих комплексів визначали шляхом додавання 0,1 М водного розчину калію гідроксиду порціями по 0,25 мл. Вимірювання проводили на універсальному йонімірі ЭВ-74 у чарунці, що термостатувалась до стандартної (20°C) температури, з використанням скляного (ЕСЛ6307) та хлорсрібного (ЕВЛ1193) електродів. Потім до нового розчину досліджуваної сполуки додавали розчин комплексоутворювача. Для 2:1 комплексу бралось співвідношення ліганду до металу рівне 2:1. У даному випадку додавали 0,005 М розчини купруму(II) сульфату або феруму(II) сульфату. Далі розчин титрували за методикою наведеною для визначення констант іонізації. Константи розраховували за методикою [201].

2.3.3. Полярографічне дослідження анодного окиснення синтезованих сполук. Анодне окиснення похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону проводили на полярографі РА - 2 ЧССР із застосуванням трьохелектродної системи: стаціонарного індикаторного платиного електроду, насиченого каломельного електроду (електрод порівняння), платинової пластини у якості допоміжний електроду. Для проведення визначень готували 0,01 М розчини досліджуваних сполук у 20 мл фонового розчину, який являв собою 0,05 М розчин калію перхлорату у диметилформаміді. Спочатку вимірювали залежність сили струму від потенціалу фонового розчину, далі залежність сили струму від потенціалу досліджуваних сполук. Анодне окиснення похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону проводили у межах потенціалу від 0 до 1,5 В. Поляризаційні криві в координатах сила струму I -потенціал E характеризували потенціал півхвилі E

^{1/2} [203].

2.3.4. Вивчення окисно-відновного потенціалу синтезованих сполук. Визначення окисно-відновного потенціалу проводили методом потенціометрії буферних розчинів досліджуваних сполук. Вимірювання проводили у чарунці при стандартній температурі. У якості індикаторного електроду використовували платиновий електрод. Електродом порівняння був хлорсрібний електрод. Значення потенціалів фіксували за допомогою йономіру ЭВ-74. У роботі використовувались 0,01 М розчини досліджуваних похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону. У якості розчинників застосовували цитратний та тетраборатний буферні розчини з інтервалом рН від 2 до 12 одиниць рН. Вимірювання потенціалу проводили з точністю до 0,05 мВ [204].

2.3.5. Дослідження коефіцієнту розподілу (ліпофільність) синтезованих сполук. Дослідження коефіцієнту розподілу (ліпофільність) похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону проводили за допомогою методу зворотнофазової тонкошарової хроматографії [205]. У якості нерухомої фази були вибрані хроматографічні пластини для зворотнофазової хроматографії марки RP- 18F_{254s} (20×20) виробництва Німеччини. Рухома фаза складалась з водно-ацетонової суміші. Концентрацію ацетону підбирали в залежності від розчинності досліджуваних сполук і вона складала 20% - 95% . Досліджувані сполуки у концентрації 2 мг/мл розчиняли у диметилформаміді. Одержані розчини з інтервалом 1,5 см наносили на лінію старту хроматографічної пластини. Хроматографічна камера попередньо була насичена парами розчинників. Далі пластини розвивались у хроматографічній камері з наступним висушуванням при кімнатній температурі та проявленням у парах йоду [206]. Всі значення hR_f ($R_f \cdot 100$) є середніми величинами 3 визначень.

2.4. Загальна характеристика розрахункових квантово-хімічних та квантово-механічних методів

Зв'язок структури з активністю досліджувався квантово-хімічними методами, головним чином методом молекулярних орбіталей. Квантово-хімічні методи зазвичай використовуються для вирішення двох завдань - розрахунку теоретичних параметрів, пов'язаних з біологічною активністю, та визначення стійких конформацій біологічно активних молекул [207–210].

За допомогою квантово-хімічних методів розраховують параметри, що характеризують електронну структуру молекул. Таким чином визначають розподіл електронної густини на кожному атомі та між атомами. Цим методом можуть бути розраховані відносні величини наступних фізико-хімічних параметрів: енергія резонансу, дипольний момент, потенціал іонізації, спорідненість до електрону, конформація молекули, енергія найвищої зайнятої молекулярної орбітлі (НЗМО), енергія нижчої вільної молекулярної орбіталі (НВМО), гранична електронна густина. Енергія НЗМО пов'язана з іонізаційним потенціалом й тим самим зі здатністю молекули

віддавати електрон. Енергія НВМО пов'язана зі спорідненістю до електрона, тобто, зі здатністю молекули приймати електрон. Надделокалізуємість характеризує енергію утворення комплексу з іншою молекулою. У разі електронно-донорних реакцій ця енергія тим більше, чим більша енергія НЗМО [211].

Один з важливих додатків квантово-хімічних методів - розрахунок можливих стійких конформацій. Конформації, що відповідають мінімальній енергії, знаходять шляхом розрахунку залежності енергії молекул від обертання зв'язків при фіксованих значеннях довжин та кутів зв'язків [212].

У даній роботі молекулярні дескриптори досліджуваних сполук були одержані за допомогою програмного пакету Hyperchem 7.5 [212]. Квантово-хімічні параметри розраховували з застосуванням напівемпіричного методу AM1. Цей метод дозволяє точно та швидко оптимізувати структуру, визначити наступні дескриптори: енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО), енергія нижчої вільної молекулярної орбіталі (НВМО), енергетична щілина (різниця НВМО та ВЗМО), дипольний момент, енергія зв'язування, загальна енергія, частковий заряд на атомі сульфуру. Методом молекулярної механіки (ММ+) проводили дослідження термодинамічних можливостей існування конформатів, оптимізацію структури. Енергія ван-дер-ваальсових (Vdw), електростатичних взаємодій (Electrostat), енергія вигину зв'язків та кутів (Stretch-bend), енергія напруження зв'язків - Bond, кутів - Angle, двогранних кутів - Dihedral, та загальна енергія (Total energy) також були отримані з використанням алгоритму (ММ+). Прогнозування коефіцієнту перерозподілу (ліпофільність) поводитись з використання наступних комп'ютерних програм: Hyperchem [213], Chem Office [214], ACD _ Labs [215], Dragon [216], Pallas [217].

Комп'ютерна програма **Hyperchem 7.5** дає можливість розраховувати логарифм коефіцієнту розподілу з методами Хосе, Прічетта, Гріппена нехтуючи поплачковими коефіцієнтами на основі атомно-адитивного принципу [218]. Внутрішня база даних комп'ютерної програми Hyperchem 7.5 має розрахункові значення ліпофільності для 51 виду атомів. Маючи такі дані програма дозволяє провести розрахунки LogP для всієї сполуки, сумуючи ліпофільності окремих атомів молекули.

Розрахункова програма **Chem Office** ґрунтується на фрагментально-адитивному принципі Лео та Ганча [219].

Dagon - це розрахункова комп'ютерна програма, яка має декілька варіантів визначення логарифму коефіцієнту розподілу. Принцип розрахунку, розроблений Морігуччі використовується у програмі *MLogP* та *MLogP² Dagon*. В основі цієї програми лежить фрагментально-адитивний алгоритм, який дозволяє урахувати поправочні коефіцієнти на внутрішньомолекулярні взаємодії. Тринадцять структурних параметрів дають можливість розрахувати коефіцієнт розподілу використовуючи рівняння регресії [220]. За принципом Хосе та Гріппена здійснюється розрахунок значення логарифму коефіцієнту розподілу у програмі *ALogP* та *ALogP² Dagon*. В основі роботи цієї розрахункової програми лежить ліпофільність індивідуальних атомів. В

загалом комп'ютерна програма *Dagon* має значення атомних гідрофобних констант для 120 індивідуальних атомів. При цьому база даних складається з понад 893 сполук [215].

В основі розрахунків програми *ACD_Labs* використовуються атомно-адитивний та фрагментально-адитивний алгоритми. Ці алгоритми дозволяють проводити розрахунки логарифму коефіцієнту розподілу у межах від -3 до $+8$ як суму значень логарифму коефіцієнту розподілу окремих атомів та функціональних груп. Внутрішня база програми має значення логарифму коефіцієнту розподілу для 3600 органічних сполук, які були визначені методом високоефективної рідинної хроматографії [215].

РОЗДІЛ 3

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПОХІДНИХ 2-R-(3H)-ХІНАЗОЛІН-4-ТІОНУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КВАНТОВО-ХІМІЧНИМИ ТА КВАНТОВО-МЕХАНІЧНИМИ РОЗРАХУНКАМИ

3.1. Розрахунки квантово-хімічних та квантово-механічних показників похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону

Проблематика сучасного наукового пошуку в напрямку створення нових ефективних препаратів включає в себе не тільки синтез елементів комбінаторних бібліотек та визначення сили біологічної дії, а й всебічне вивчення критеріїв, що обумовлюють їх фізичні, хімічні та фармакологічні властивості. Знання критеріїв відбору та, особливо, математичне визначення факторів, що впливають на досліджувану якість надає змогу передбачати властивості елементів віртуальних комбінаторних бібліотек, що є привабливим як з економічної точки зору, так і в теоретичній площині.

Встановлення наявності стійких взаємозв'язків між параметрами досліджуваних об'єктів та їх властивостями, наступна їх систематизація є основою для пошуку біологічно активних сполук. Зібраний фактичний матеріал дає змогу втілити цю концепцію у вигляді скринінгу синтезованих речовин та пошуку кількісних співвідношень (або хоча б достатньо стійких тенденцій) між параметрами, що описують молекулярну систему (дескрипторами), та силою біологічної дії [221].

У якості розрахункових дескрипторів ми обрали характеристики, які розраховували за допомогою молекулярної механіки ММ+ : загальна енергія (Total energy), напруження зв'язків (Bond), напруження кутів (Angle), напруження двограних кутів (Dihedral), енергія ван-дер-ваальсових взаємодій (Vdw), напруження розтягування - повороту (Stretch-Bend), енергія електростатичних взаємодій (Electrostat) (додаток 3).

Квантово-хімічні дані були розраховані за напівемпіричним алгоритмом AM1: енергія вищої зайнятої орбіталі (ВЗМО), енергія нижчої вільної молекулярної орбіталі (НВМО), різниця між цими енергіями (НВМО-ВЗМО), дипольний момент (D), енергія зв'язування (Binding energy), загальна енергія (Total energy), заряд на атомі сульфуру (d Sulf) (додаток К). Всі зазначені параметри було розраховано за допомогою програмного забезпечення Hyperchem® [213].

Серед квантово-хімічних методів теорія функціоналу густини (DFT) має ряд переваг. Зокрема, в рамках цього методу вираз енергії молекули залежить лише від електронної густини, і тому розрахунки проводяться практично незалежно від кількості електронів, внаслідок чого метод може бути використаний для молекул з великою кількістю атомів для подовжених молекулярних систем та систем, що включають важкі атоми [222].

Також для розрахунку ми вибрали метод теорії функціоналу густини (DFT). На даний час це один з ефективних методів, який дає змогу

розраховувати структурні та енергетичні властивості відносно великих систем. Ми вибрали функціонал B3LYP як один з варіантів методу DFT, котрий використовує гібридний трьохпараметричний функціонал Becke (B) та обмінно-кореляційний функціонал Lee-Young-Parr (LYP). Цей метод дозволяє одержувати результати більш достовірні проти звичайного DFT методу [223, 224]. Отже, оптимізацію геометрії досліджуваних сполук проводили методом B3LYP/6-31G(d,p). В результаті розрахунків були одержані квантово-хімічні параметри (додаток Л), які вказують на структурні особливості досліджуваних речовин, а саме: електронні властивості синтезованих сполук, енергії граничних молекулярних орбіталей ($E_{\text{ВЗМО}}$ та $E_{\text{НВМО}}$), енергетичну щілину ($\Delta E = E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НВМО}}$), розподіл зарядів в молекулі досліджуваної речовини.

Використання DFT методу забезпечило зручну теоретичну основу для розрахунку глобальних та локальних індексів, які кількісно описують реакційну здатність хімічних речовин: електронна густина (Electron Density), заряду розрахованому за Малекеном (Mulliken Charge), жорсткість (Hardens), м'якість (Softness), молекулярний об'єм (Molecular volume), дипольний момент (Dipole), хімічний потенціал (Chemical potential).

3.2. Вивчення констант іонізації синтезованих сполук методом потенціометричного титрування

На даний час похідні хіназоліну активно вивчаються науковою спільнотою багатьох країн світу. Здатність хіназолінів та їх функціональних заміщених до багатоваріантних хімічних перетворень, їх різнопланова біологічна активність є перспективною з точки зору створення нових препаратів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей [225].

Більшість молекул біологічно активних сполук за своєю природою є слабкими кислотами або основами. Це свідчить про наявність у них що найменше одного центру зворотної дисоціації або асоціації протону з утворенням негативно зарядженого аніону або позитивно зарядженого катіону. Найважливішою величиною, що характеризує кислотно-основну рівновагу є pK_a , значення величини якої необхідне для розуміння механізму проникнення та пролонгування дії лікарських речовин в організмі. Зокрема, важливо знати значення величини pK_a та значення pH фізіологічних рідин організму. Так, якщо pH перевищує значення pK_a , то центр дисоціації буде депротонований, а якщо нижче, то протонований. Здатність лікарських речовин до іонізації також є важливою характеристикою у вивченні таких фармакологічних властивостей як розчинність та ліофільність [201, 221].

У руслі цієї проблематики нагальною є проблема детального вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук. Важливим аспектом в дослідженні фізико-хімічних властивостей цих сполук ми вважаємо вивчення констант іонізації, які кількісно характеризують здатність тієї чи іншої молекули до приєднання чи втрати протону. Встановлення значень pK_a має на меті вирішення кількох задач:

1. Вдосконалення препаративних методик синтезу. Знаючи pK_a сполуки, можна легко розрахувати значення pH , при якому вона буде майже повністю знаходитися в недисоційованому, або ж, навпаки, в іонному стані, що можна використовувати для оптимізації способу виділення та очистки.

2. Дослідження впливу замісників на реакційну здатність сполук. Сила того чи іншого кислотного чи основного центру залежить від його найближчого оточення та ефектів замісників, які впливають на перерозподіл електронної густини в молекулі. Це особливо добре видно при дослідженні рядів сполук, що відрізняються одним замісником та часто дає змогу пояснити відмінності у їх реакційній здатності.

3. Для встановлення форми, у якій досліджувана сполука існує при фізіологічному значенні pH , або тому pH , при якому провадиться експеримент з визначення біологічної активності. Знати, який відсоток сполуки знаходиться у іонному, а який - у недисоційованому стані, часто буває дуже важливо при проведенні фармакологічного скринінгу, бо саме від цього показника може залежати як безпосередня біологічна активність сполуки, так і її біодоступність. Проте, необхідно відзначити, що в даному питанні, зокрема pK_a , важливу роль відіграє також розчинність недисоційованої та іонної форм.

4. Для використання у якості дескриптора при встановленні взаємозв'язків «будова-активність». Цей пункт за змістом має відношення до попереднього, проте стосується прямого використання pK_a в математичних розрахунках зі встановлення кількісних закономірностей між фізико-хімічними властивостями сполуки та силою її біологічної дії.

У якості об'єктів дослідження нами було обрано ряд похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону. Слід зазначити, що кислотність деяких з цих сполук тісно пов'язана із явищем тіон-тіольної таутомерії, наявність якої впливає із експериментальних даних (рис. 3.1).

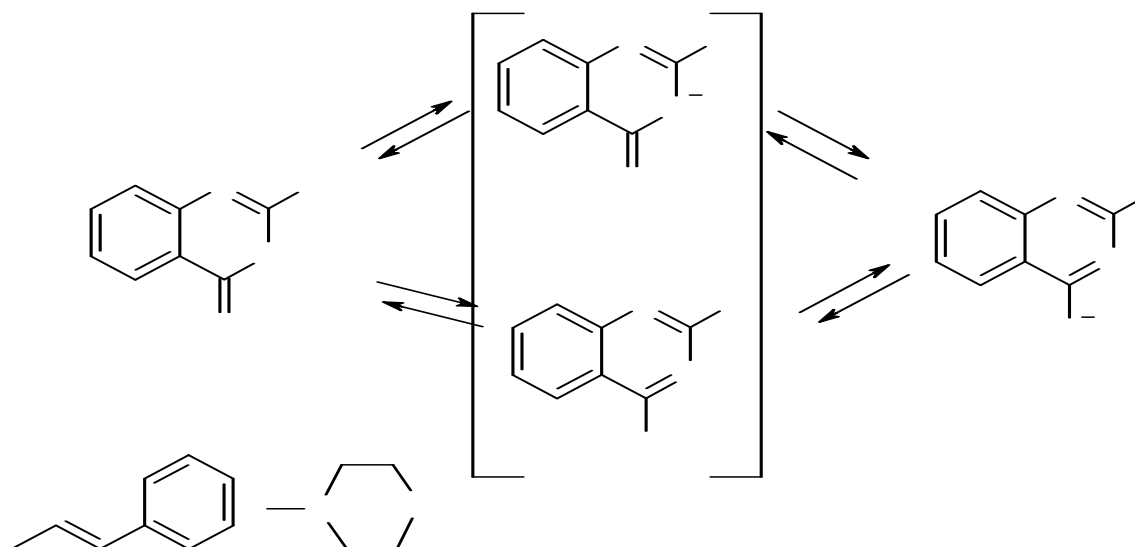


Рис. 3.1. Схема тіон-тіольної таутомерії 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів

Із ПМР- та УФ-спектрів досліджуваних хіназолінів можна зробити висновок, що в кислому та нейтральному середовищі більшість із них існує у вигляді тіонів, і тільки в присутності акцептора протону таутомерна рівновага зміщується в бік тіольної форми [226]. З огляду на це, сам процес кислотної іонізації теоретично може протікати двома шляхами (рис. 3.1), проте в будь-якому випадку він призводить до утворення дисоційованого тіолу, аніон якого стабілізується за рахунок ароматичної системи піримідинового кільця та більшої, порівняно із нітрогеном, здатністю сульфору до поляризації.

У роботі визначення pK_a проводили методом потенціометричного титрування. Потенціометричне дослідження рідинних систем дозволяє одержати низку дуже важливих відомостей про механізм дисоціативних процесів та переносу струму. Однак в більшості випадків вибір зворотного індикаторного електроду є проблематичним. Використання скляного електроду як індикаторного електроду в системах з кислотно-основними протеолітичними рівновагами має ряд переваг і ґрунтується на роботі С. П. Мискиджьяна [227].

Проблема усунення дифузного та фазового потенціалів розчиненої сполуки при потенціометрії полегшується тим, що цей потенціал або залишається постійним, або змінюється дуже незначно на більшій частині концентраційного інтервалу подвійної системи і, таким чином, не може суттєво впливати на геометрію ізотерм $E=f(x)$.

Найбільш широке застосування при вимірюванні електродних потенціалів отримали електроди другого роду. Такі електроди характеризуються високим відтворенням і легкістю приготування.

У якості електроду порівняння при дослідженні електролітичних ланцюгів в неводних середовищах і в сумішах води з органічними розчинниками широко використовують каломельний та хлорсрібний електроди. Для хлорсрібного електроду стандартні потенціали визначенні в багатьох безводних розчинниках [228], тому доцільність його використання є очевидною.

У зв'язку з тим, що більшість похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону майже не розчиняється у воді нами був використаний змішаний водно-органічний розчинник. Для визначення pK_a органічних сполук найчастіше використовують апротонні розчинники, а саме, ДМСО (диметилсульфоксид) та ДМФА (диметилформамід), як альтернативу воді. Ці розчинники мають більш низьке значення діелектричної проникності ніж у воді (вода - 78; ДМСО- 47; ДМФА- 36,7) і, завдяки цьому, сприяють більш легкому розчиненню зазначених сполук.

Сила органічних кислот та основ залежить від величини діелектричної проникності розчинника. Чим менше величина діелектричної проникності тім кислоти будуть більш слабкішими, а основи сильнішими. Для похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону була використана система ДМФА - вода. ДМФА, як розчинник, являє собою безбарвну органічну рідину (М. м. 73,09 г/моль; t кипіння - 155° С; t плав. - 61° С; n_D - 1,4269;

η - $0,796 \cdot 10^3$ н·сек/м²; γ - $36,17 \cdot 10^3$ н/м; дипольний момент 3,82), який змішується з водою та більшістю органічних розчинників. Як слабка основа утворює не стійкі солі з сильними кислотами. ДМФА являє собою біполярний апротонний розчинник. Для рідин цієї групи притаманне порівняно високе значення дипольного моменту $> 2,5$. ДМФА нівелює силу кислот та диференціює силу основ.

Потенціометричне титрування досліджуваних сполук проводили за методикою наведеною у розділі II. Для прикладу наведена типова крива потенціометричного титрування сполуки 3.1 на рис. 3.2, а данні розрахунків рКа для цієї сполуки у табл. 3.1. Результати потенціометричного титрування усіх досліджуваних сполук наведені у табл. 3.2.

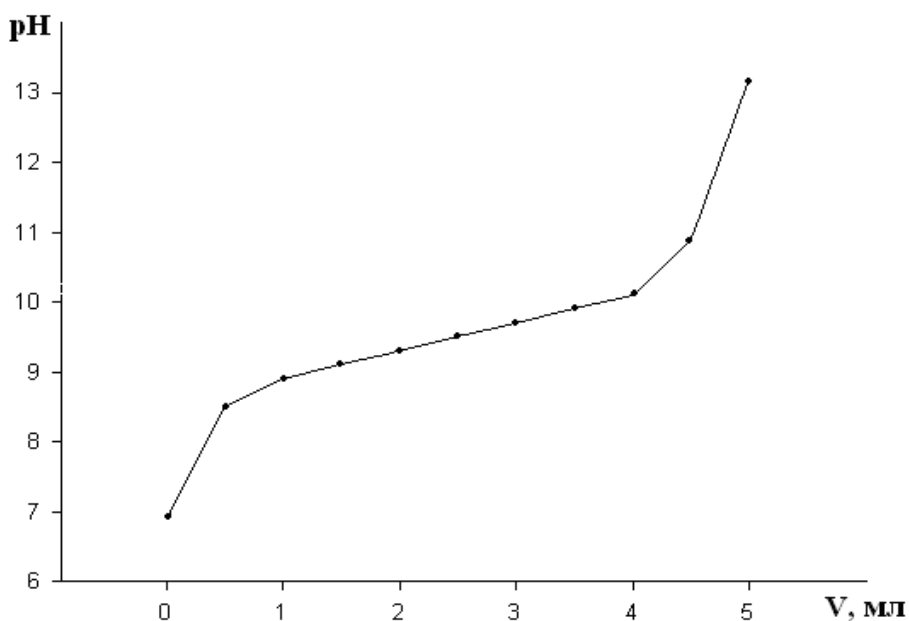


Рис. 3.2. Крива потенціометричного титрування сполуки 3.1

Таблиця 3.1

Константи іонізації сполуки 3.1

Титрант 0,1 М. розчин KOH, см ³	Значення потенціометра рН	Стехіометричні концентрації		[HA]/[A ⁻]	lg числа стовпчика (5)	рКа* (додаток чисел із стовпчи ків 2 та 6)
		частка з іоном водню [HA]	частка без іону водню [A ⁻]			
1	2	3	4	5	6	7
0,0	6,9	0,010	0			
0,5	8,5	0,009	0,001	9\1	0,95	9,45

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
1,0	8,9	0,008	0,002	8\2	0,60	9,5
1,5	9,1	0,007	0,003	7\3	0,37	9,47
2,0	9,3	0,006	0,004	6\4	0,18	9,48
2,5	9,5	0,005	0,005	5\5	0	9,5
3,0	9,7	0,004	0,006	4\6	-0,18	9,52
3,5	9,9	0,003	0,007	3\7	-0,37	9,53
4,0	10,1	0,002	0,008	2\8	-0,6	9,5
4,5	10,9	0,001	0,009	1\9	-0,95	9,95
5,0	13,2	0	0, 10			

Примітка. * $pK_a = 9,5 \pm 0,05$ для 0,01 М розчину при 20° С (середнє з восьми вимірювань)

Таблиця 3.2

Константи іонізації похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону

Сполуки	R	R ₁	pK _a потенціом.	pK _a вода
1	2	3	4	5
1.2	-H	-CH ₂ COOH	6,80	3,02
1.3	-H	-CH(CH ₃)COOH	7,10	
1.4	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	7,85	2,97
1.5	-H	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	7,40	
1.6	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	7,30	
2.2	-CH ₃	-CH ₂ COOH	7,00	
2.3	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	8,60	
2.4	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	8,65	

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2.5	-CH ₃	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	8,95	
2.6	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	7,70	
6.1	-CF ₃	-H	6,00	3,32
7.1	N-морфоліл	-H	8,40	7,53
3.1	-C ₆ H ₅	-H	9,50	
5.1	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	9,80	4,60
1.1	-H	- H	10,50	7,30
2.1	-CH ₃	-H	12,20	9,75
6.2	-CF ₃	-CH ₂ COOH	6,95	
3.2	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	7,35	
5.2	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	7,20	
7.2	N-морфоліл	-CH ₂ COOH	5,50	

Аналізуючи отриманні дані слід зазначити, що вони не можуть відображати справжньої сили кислотності досліджуваних похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону. Це пов'язано з тим, що при розчиненні у змішаному розчиннику (в нашому випадку система ДМФА-вода) навколо недисоційованої форми сполуки утворюється сольватна оболонка із розчинника, який має відмінну від води діелектричну проникність, що впливає на процес іонізації [229].

Для більш ґрунтовного дослідження рKa, проводилась серія титрувань у змішаному розчиннику із різним співвідношенням компонентів розчинника, інтервал концентрації при цьому обумовлювався розчинністю сполуки. Отримані значення екстраполювались на нульову концентрацію ДМФА. Дані колонки 5 табл. 3.2 та 3.3 відповідають цим результатам.

Таблиця 3.3

Залежність величини константи іонізації від концентрації органічного розчинника

Сполуки	R ₁	R	Концентрація органічного розчинника	Рівняння
---------	----------------	---	-------------------------------------	----------

6.1	-CF ₃	-H	80% - 6,0 70% - 5,4 60% - 5,2 50% - 5,0	$y = 3,32 + 0,03x$ $r = 0,96$ $S = 0,16$
5.1	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	95% - 10,8 90% - 10,6 85% - 10,3 80% - 9,8	$y = 4,60 + 0,066x$ $r = 0,98$ $S = 0,11$
1.1	-H	-H	90% - 10,9 80% - 10,5 70% - 10,1 60% - 9,7	$y = 7,30 + 0,04x$ $r = 1,0$ $S = 0$
2.1	-CH ₃	- H	80% - 12,2 60% - 11,6 40% - 10,9 20% - 10,4	$y = 9,75 + 0,03x$ $r = 0,998$ $S = 0,59$
7.1	N-морфоліл	- H	80% - 8,6 70% - 8,4 60% - 8,3 50% - 8,2	$y = 7,53 + 0,01x$ $r = 0,9827$ $S = 0,0387$
1.2	- H	-CH ₂ COOH	80% - 6,8 60% - 6,0 50% - 5,2 40% - 5,0	$y = 3,02 + 0,05x$ $r = 0,9847$ $S = 0,1757$
1.4	- H	-CH(C ₂ H ₅) COOH	80% - 7,85 60% - 5,71 40% - 4,8 20% - 4,5	$y = 2,98 + 0,05x$ $r = 0,9349$ $S = 0,6579$

Розглядаючи вплив розчинника на константу електrolітичної дисоціації М. А. Ізмайлов [230] вивів рівняння (3.1), яке пов'язує величину константи дисоціації з діелектричною проникністю середовища:

(3.1)

де $K_{дис.}$; $K_{нест.}$; $K_{пр.}$ - константи рівноваги окремих стадій;
 e - заряд електрону;
 N - число Авогадро;
 R - газова стала;
 T - температура К°;
 z - заряд йону;
 r - радіус йону;
 ε - діелектрична проникність;

$U_{\text{сольв.}}$ – енергія сольватації.

Аналіз величин, які містить рівняння показує, що pK_a має бути лінійною функцією від $1/\epsilon$. Ця лінійність повинна додержуватись для розчинників, які мають однакові хімічні та класифікаційні характеристики або у змішаних розчинниках, зміна складу яких, не веде до суттєвих змін сольватаційних характеристик середовища. Аналогічна залежність pK_a від $1/\epsilon$ була отримана Й. Бренстедом у рамках його протолітичної теорії [228]. На рис. 3.3 та 3.4 у якості прикладу наведена залежність pK_a сполук 1.1 та 5.1 у змішаному розчиннику від зворотного значення діелектричної проникності.

Діелектричні сталі розчинів складаються адитивно (за правилом змішування) із діелектричних сталих компонентів розчину [228]. Залежність представлена на рис. 3.3 та 3.4 являє собою пряму лінію екстраполяції, яка дозволяє отримати константу дисоціації у воді. Аналогічного виду залежність була отримана для сполук 1.2; 1.4; 2.1; 6.1; 7.1.

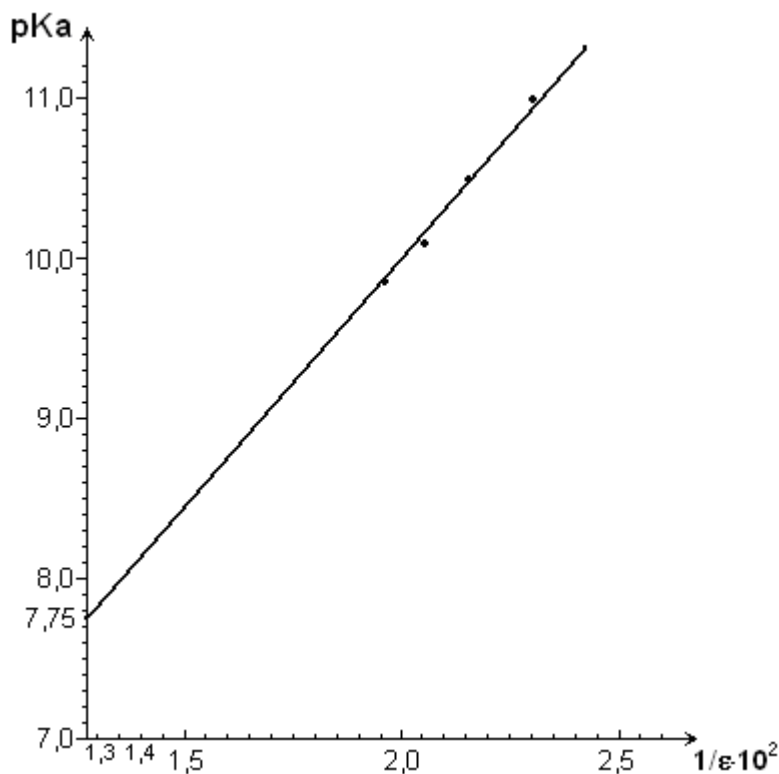


Рис. 3.3. Залежність pK_a сполуки 1.1 від зворотного значення діелектричної проникності

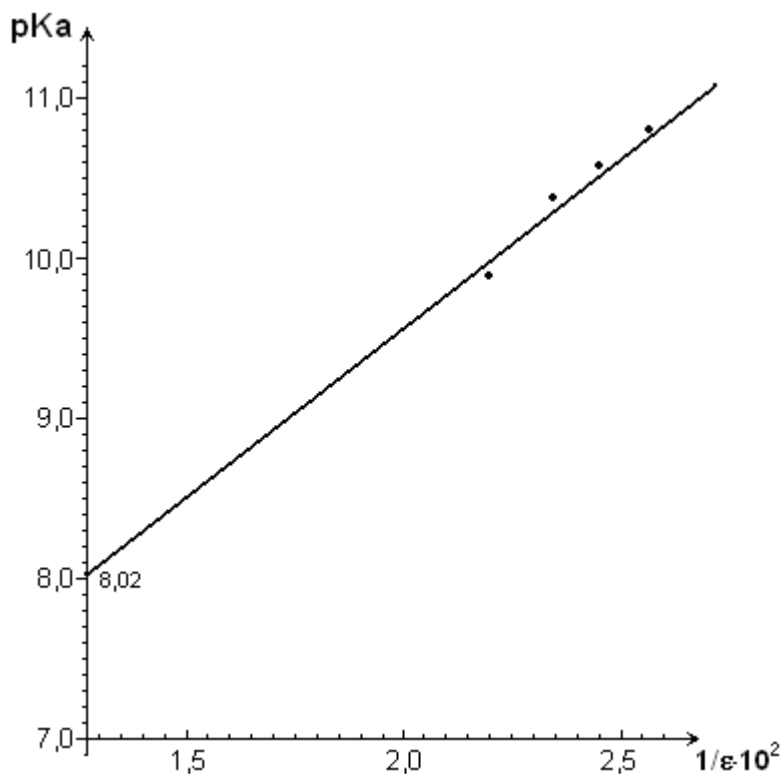


Рис. 3.4. Залежність рКа сполуки 5.1 від зворотного значення діелектричної проникності

Однак для більшості досліджуваних сполук прямолінійний вигляд залежності при низькому вмісті ДМФА порушувався та мав вигляд ключки, який не дозволяв проводити подальшу екстраполяцію. Так, у якості прикладу, графік сполуки 2.2 за своєю формою нагадував хокейну ключку (рис. 3.5).

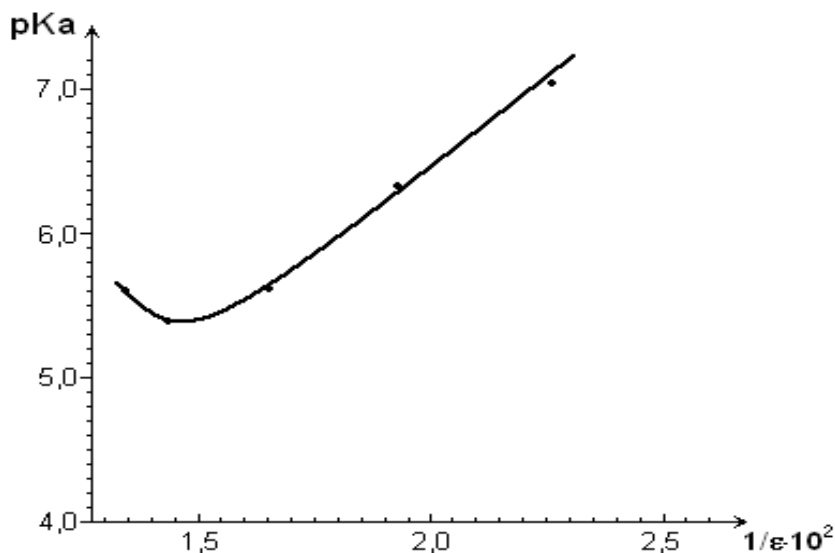


Рис. 3.5. Графік залежності рКа сполуки 2.2 від зворотного значення діелектричної проникності

Вигляд відрізка на графіку з не лінійною залежністю для різних сполук відрізнявся один від іншого як формою так і направленням ключки, що не дало можливості проведення кореляції між значеннями рКа у змішаному розчиннику та воді. Це пов'язано з тим, що досліджувані аміни дуже погано

розчиняються і не дають достовірних значень pK_a , від яких залежить успішність екстраполяції [201].

3.3. Визначення констант іонізації серед похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону спектрофотометричним методом

Обмеження, пов'язані з малою розчинністю досліджуваних сполук, можуть бути усунені з використанням УФ-спектрофотометричного методу, який дозволяє визначити значення pK_a у воді більшості мало розчинених речовин. Важливим доповненням до цього методу є теоретичний розрахунок значень pK_a заснований на їх хімічній структурі. Програма теоретичного розрахунку ACD_Labs заснована на наборі рівнянь, які дозволяють отримати значення pK_a (табл. 3.4), з використанням великої кількості констант електронних замісників для охоплення найбільшої комбінації відомих іонізованих функціональних груп [215].

Дослідження проводилися у фізико-хімічній лабораторії ЦНДЛ ЗДМУ (керівник д. фарм. н. Васюк С. О.) за методикою наведеною раніше у розділі II. Розраховували значення pK_a за рівняннями (2.2 або 2.3). Вибір рівняння залежав від особливостей функціональних груп у досліджуваних сполуках. На рис. 3.6 у якості прикладу наведені УФ спектри сполуки 1.2.

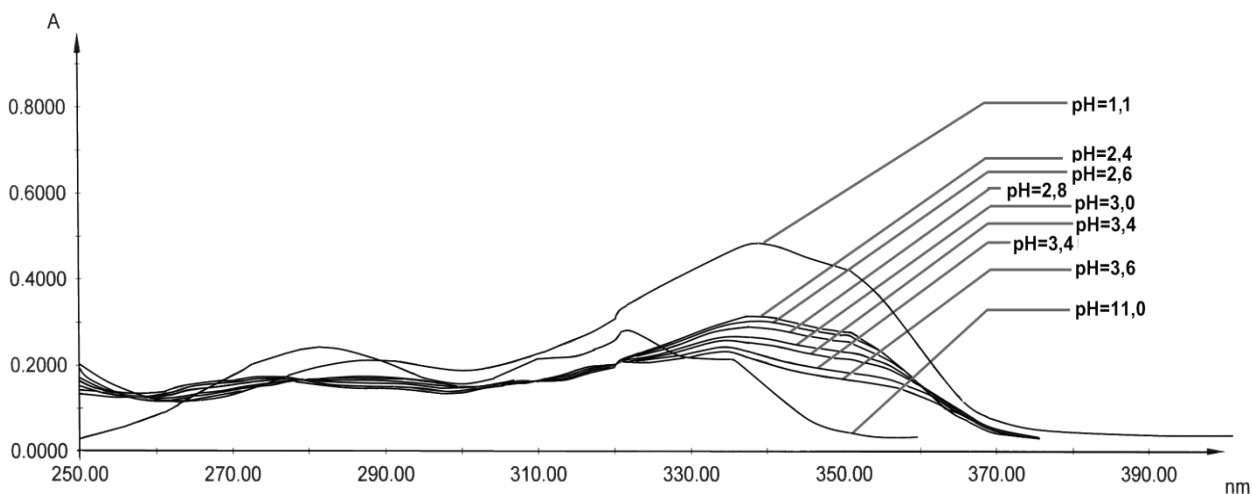


Рис. 3.6. УФ спектри у буферних розчинах сполуки 1.2

Розраховані значення pK_a досліджуваних сполук наведені у табл. 3.4. Отримані експериментальні дані добре корелюються з розрахунковими значеннями (рис. 3.7; 3.8).

Таблиця 3.4

Константи іонізації похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону

Сполуки	R	R ₁	pK _a спектрофотомет р.	pK _a прогноз. (ACD_Labs)
1.2	-H	-CH ₂ COOH	2,89	3,06
1.3	-H	-CH(CH ₃)COOH	3,03	3,11
1.4	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	2,99	3,07
1.5	-H	-CH(<i>i</i> C ₃ H ₇)COOH	3,02	3,09
1.6	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	4,31	4,05
2.2	-CH ₃	-CH ₂ COOH	2,92	3,01
2.3	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	2,96	3,05
2.4	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	2,98	3,07
2.5	-CH ₃	-CH(<i>i</i> C ₃ H ₇)COOH	3,01	3,09
2.6	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	4,33	4,05
6.1	-CF ₃	-H	6,36	6,57
7.1	N-морфоліл	-H	7,37	7,55
3.1	-C ₆ H ₅	-H	—	8,09
5.1	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	7,80	8,28
1.1	-H	- H	7,82	7,69
2.1	-CH ₃	-H	8,66	8,84
6.2	-CF ₃	-CH ₂ COOH	2,91	2,88
3.2	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	3,04	2,97
5.2	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	2,97	3,11
7.2	N-морфоліл	-CH ₂ COOH	2,64	2,59

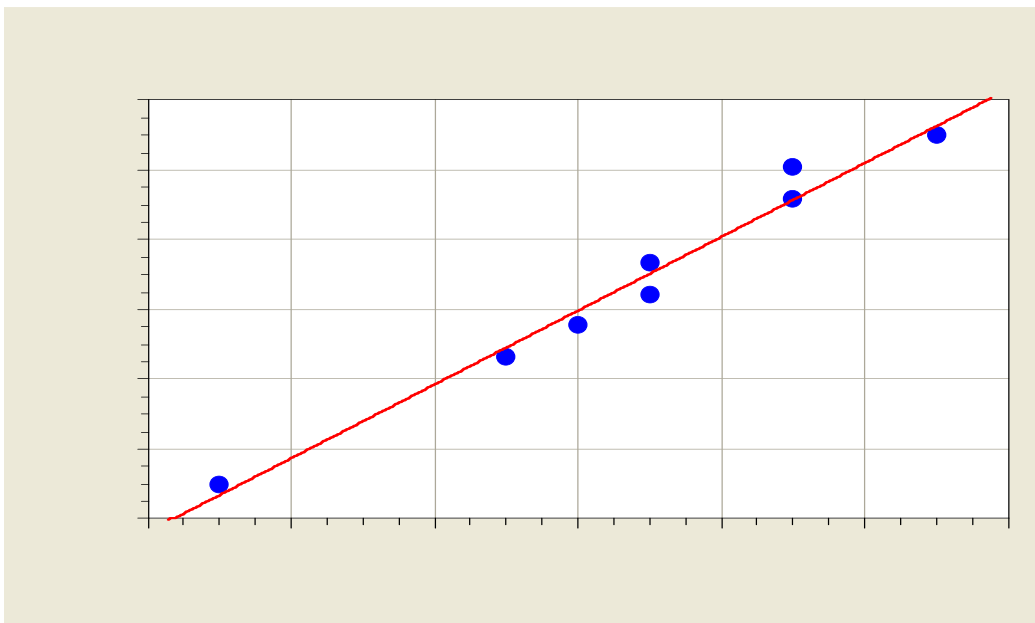


Рис. 3.7. Залежність pK_a експеримент. - $f(pK_a$ розрахункове) для (хіназолін-4-ілтію)- та (2-метилхіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (1.2-1.5; 2.2-2.5)

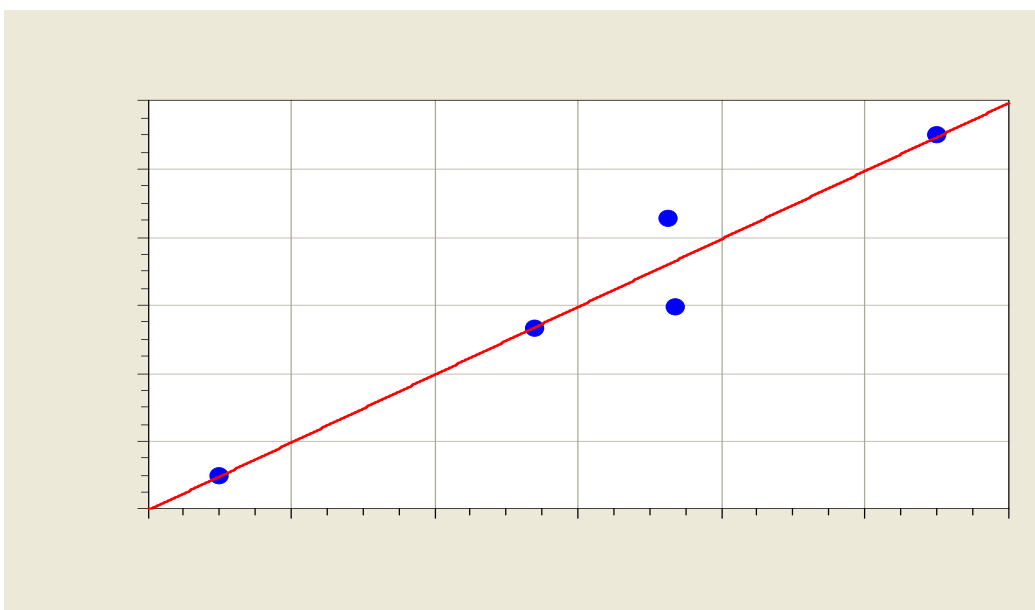


Рис. 3.8. Залежність pK_a експеримент. - $f(pK_a$ розрахункове) для 2-R-(3H)хіназолін -4-тіонів (1.1; 1.2; 5.1; 6.1; 7.1)

Виходячи з рівнянням (3.1) М. А. Ізмайлова для кожної даної пари розчинників різниця зворотних значень діелектричної проникності буде сталою величиною.

Тому:

$$pK_{a1HA} = pK_{a2HA} + \text{const} \quad (3.3)$$

Виходячи з цього залежність pK_{a1HA} від pK_{a2HA} є прямолінійною. Цей висновок є важливим наслідком теорії електролітичної дисоціації у змішаних розчинниках і підтверджується в нашому випадку (рис. 3.9 та 3.10).

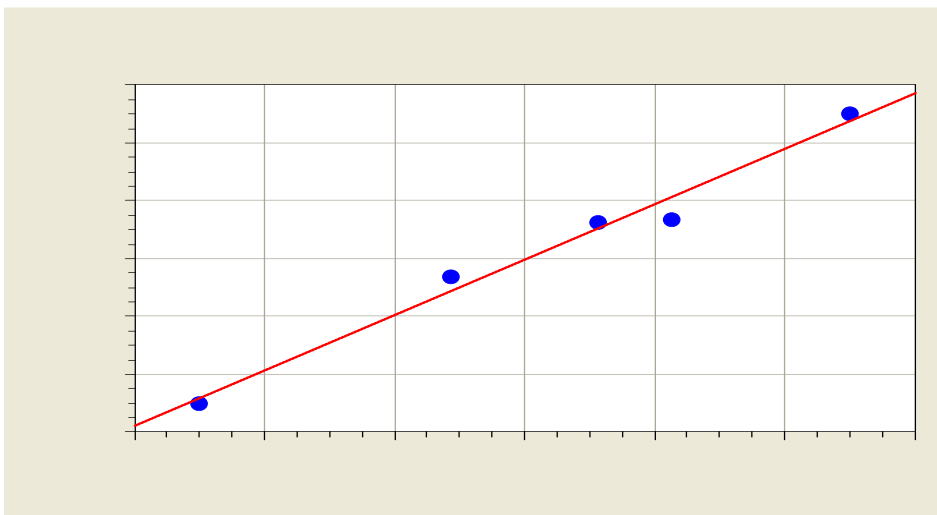


Рис. 3.9. Залежність pK_a спектрофотометричне - $f(pK_a)$ у змішаному розчиннику для 2-R- 4(3H)-хіназолінтіонів (1.1; 1.2; 5.1; 6.1; 7.1)

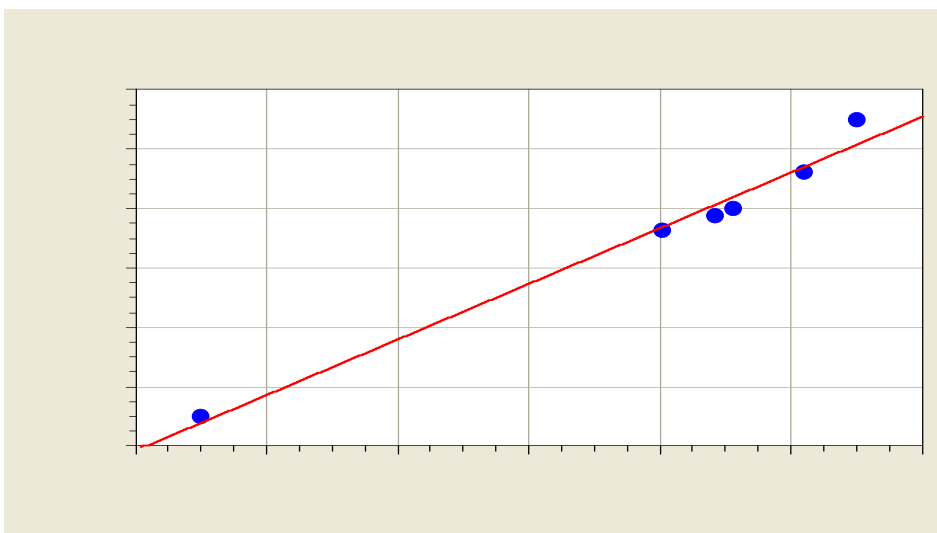


Рис. 3.10. Залежність pK_a спектрофотометричне - $f(pK_a)$ у змішаному розчиннику для 2-R-(хіназолін-4-їлтію)алкілкарбонових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

Це, в свою чергу, дозволяє для рядів із однаковою структурою кислотного центру користуватись лінійним рівнянням для перерахунків:

$$pK_{a \text{ спектр.}} = 4,0 + 0,355 \cdot pK_{a \text{ потенціом.}} - \text{для тіонів;} \quad (3.4)$$

$$pK_{a \text{ спектр.}} = 1,52 + 0,203 \cdot pK_{a \text{ потенціом.}} - \text{для оцтових кислот.} \quad (3.5)$$

Таким чином результати отримані як потенціометричним так і спектрофотометричним методами дали змогу визначити константи іонізації у водному та водно-органічному середовищі. Отримані дані корелюють між собою та у поєднанні з даними коефіцієнту розподілу дають змогу

прогнозувати поведження сполук у водневих та ліпідних фракціях тканин.

3.4. Визначення констант комплексоутворення похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону

Погіршення екології та збільшення техногенного навантаження на організм людини ставить перед медициною питання розробки ефективних схем лікування гострих та хронічних отруєнь ксенобіотиками. Серед структур, які потенційно можуть виступати у якості антитоксичних та гепатопротекторних агентів виділяють сульфурвмісні органічні субстанції [128]. Це пояснюється, насамперед, здатністю меркапто-групи до зв'язування катіонів важких металів та антиоксидантним ефектом функціональних груп із не окисненим сульфуром, що може проявлятися у двох формах:

- *пастки радикалів* - здатність сполук двовалентного сульфуру до утворення стійких нетоксичних продуктів при взаємодії із ендogenous радикалами, що утворюються під впливом різноманітних агресивних факторів;

- *«превентивні» антиоксиданти* - здатність сполук зв'язувати іони металів змінної валентності, що при патологічних станах можуть вивільнятися із своїх фізіологічних комплексів та ініціювати радикальні процеси [231–233].

Відомо [234], що механізм біологічної дії металевих комплексних сполук пов'язано з фармакологічними властивостями та параметрами комплексоутворення, які характеризуються константами стійкості комплексу

Встановлено [232; 234], що у неводних та водно-органічних розчинах існують димерні комплекси та з ростом полярності розчинника ступінь димеризації зменшується. У водно-органічних сумішах ступінь димеризації зменшується зі збільшенням вмісту води. При вмісті води більш ніж 15% у розчині переважно знаходяться комплекси складу MeL^+ та MeL_2 , константи яких можна визначити потенціометричним титруванням. Стійкість комплексів залежить від полярності розчинника, природи та положення замісників у молекулі, які змінюють електронну густину на атомі нітрогену та впливають на міцність з ним атому металу. Для водно-органічної суміші стійкість комплексу зростає зі збільшенням вмісту органічного компоненту. Тобто характер сольватації не змінюється з концентрацією розчинника та стійкість комплексу визначається взаємодією іону металу з аніоном ліганду [234].

З метою вивчення взаємодії Cu^{2+} та Fe^{2+} з похідними 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону, проведено потенціометричне дослідження реакції комплексоутворення за методикою наведеною раніше.

Згідно з методикою, ліганд титрували двічі: спочатку у відсутності, а потім присутності іонів металу; тому на рис. 3.11 та 3.12 маємо дві криві титрування.

Приклад типових кривих титрування похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону наведений на рис. 3.11 та 3.12.

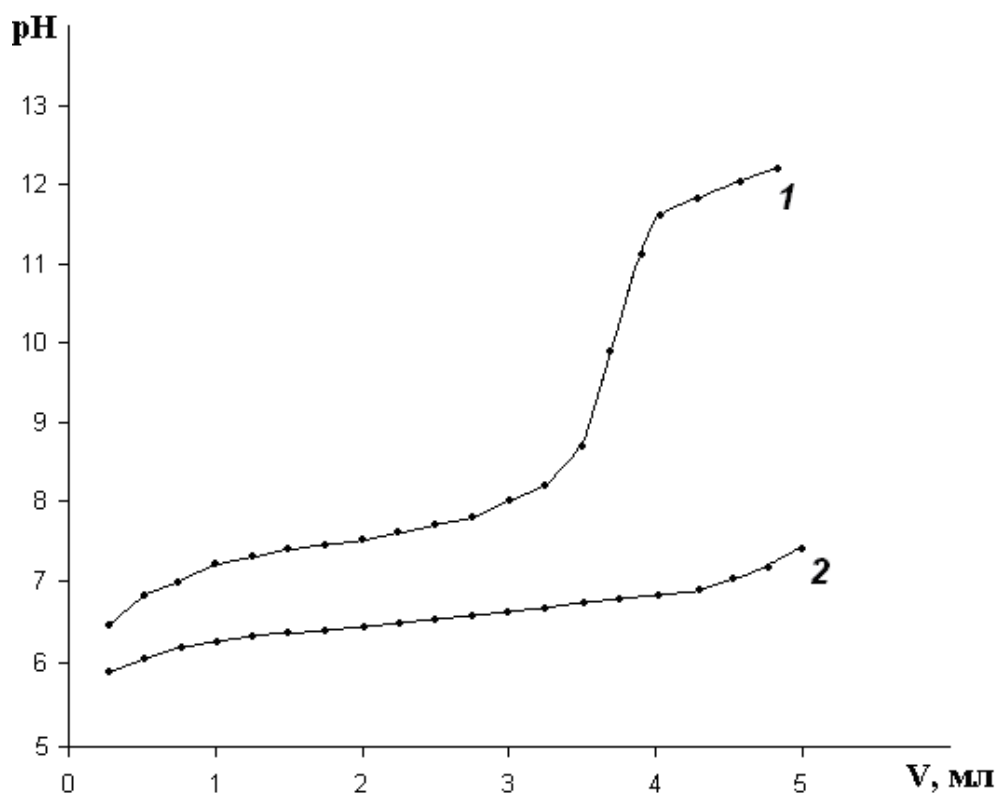


Рис. 3.11. Криві титрування ліганду (1) та комплексу з купрум(II) (2) сполука 1.2

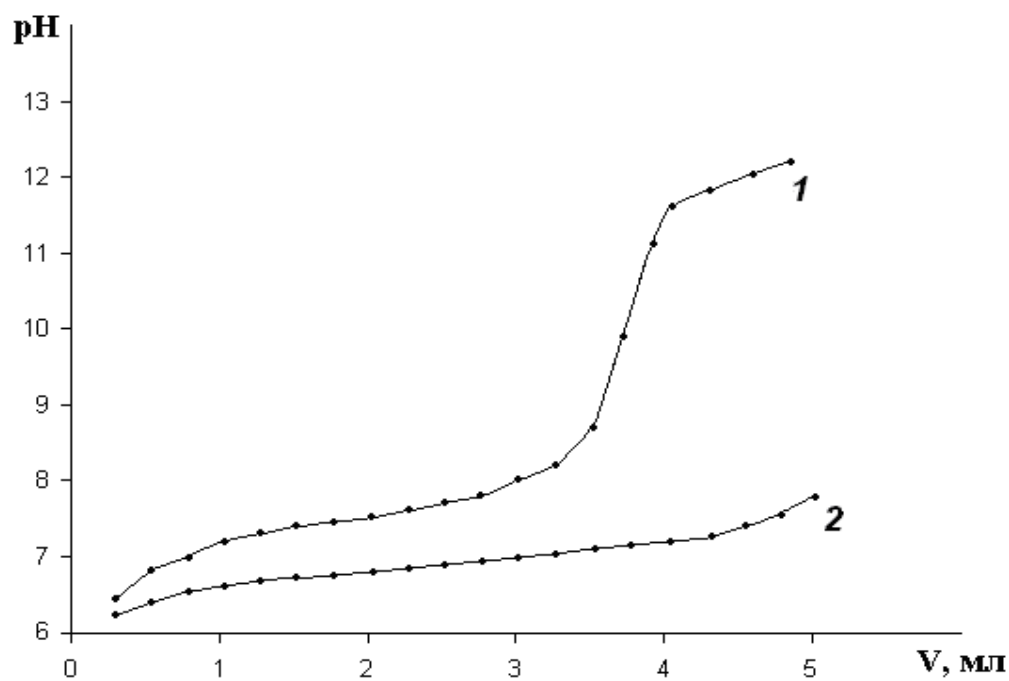


Рис. 3.12. Криві титрування ліганду (1) та комплексу з ферум(II) (2) сполука 1.2

На рис. 3.11 та 3.12 видно, що крива титрування ліганду розташована вище кривої титрування кислоти з металевим комплексом, що є доказом заміщення катіоном металу катіону гідрогену внаслідок комплексоутворення.

Розрахунки констант стійкості проводили за методикою [201], результати наведені у табл. 3.5 та 3.6.

Таблиця 3.5

**Константи стійкості комплексів похідних
2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону з ферум(II)**

Сполуки	R	R ₁	pK _a	lgK ₁	lgK ₂
1.2	-H	-CH ₂ COOH	6,80	2,82	1,28
1.3	-H	-CH(CH ₃)COOH	7,10	3,01	1,55
1.4	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	7,85	3,71	2,35
1.5	-H	-CH(iC ₃ H ₇)COOH	7,40	3,31	2,15
1.6	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	7,30	3,11	1,75
2.2	-CH ₃	-CH ₂ COOH	7,00	3,67	2,19
2.3	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	8,60	4,56	3,10
2.4	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	8,65	4,61	3,15
2.5	-CH ₃	-CH(iC ₃ H ₇)COOH	8,95	4,66	3,20
2.6	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	7,70	3,91	2,45
6.1	-CF ₃	-H	6,00	3,01	1,55
7.1	N-морфоліл	-H	8,40	4,21	3,05
3.1	-C ₆ H ₅	-H	9,50	5,11	3,95
5.1	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	9,80	5,71	4,35
1.1	-H	- H	10,50	6,01	5,05
2.1	-CH ₃	-H	12,20	6.51	5.35
6.2	-CF ₃	-CH ₂ COOH	6,95	3,56	2,10
3.2	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	7,35	3,61	2,15
5.2	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	7,20	3,26	1,90
7.2	N-морфоліл	-CH ₂ COOH	5,50	2,61	2,05

Таблиця 3.6

**Константи стійкості комплексів похідних
2-R-(3H)хіназолін-4-тіону з купрум(II)**

Сполуки	R	R ₁	pK _a	lgK ₁	lgK ₂
1.2	-H	-CH ₂ COOH	6,80	2,76	1,30
1.3	-H	-CH(CH ₃)COOH	7,10	2,91	1,55
1.4	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	7,85	3,66	2,30
1.5	-H	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	7,40	3,21	2,05
1.6	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	7,30	3,01	1,65
2.2	-CH ₃	-CH ₂ COOH	7,00	3,31	1,95
2.3	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	8,60	4,31	2,95
2.4	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	8,65	4,46	3,10
2.5	-CH ₃	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	8,95	4,56	3,15
2.6	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	7,70	3,56	2,10
6.1	-CF ₃	-H	6,00	2,61	1,45
7.1	N-морфоліл	-H	8,40	3,81	2,45
3.1	-C ₆ H ₅	-H	9,50	4,71	3,35
5.1	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	9,80	5,61	4,25
1.1	-H	- H	10,50	5,91	4,75
2.1	-CH ₃	-H	12,20	6,46	5,20
6.2	-CF ₃	-CH ₂ COOH	6,950	3,16	2,00
3.2	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	7,35	3,31	2,35
5.2	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	7,2	2,96	1,80
7.2	N-морфоліл	-CH ₂ COOH	5,50	2,31	1,55

Вивчення впливу замісників на стійкість комплексу дозволило встановити наступну залежність: електронодононі замісники збільшують міцність комплексу (2.2-2.6), на відміну від електроноакцепторних замісників (3.1; 3.2; 5.1; 5.2; 6.1; 6.2), які зменшують стійкість комплексу. Це пов'язано зі здатністю електроноакцепторів знижувати здатність нітрогену до утворення водневих зв'язків. Кількісну оцінку впливу замісників на

константи стійкості металевих комплексів проведено за рівнянням Гамета [235].

$$\text{Log}K_j / K_{oj} = \sigma_j \rho_j \quad (3.6)$$

де K - константи швидкостей двох реакцій для певного замісника, стандартної та j -й;

ρ -параметри чутливості реакції до зміни замісника;

σ - параметр замісника.

Залежність констант стійкості від констант Гамета має лінійний характер (рис. 3.13; 3.14). Це, очевидно, пов'язано із лінійною залежністю $\lg K$ від pK_a на яку в свою чергу і впливає індуктивний ефект замісника у положенні 2.

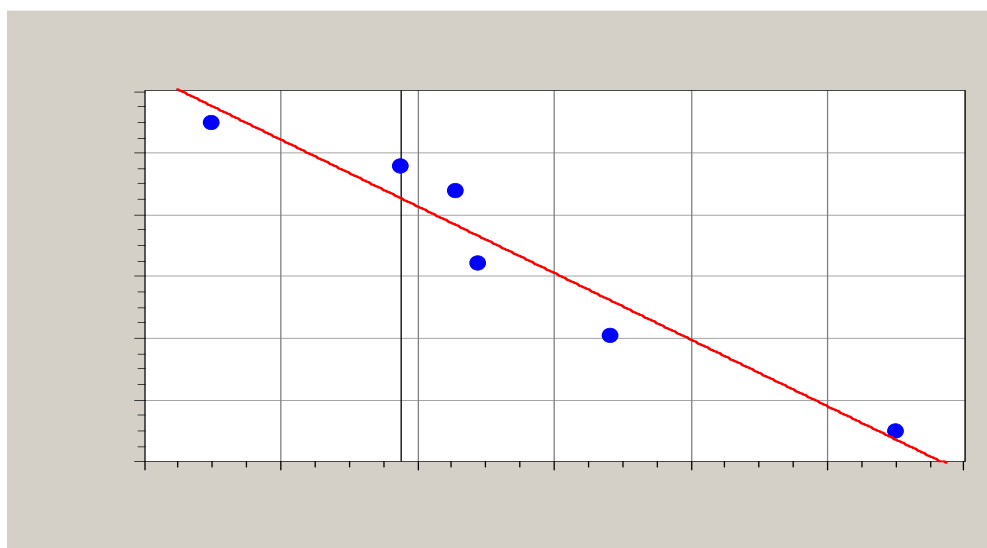


Рис. 3.13. Залежність $\lg K_1 - f(\sigma)$ для комплексів 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) з купрум(II)

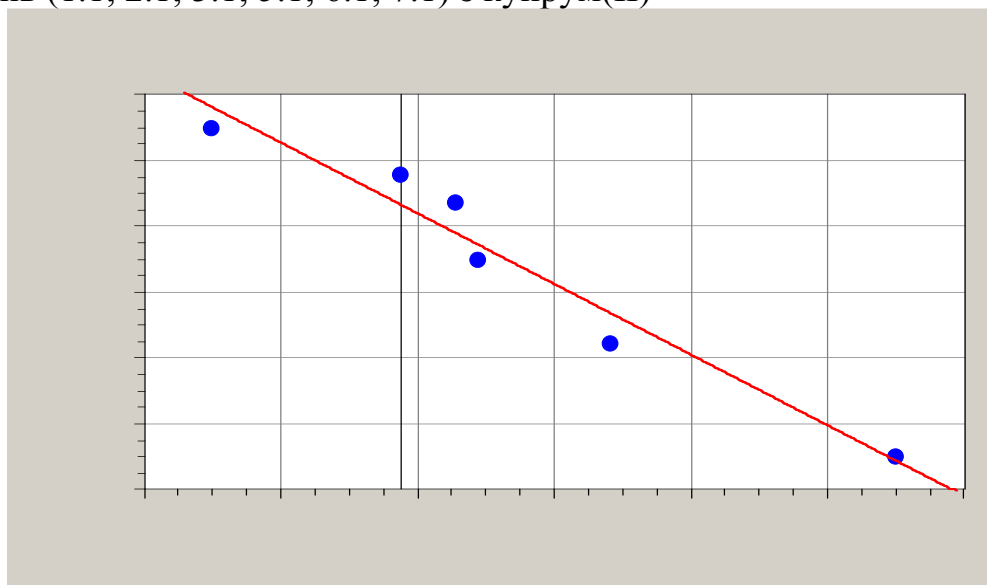


Рис. 3.14. Залежність $\lg K_1 - f(\sigma)$ для комплексів 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) з ферум(II)

Залежність констант стійкості комплексів від кислотно-основних властивостей лігандів наведено на рисунках (3.15-3.18). З яких видно, що стійкість металевого комплексу збільшується з ростом основних властивостей ліганду.

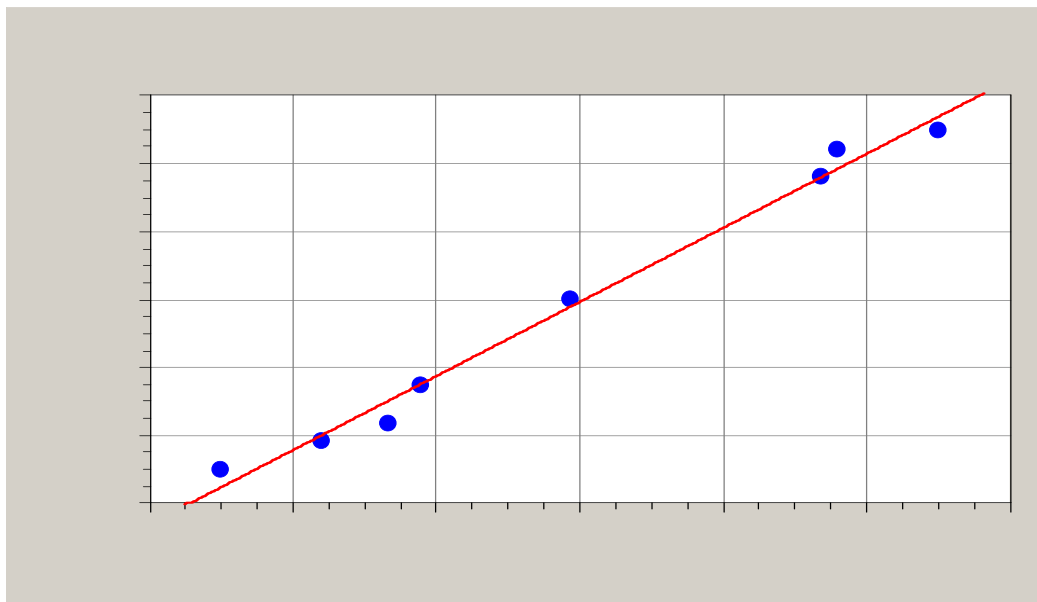


Рис. 3.15. Залежність $\lg K_1 - f(pK_a)$ для комплексів (хіназолін-4-ілтію)- та (2-метилхіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6; 2.2-2.6) з купрум (II)

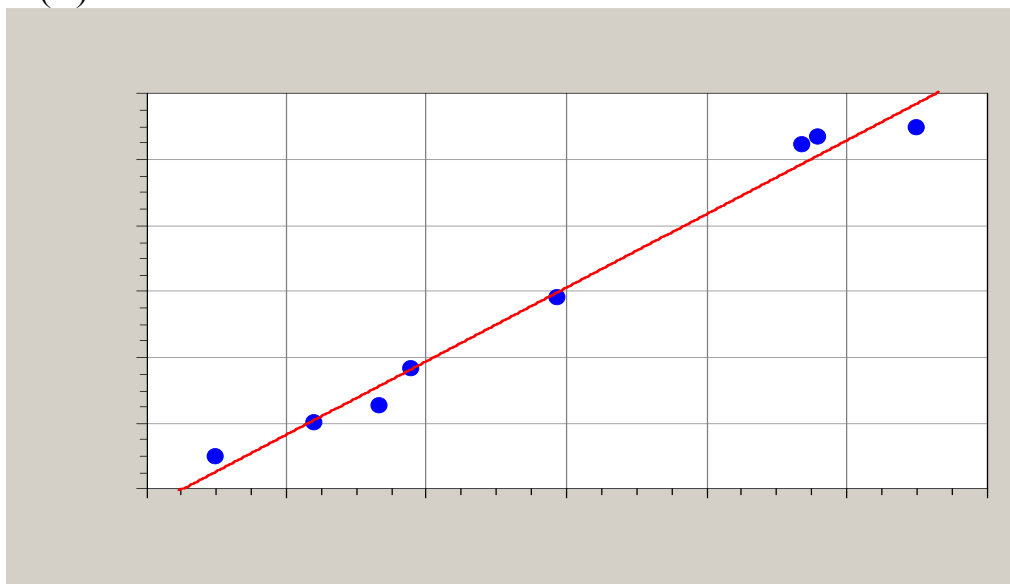


Рис. 3.16. Залежність $\lg K_1 - f(pK_a)$ для комплексів(хіназолін -4-ілтію)- (1.2-1.6) та (2-метилхіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) з ферум(II)

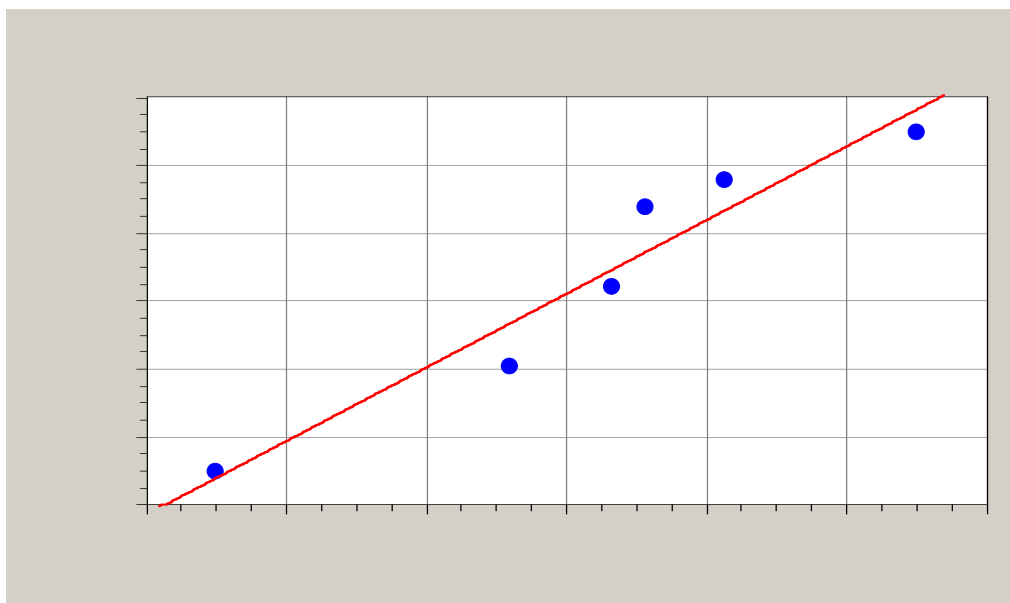


Рис. 3.17. Залежність $\lg K_1 - f(pK_a)$ для комплексів 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) з купрум(II)

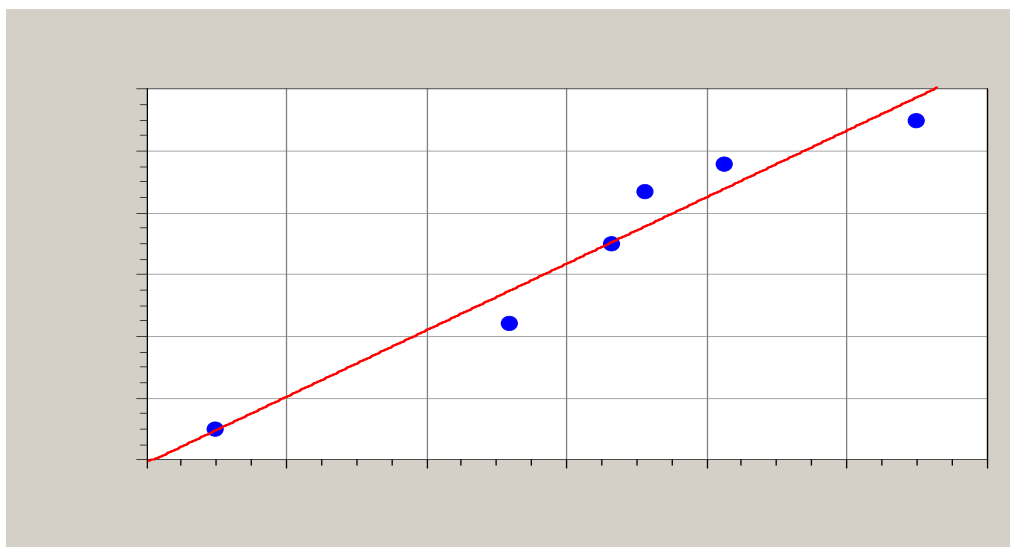


Рис. 3.18. Залежність $\lg K_1 - f(pK_a)$ для комплексів 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) з ферум(II)

Порівняльна характеристика стійкості комплексів (рис. 3.19 та 3.20) дозволяє зробити висновок, що SH-кислоти набагато міцніше за карбонові зв'язують купрум та ферум (за виключенням 2-трифторметил-хіназолін-4-тіолу, що є сильнішою кислотою в порівнянні з відповідною карбоною 6.1); загалом, всі досліджувані сполуки утворюють стійкіші комплекси із ферумом ніж із купрумом.

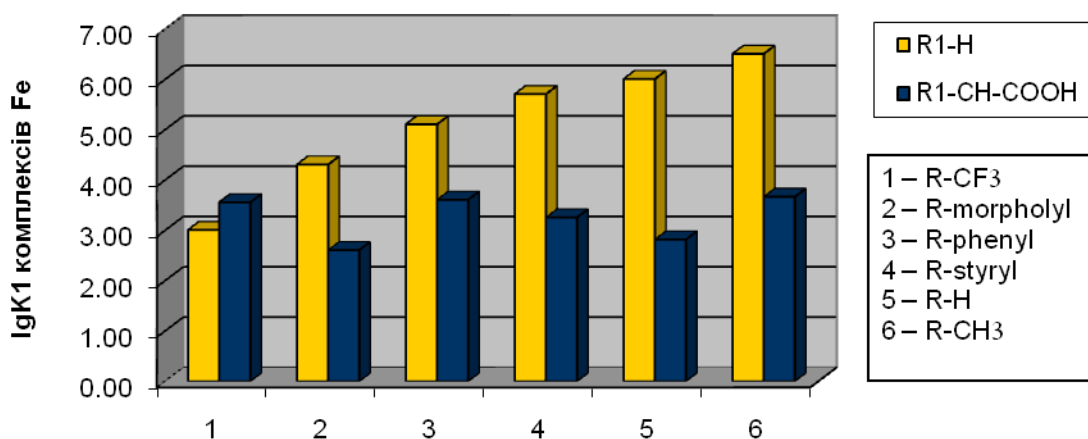


Рис. 3.19. Порівняльна характеристика стійкості комплексів ферум(II) серед SH- (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) та відповідних карбонових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

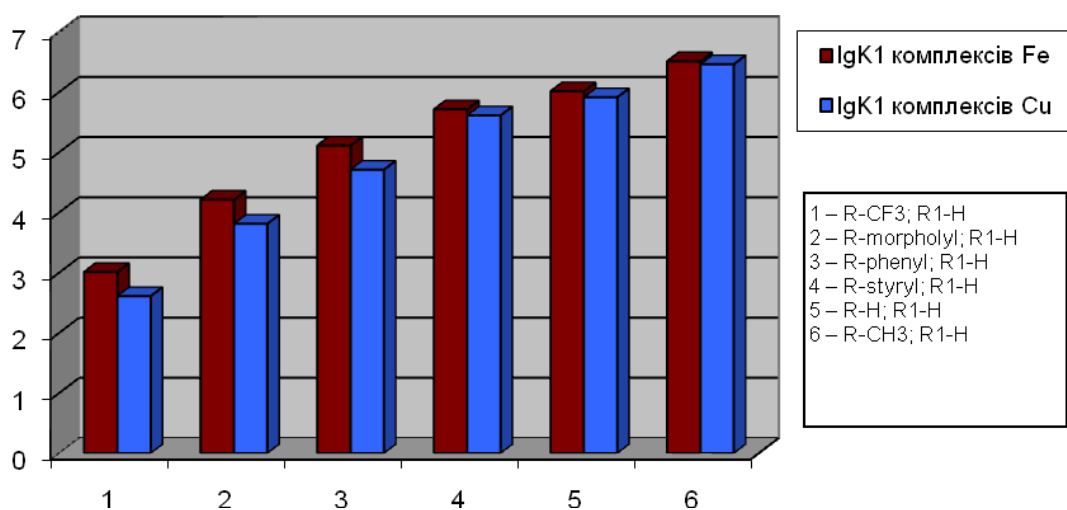


Рис. 3.20. Порівняльна характеристика стійкості комплексів купруму та феруму серед SH-кислот (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

За допомогою потенціометричного титрування визначено константи стійкості комплексів ряду сульфурвмісних хіназолінів із катіонами двовалентних купруму та феруму. SH-кислоти (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) в більшості випадків утворюють стійкіші комплекси за відповідні карбонові кислоти (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2), причому катіони феруму зв'язуються краще. Виявлено лінійну залежність сили комплексоутворення від констант Гамета, що очевидно пов'язано із впливом індукційного ефекту замісника у положенні 2 піримідинового циклу на рKa відповідної кислоти.

3.5. Дослідження анодного окиснення похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону

Полярографічний метод аналізу - це метод, який ґрунтується на вимірюванні сили струму, що виникає у процесі електролізу досліджуваного розчину. Об'єктами полярографічного аналізу є не тільки неорганічні речовини або йони, але й багато органічних речовин, здатних до електрохімічних перетворень. Полярографічний метод аналізу має широке застосування у дослідженнях, оскільки він надзвичайно чутливий і дає змогу працювати з дуже розбавленими розчинами та їх невеликими об'ємами. Цей метод дає можливість визначати окисно-відновні характеристики різних систем, кінетику швидких та повільних реакцій, досліджувати залежність реакційної здатності біологічно-активних речовин від їх хімічної структури [236, 237].

Більшість органічних сполук погано розчиняється у воді. Метод полярографії дозволяє уникнути труднощі з розчинністю, використовуючи неводні розчинники. Неводні розчинники, які останні роки набули широкого застосування у електрохімічних дослідках, дозволили вивчати реакції анодного окиснення сульфурвмісних сполук [238]. У результаті локального окиснення сульфурвмісних груп утворюються (сульфід $\rightarrow$ сульфоксид $\rightarrow$ сульфон) або зв'язок сульфур – сульфур. Утворення димерних продуктів пов'язано з високою стабільністю дикатионів. Анодне окиснення сульфідів супроводжується утворенням трьох типів продуктів: сульфоксидів та сульфонів (рівн. 3.7); псевдодимерних сульфонієвих солей (рівн. 3.8); дисульфідів (рівн. 3.9).



Окиснення гетероциклічних тіокарбонільних сполук може призводити до утворення проміжного дикатиона дисульфиду з подальшим утворенням його кисневого аналогу та діоксиду сульфуру.

Вивчення анодного окиснення сульфурвмісних гетероароматичних сполук показало, що на першій стадії катіон-радикал взаємодіє з нуклеофілом, при цьому утворений комплекс окиснюється другою катіон-радикальною часткою. Присутність води у всіх наведених раніше випадках призводить до окиснення сульфурвмісних груп до сульфоксиду.

Існує певний зв'язок між будовою молекули та її здатністю до електрохімічного перетворення. Електрохімічний процес може локалізуватися на окремій функціональній групі, якщо вона не споріднена з

іншими або зачіпати систему кон'югованих зв'язків у цілому. Суттєвим є наявність у молекулі крім електрохімічних й інших груп, які не приймають участі у процесі, але своїм електронним або стеричним ефектом впливають на електрохімічний процес. Легкість з якою проходить електровідновлення або електроокиснення молекули визначається розподілом електронної густини, а чисельною характеристикою її служить значення потенціалу півхвилі, який є якісною характеристикою сполуки і залежить від її природи та середовища, в якому проводилося визначення. Існує два напрямки кількісної оцінки впливу електронної будови молекули на $E_{1/2}$:

- співвідношення значень $E_{1/2}$ при окисненні - відновленні різних активних груп;
- співвідношення значень $E_{1/2}$ однієї і тієї групи при зміні природи або положенні інших груп.

Перше направлення ґрунтується на основі квантово-хімічних розрахунків, а друге на основі застосування рівняння лінійної зміни енергії.

Перше направлення безумовно є більш загальним прийомом кількісної оцінки впливу електронної будови органічної молекули на потенціал півхвилі та відбувається співставленням величини $E_{1/2}$ з квантово-механічними розрахунками. Насамперед це значення енергії вищих зайнятих молекулярних орбіталей для процесу електроокиснення. Доведено [239], що для процесів електроокиснення у серії споріднених сполук справедливо

рівняння Маккол-Хойтинка:

$$E_{1/2} = K \cdot m_{n-1} + C \quad (3.10)$$

де $E_{1/2}$ - потенціал півхвилі досліджуваної серії сполук;

K - константа, яка визначається за даними дослідів та дорівнює

β інтегралу зв'язку (резонансному інтегралу) для даної серії;

m_{n-1} - коефіцієнт енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі;

C - емпірична константа, яка характерна для даного класу сполук, визначається у вольтах.

У цьому рівнянні значення $E_{1/2}$ пропорційно енергії вищих зайнятих молекулярних орбіталей та за фізичною суттю відповідає потенціалу іонізації

Анодне окиснення похідних 4-(3Н)хіназолінтіону проводили у межах потенціалу від 0 до 1,5 В. Поляризаційні криві в координатах сила струму I потенціал E характеризували потенціал півхвилі $E_{1/2}$, який є якісною характеристикою сполуки (рис. 3.21) і залежить від її природи, а також від геометрії та впливу замісників. Отримані данні наведені у табл. 3.7.

В подальшому нами було досліджено зв'язок між реакційною здатністю досліджуваних сполук та їх структурними характеристиками, одержаними на основі квантово-хімічних розрахунків (додатки З, К, Л). Для цього загальна вибірка сірковмісних хіназолінів була розбита на підвибірки за хімічною ознакою кислоти: (хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонові кислоти (1.2-1.6), (2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонові кислоти (2.2-2.6),

2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтові кислоти (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2), 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіони (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1), 1-феніл-2-[2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанони (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3). За допомогою методу найменших квадратів (StepRegression для Excel 2000) проведено множинний регресійний аналіз, де розраховані дескриптори взяті в якості незалежних, а потенціал півхвилі - в якості залежної величини.

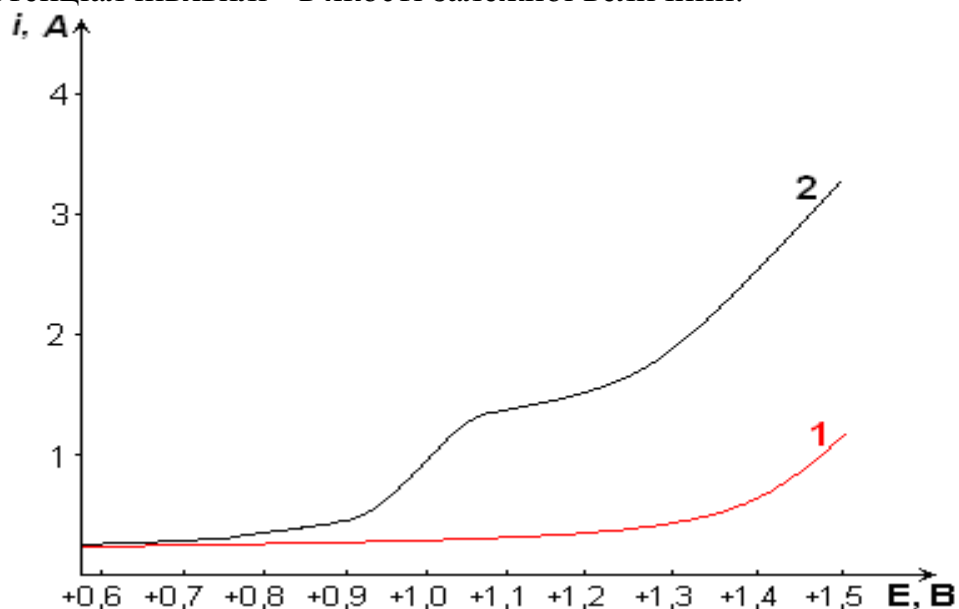


Рис. 3.21. Польорографічна крива фонового розчину (1) та польорографічна півхвиля сполуки 1.2 (2)

Таблиця 3.7

Величини $E_{1/2}$ досліджуваних похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону

Сполуки	R	R ₁	$E_{1/2}$
1	2	3	4
1.2	-H	-CH ₂ COOH	0,980
1.3	-H	-CH(CH ₃)COOH	0,965
1.4	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	0,960
1.5	-H	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	0,950
1.6	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	0,970
2.2	-CH ₃	-CH ₂ COOH	0,940
2.3	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	0,930
2.4	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	0,925
2.5	-CH ₃	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	0,915
2.6	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	0,935

6.1	-CF ₃	-H	1,060
7.1	N-морфоліл	-H	0,740

Продовж. табл. 3.7

1	2	3	4
3.1	-C ₆ H ₅	-H	0,890
5.1	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	0,820
1.1	-H	- H	0,990
2.1	-CH ₃	-H	0,955
6.2	-CF ₃	-CH ₂ COOH	1,040
3.2	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	0,870
5.2	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	0,800
7.2	N-морфоліл	-CH ₂ COOH	0,730
1.7	-H	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	1,140
2.7	-CH ₃	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	1,130
6.3	-CF ₃	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	1,070
5.3	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	1,030
3.3	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	1,04
4.2	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	0,997
7.3	N-морфоліл	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	0,995

Дослідження кореляцій між значеннями параметрів сульфурвмісних хіназолінів та їх здатністю до анодного окиснення виявило, що для кислот спостерігаються досить схожі тенденції залежності. Так для (хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот та 2-метил-(хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот виявлено залежність від енергії напруження зв'язків, кутів, двогранних кутів, енергії ван-дер-ваальсових взаємодій, енергії вигину зв'язків та кутів, загальної енергії, енергії зв'язування, енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі, хімічного потенціалу.

Для (хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (сполуки 1.2-1.6) спостерігається пряма залежність від загальної енергії ($r=0.981$, $S=0.002$) та енергії зв'язування ($r=0.980$, $S=0.0026$), хімічного потенціалу ($r=0.983$, $S=0.003$).

$$E_{1/2} = 0,366 \cdot \text{Chem.poten.} - 0,65 - (\text{хіназолін-4-ілтію})\text{алкілкарбонові} \\ \text{кислоти.} \quad (3.11)$$

Такі ж залежності виявлені і для 2-метил-(хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (сполуки 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6): загальна енергія ($r=0.980$,

$S=0.002$) та енергія зв'язування ($r=0.979$, $S=0.002$), хімічний потенціал ($r=0.975$, $S=0.003$).

$$E_{1/2} = 0,275 \cdot \text{Chem.poten.} - 0,25 \cdot 2\text{-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові} \\ \text{кислоти} \quad (3.12)$$

Висока енергія ВЗМО обумовлює здатність речовини окислюватися, внаслідок чого збільшення значення $E_{\text{ВЗМО}}$ в ряді сполук близької структури теоретично має супроводжуватися збільшенням відновних властивостей. В якості експериментального показника, який безпосередньо характеризує відновні властивості, ми використовували потенціал півхвилі. Так, одержана нами кореляційна залежність між полярографічно встановленою величиною $E_{1/2}$ та розрахованою $E_{\text{ВЗМО}}$ в ряду для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот характеризувалася обернено пропорційною залежністю і коефіцієнтами кореляції ($r=0.989$, $S=0.002$) та ($r=0.959$, $S=0.003$) відповідно, що свідчить про наявність гарної лінійної залежності між досліджуваними величинами. Відповідні регресійні прямі та рівняння лінійної регресії наведені на (рис. 3.22 та 3. 23).

$$E_{1/2} = -0,366 \cdot \text{НОМО} - 1,47 - (\text{хіназолін-4-ілтїо)алкіл карбонові} \\ \text{кислоти} \quad ; \quad (3.13)$$

$$E_{1/2} = -0,274 \cdot \text{НОМО} - 0,86 - 2\text{-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові} \\ \text{кислоти.} \quad (3.14)$$

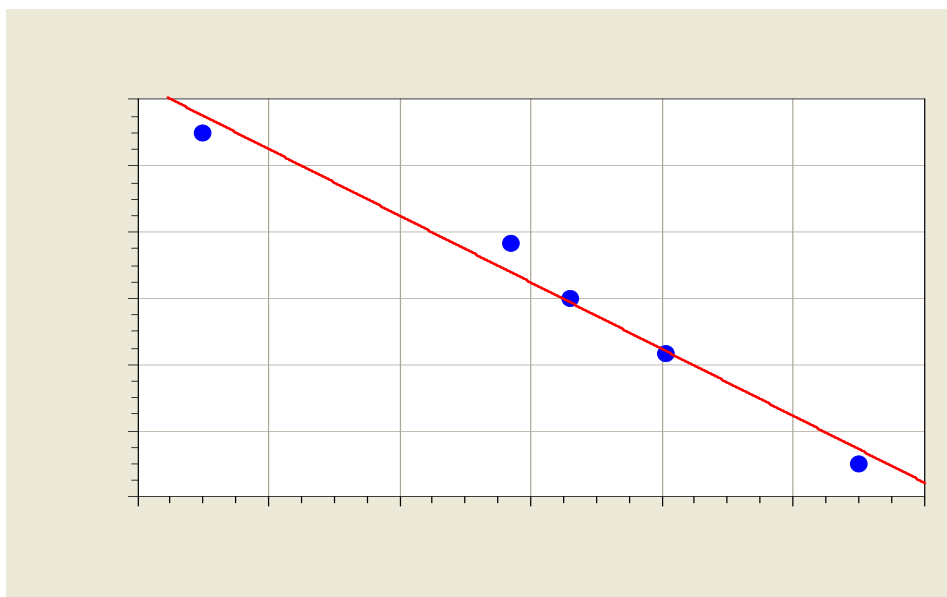


Рис. 3.22. Залежність потенціал півхвилі $E_{1/2}$ від енергії ВЗМО для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

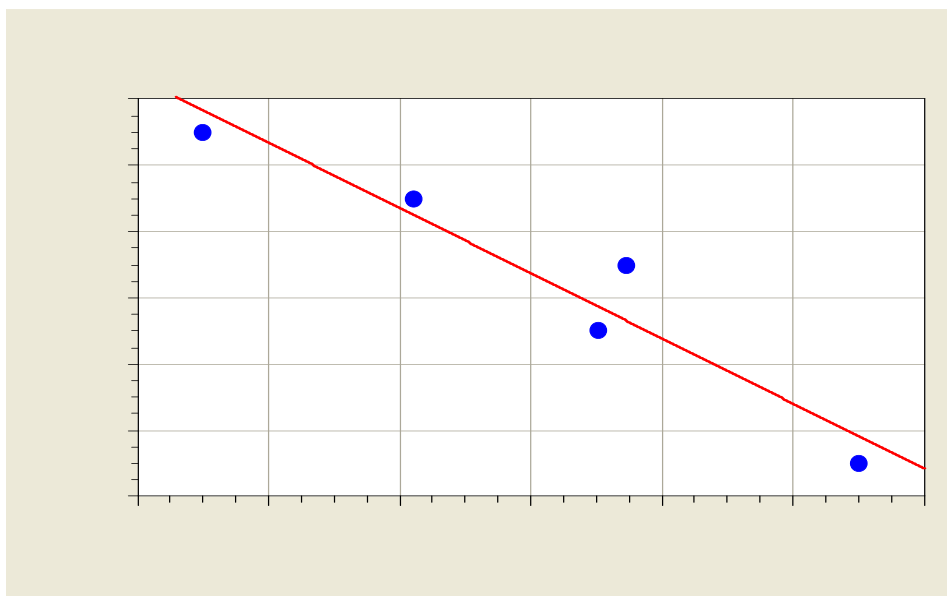


Рис. 3.23. Залежність потенціал півхвилі $E_{1/2}$ від енергії ВЗМО для 2-метил-(хіназолін-4-ілтю)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Зворотна залежність спостерігається для (хіназолін-4-ілтю)алкілкарбонових кислот по відношенню до енергії напруження зв'язків - Bond ($r=0.947$, $S=0.004$) (рис. 3.24), енергії кутів - Angle ($r=0.854$, $S=0.007$), двогранних кутів - Dihedral ($r=0.868$, $S=0.006$), енергії вигину зв'язків та кутів (Stretch-bend) ($r=0.946$, $S=0.004$) (рис. 3.25), енергії ван-дер-ваальсових взаємодій (Vdw) ($r=0.922$, $S=0.005$) (рис. 3.26).

$$E_{1/2} = -0,062 \cdot \text{Bond} + 0,99; \quad (3.15)$$

$$E_{1/2} = -0,194 \cdot \text{Stretch-bend} + 0,98. \quad (3.16)$$

Для 2-метил-(хіназолін-4-ілтю)алкілкарбонових кислот (2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6) спостерігається наступна залежність від енергії напруження зв'язків - Bond ($r=0.969$, $S=0.003$) (рис. 3.27), енергії кутів - Angle ($r=0.898$, $S=0.005$), двогранних кутів - Dihedral ($r=0.916$, $S=0.004$), енергії ван-дер-ваальсових взаємодій (Vdw) ($r=0.802$, $S=0.007$), енергії вигину зв'язків та кутів (Stretch-bend) ($r=0.980$, $S=0.002$) (рис. 3.28).

$$E_{1/2} = -0,053 \cdot \text{Bond} + 0,95; \quad (3.17)$$

$$E_{1/2} = -0,173 \cdot \text{Stretch-bend} + 0,95. \quad (3.18)$$

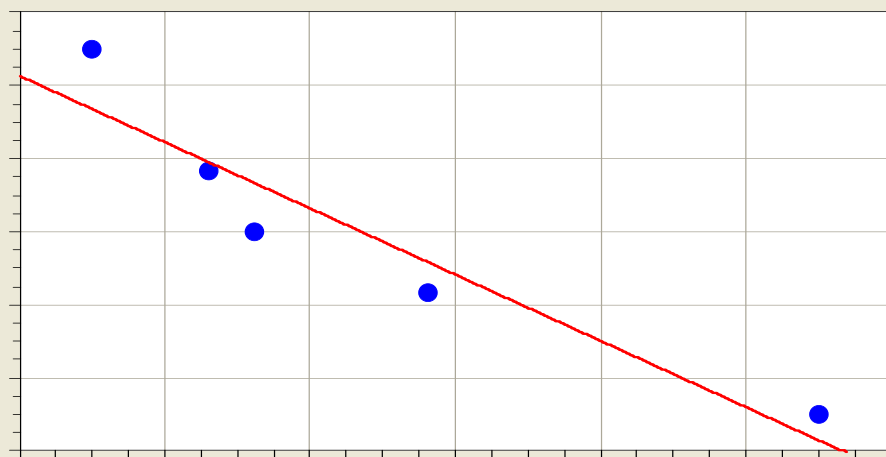


Рис. 3.24. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії напруження зв'язків для (хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

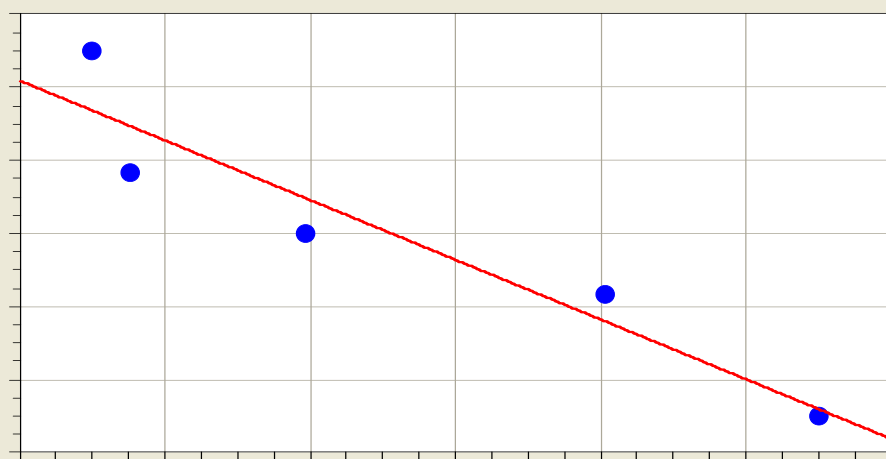


Рис. 3.25. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії вигину зв'язків та кутів (Stretch-bend) для (хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

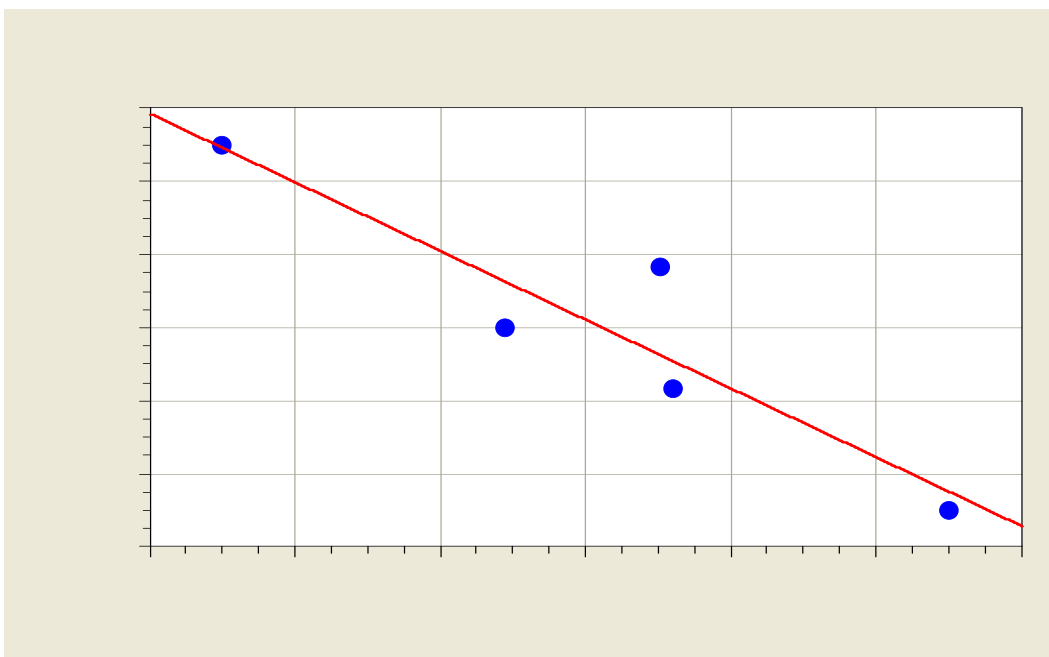


Рис. 3.26. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від V_{dw} для (хіназолін-4-ілітіо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

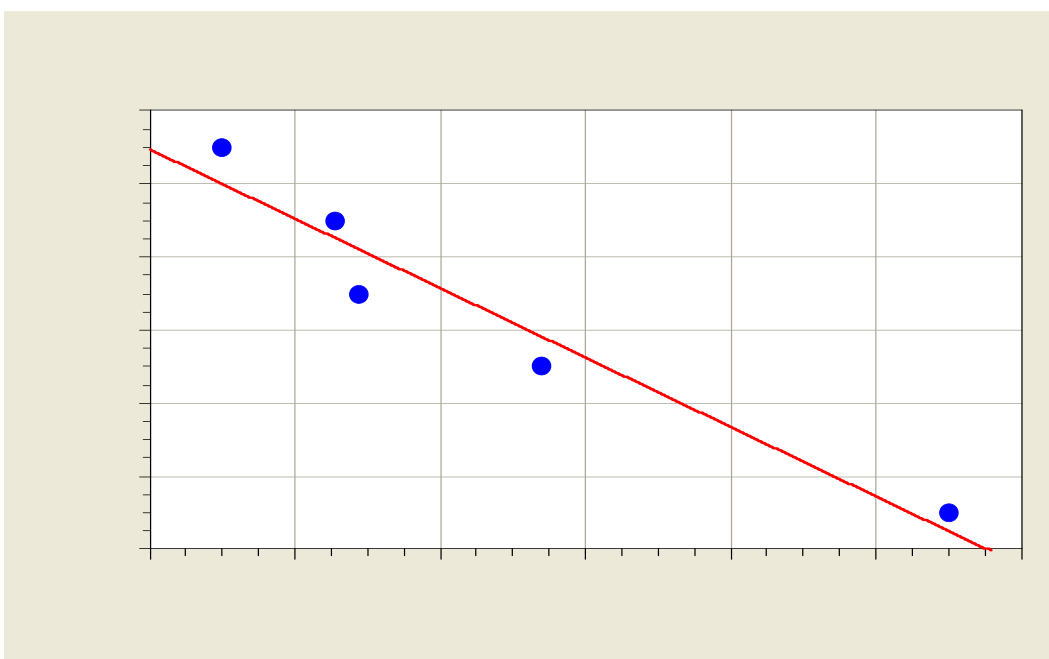


Рис. 3.27. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії напруження зв'язків для 2-метил-(хіназолін-4-ілітіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

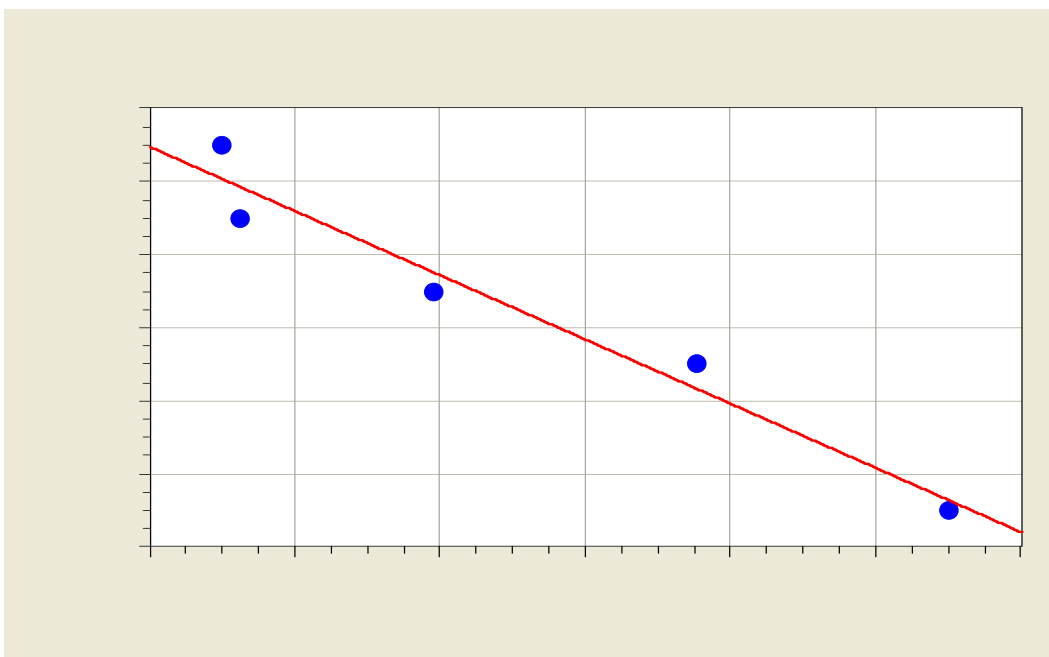


Рис. 3.28. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від Stretch-bend для 2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) також спостерігається обернено пропорційна залежність від значень енергії ВЗМО ($r=0.991$, $S=0.017$) (рис. 3.29), значень енергії кутів - Angle ($r=0.972$, $S=0.028$) (рис. 3.30).

$$E_{1/2} = -0,258 \cdot \text{HOMO} - 0,77; \quad (3.19)$$

$$E_{1/2} = -0,067 \cdot \text{Angle} + 1,09. \quad (3.20)$$

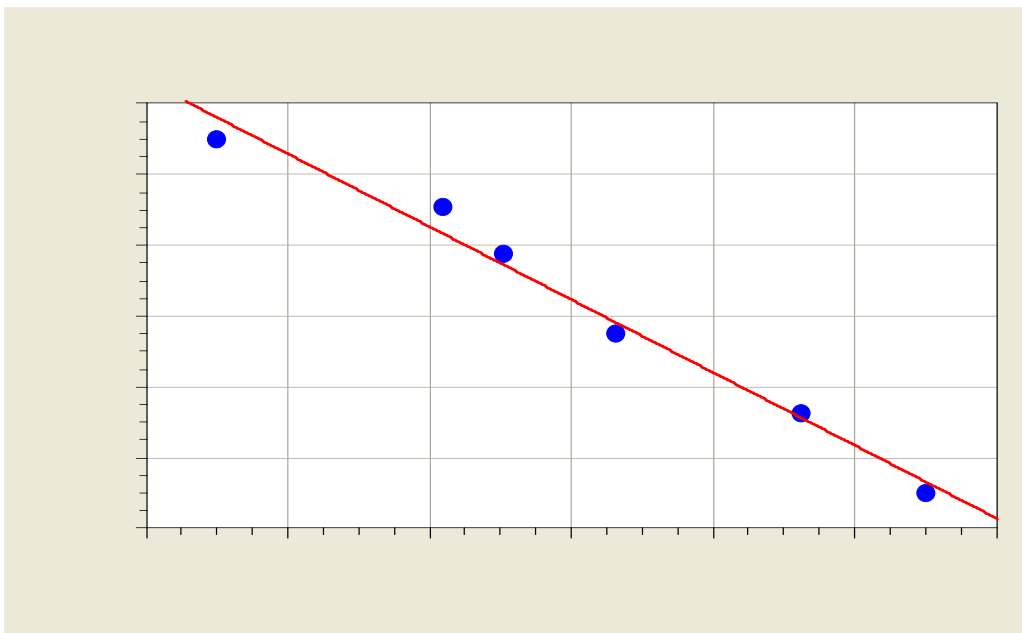


Рис. 3.29. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії ВЗМО для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

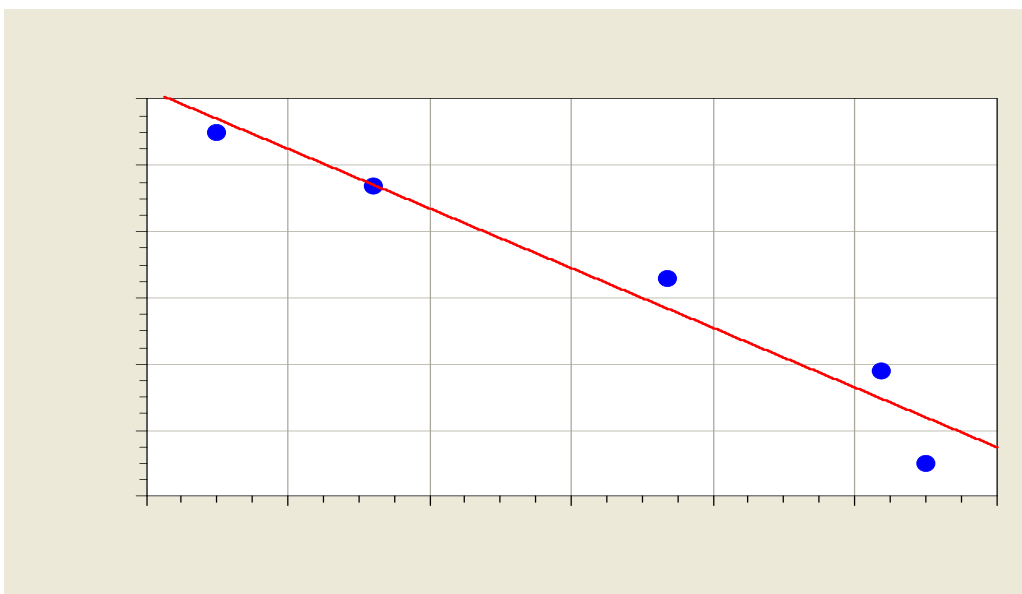


Рис. 3.30. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії кутів для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

Пряма залежність потенціалу півхвилі для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) спостерігається від хімічного потенціалу ($r=0.928$, $S=0.048$) (рис. 3.31), електростатичних взаємодій (Electrostat) ($r=0.925$, $S=0.049$), енергія зв'язування ($r=0.995$, $S=0.042$) (рис. 3.32), енергетичної щільності ($r=0.856$, $S=0.067$).

$$E_{1/2} = 0,34 \cdot \text{Chem.poten.} - 0,59; \quad (3.21)$$

$$E_{1/2} = 0,045 \cdot \text{Electrostat.} - 0,96; \quad (3.22)$$

$$E_{1/2} = 0,00012 \cdot \text{Binding} + 1,316. \quad (3.23)$$

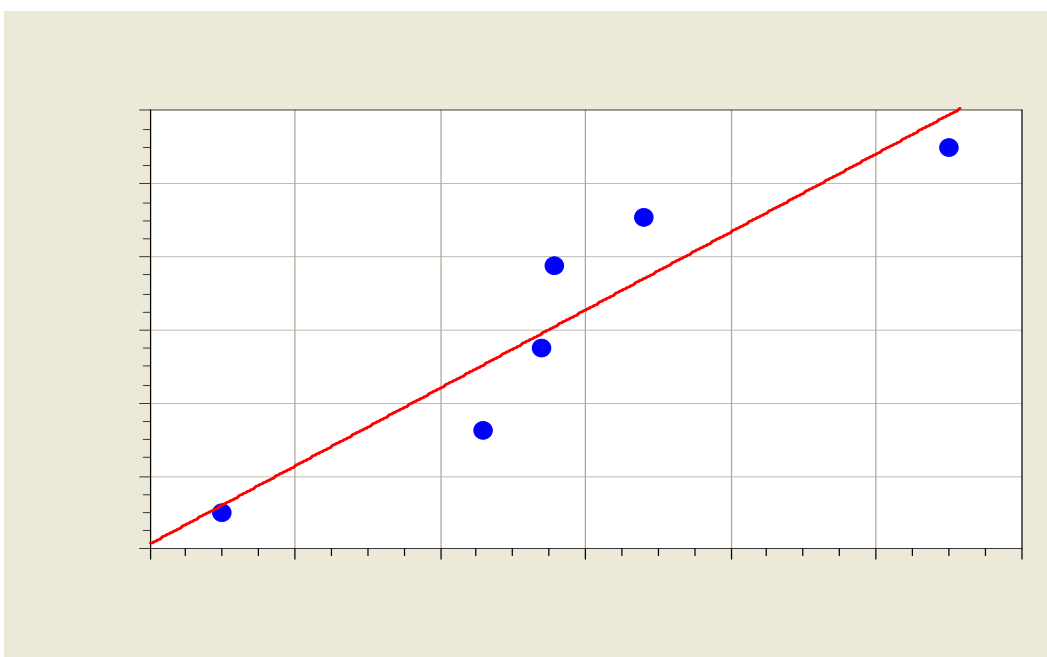


Рис. 3.31. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від хімічного потенціалу для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

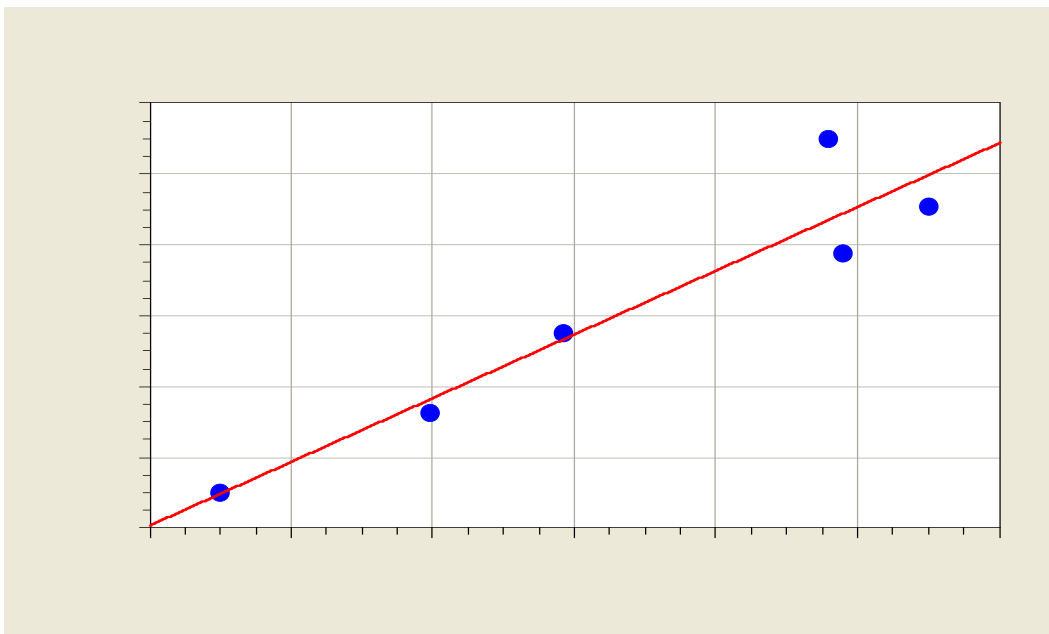


Рис. 3.32. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії зв'язування для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

Зворотно пропорційна залежність від значень енергії ВЗМО ($r=0.995$, $S=0.013$) (рис. 3.33), енергії ВЗМО ($r=0.931$, $S=0.047$) квантово-механічним алгоритмом AM1, енергії кутів - Angle ($r=0.995$, $S=0.011$) (рис. 3.34) спостерігається для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1).

$$E_{1/2} = -0,234 \cdot \text{HOMO} - 0,62; \quad (3.24)$$

$$E_{1/2} = -0,391 \cdot \text{HOMO (AM1)} - 2,570; \quad (3.25)$$

$$E_{1/2} = -0,069 \cdot \text{Angle} + 1,053. \quad (3.26)$$

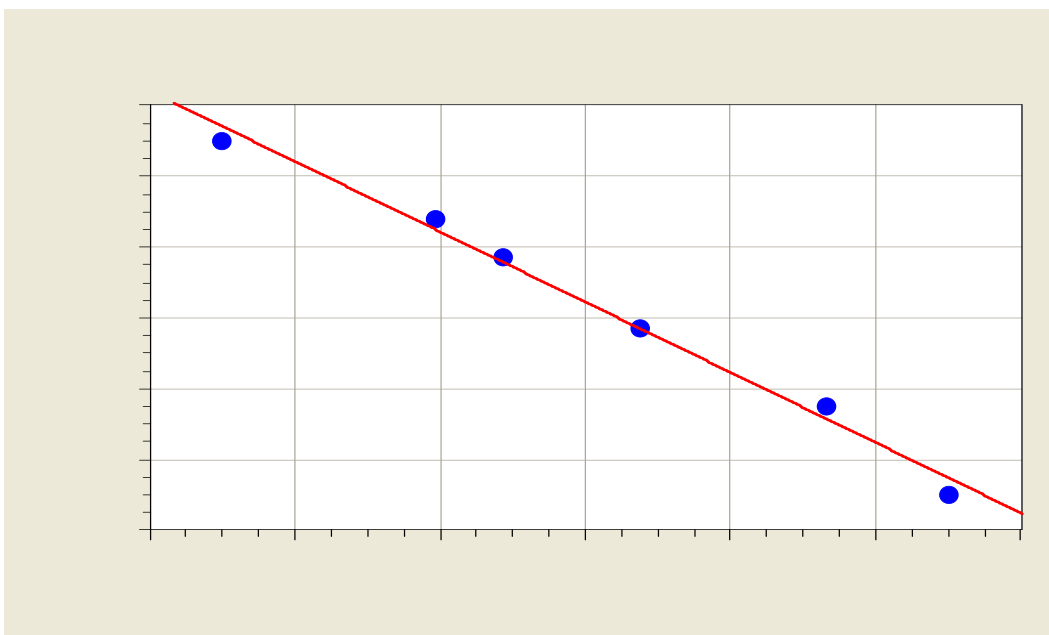


Рис. 3.33. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії ВЗМО для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

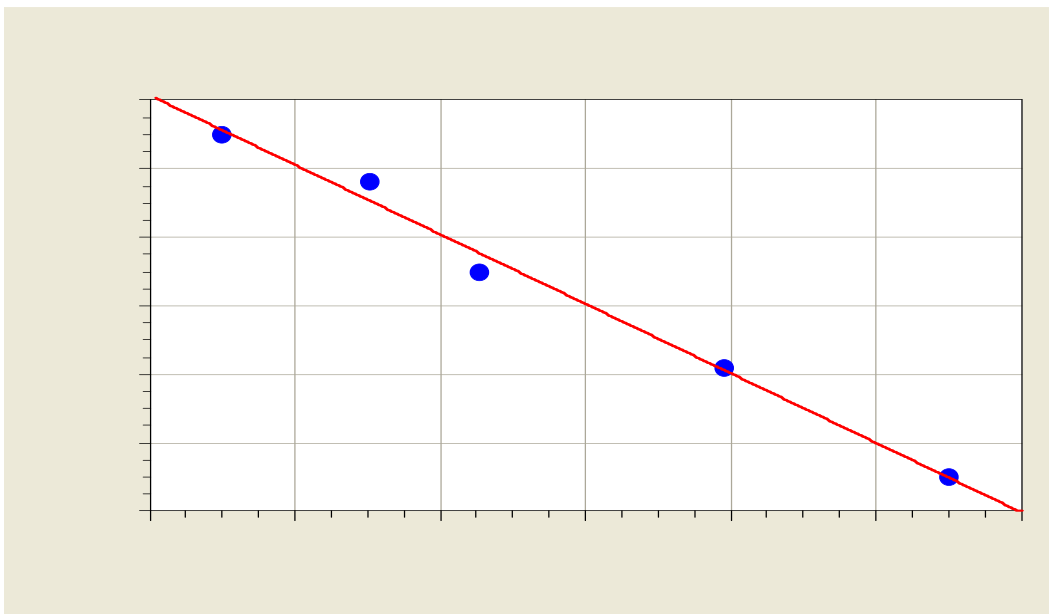


Рис. 3.34. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії кутів для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

Висока кореляційна залежність відмічена для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) від хімічного потенціалу ($r=0.959$, $S=0.037$) (рис. 3.35).

$$E_{1/2} = 0,331 \cdot \text{Chem.poten.} - 0,542. \quad (3.27)$$

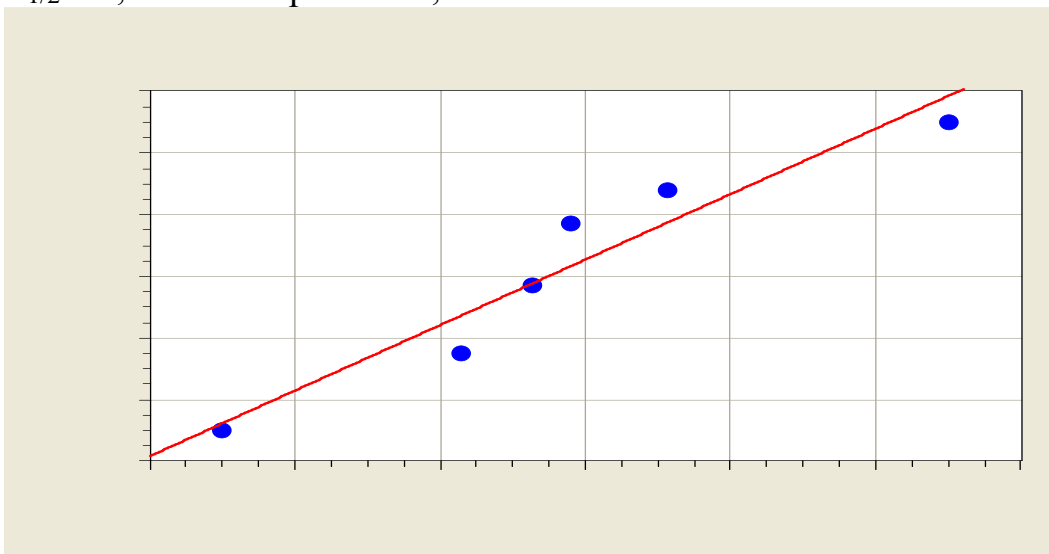


Рис. 3.35. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від хімічного потенціалу для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

Для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілітіо)етвонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) одержано зворотну залежність від енергії ВЗМО ($r=0.977$, $S=0.014$) (рис. 3.36), м'якості (Softness) ($r=0.928$, $S=0.024$), електронної густини (Electron Density) ($r=0.921$, $S=0.025$), від енергії напруження зв'язків - Bond ($r=0.794$, $S=0.039$).

$$E_{1/2} = -0,094 \cdot \text{HOMO} + 0,515; \quad (3.28)$$

$$E_{1/2} = -0,602 \cdot \text{Softness} + 1,412. \quad (3.29)$$

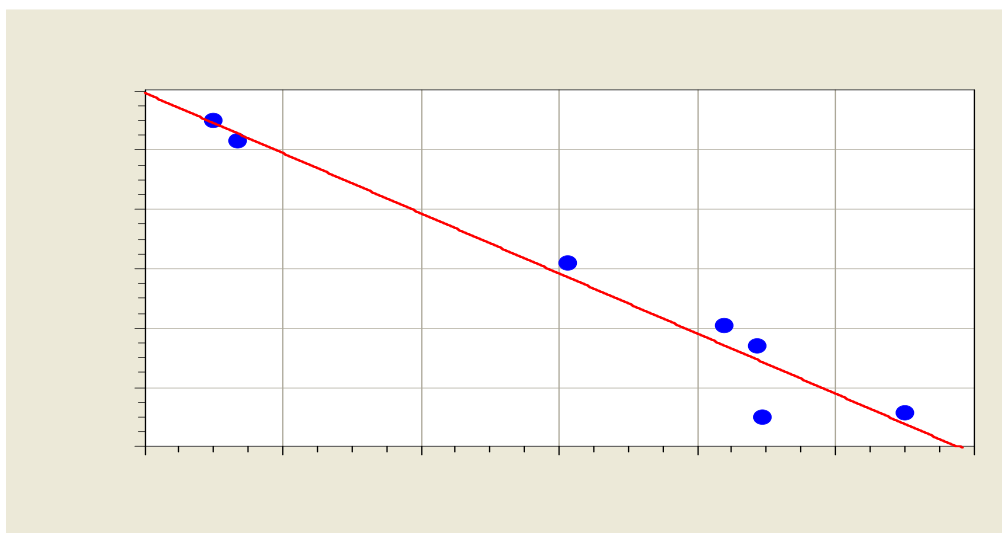


Рис. 3.36. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії ВЗМО для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Пряма залежність для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) спостерігається від енергії зв'язування (Binding energy) ($r=0.894$, $S=0.029$) (рис. 3.37), енергетичної щільності ($r=0.943$, $S=0.021$) (рис. 3.38), жорсткості (Hardens) ($r=0.943$, $S=0.021$), хімічного потенціалу ($r=0.984$, $S=0.012$) (рис. 3.39).

$$E_{1/2} = 0,195 \cdot \text{Hardens} + 0,718; \quad (3.30)$$

$$E_{1/2} = 0,174 \cdot \text{Chem.poten.} + 0,358. \quad (3.31)$$

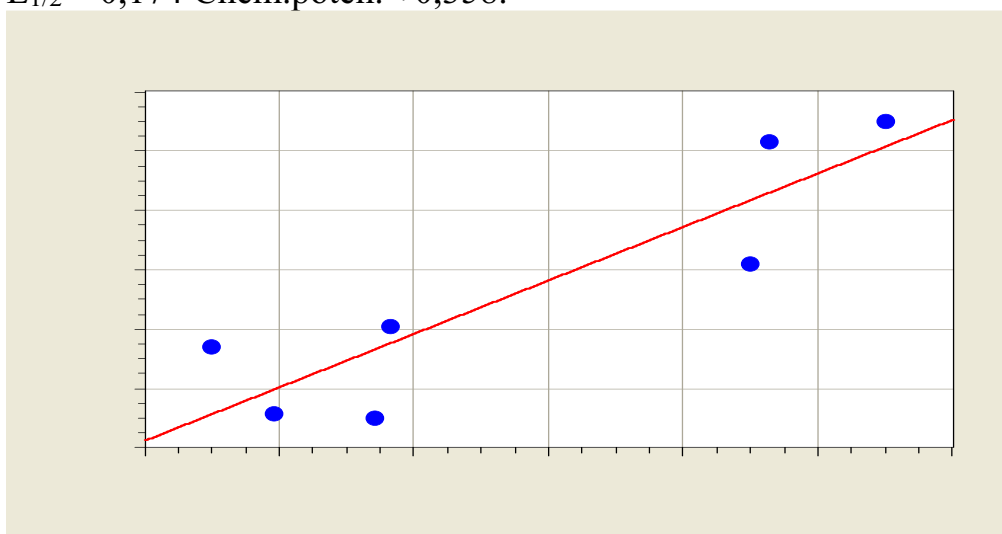


Рис. 3.37. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергії зв'язування для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

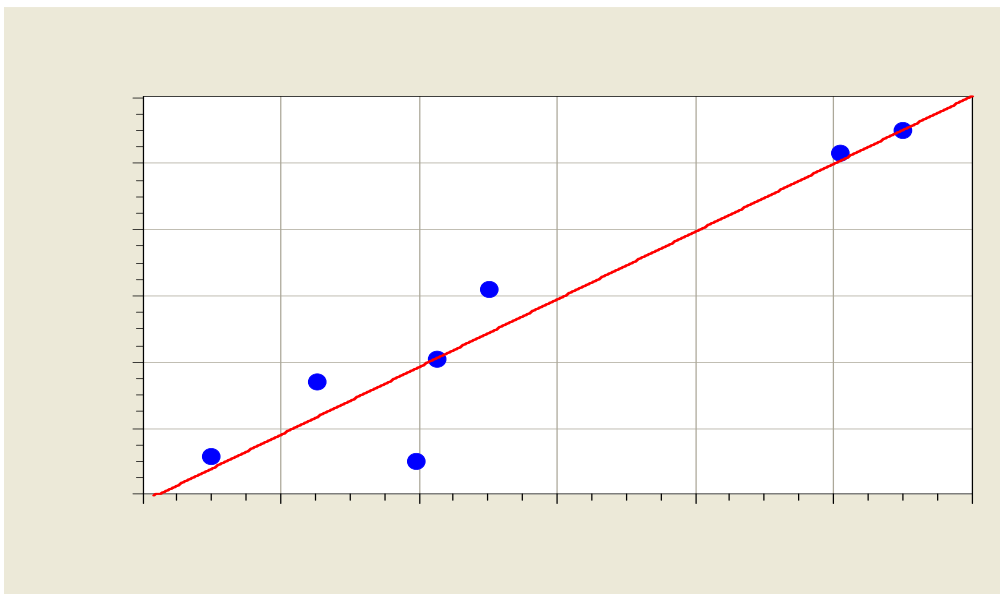


Рис. 3.38 Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від енергетичної щільності для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

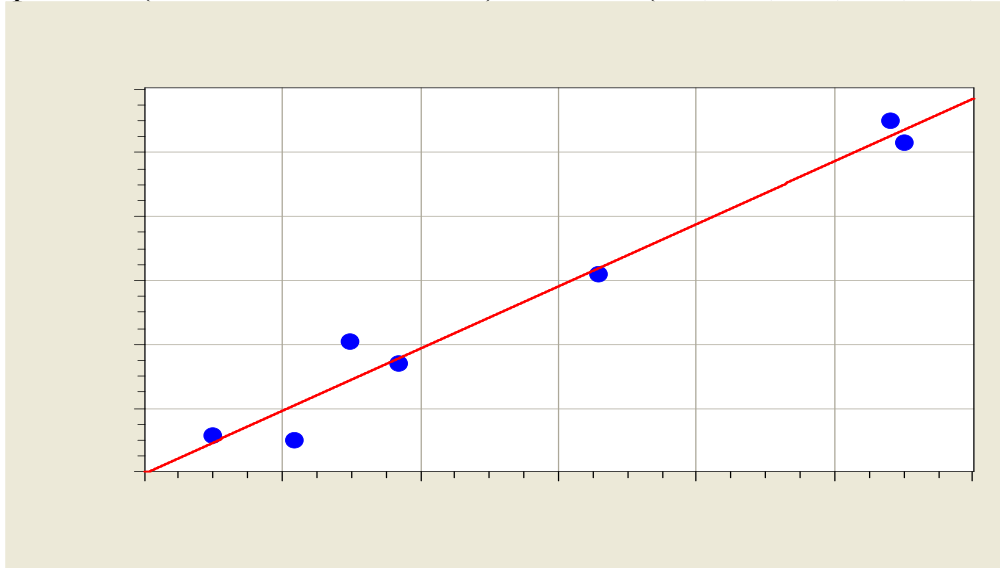


Рис. 3.39. Залежність потенціалу півхвилі $E_{1/2}$ від хімічного потенціалу для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Проведено анодне окиснення похідних 2-*R*-4(3*H*)-хіназолінтіону методом полярографії. Для всіх сполук відмічено зворотну залежність від енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) та пряма залежність від хімічного потенціалу, енергетичної щільності.

3.6. Визначення окисно-відновних потенціалів похідних 2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-тіону

Всі реакції, які відбуваються у живому організмі, супроводжуються електрохімічними явищами, які можна розділити на дві групи:

- процеси, що супроводжуються переносом іонів без зміни їх заряду;
- процеси зумовлені міжмолекулярним переносом електронів, виникненням окисно-відновних потенціалів та утворенням енергії,

необхідної для життєдіяльності організму.

Величина окисно-відновного потенціалу залежить від співвідношення a (окисн.) / a (відн.). Зростання a (окисн.) / a (відн.) збільшує потенціал, підсилює окисну дію; зменшення цього співвідношення знижує окисно-відновний потенціал, підсилює відновну дію.

Величина окисно-відновного потенціалу служить мірою окисненої або відновної здатності системи. Чим більше окисно-відновний потенціал, тим сильніші її окисні властивості і навпаки. Знання величини окисно-відновного потенціалу дозволяє робити висновок про напрямок реакції. Окисником буде виступати та система, величина окисно-відновного потенціалу якої більша при контакті двох систем [240].

Окисно-відновний потенціал є функцією електронної будови системи та може служити кількісною характеристикою її реакційної здатності [241]. Отже цілком вірогідна кореляція поміж величиною окисно-відновного потенціалу та біологічної активності сполук.

Однією з характеристик сполук ряду похідними 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону є наявність гетероциклічного основного атому нітрогену, який має здатність до протонування і тим самим безпосередньо впливати на хід окисно-відновного процесу при різних значеннях рН [242]. Тому схема електродної реакції пов'язана з протонуванням по гетероциклічному атому нітрогену та має наступний вигляд:



У процесі виконання роботи встановлено, що для(хіназолін-4-ілтіо)-алкілкарбонових кислот (1.2-1.6), 2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6), 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2), 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3), залежність потенціалу являється лінійною з нахилом - 58 мВ/од. рН, що свідчить про перебіг окисно-відновного процесу за участю одного протону та одного електрону за схемою:



У якості прикладу наведена лінійна залежність потенціалу сполуки 1.2 від pH у межах - 58 мВ/од. рН на рис. 3.40

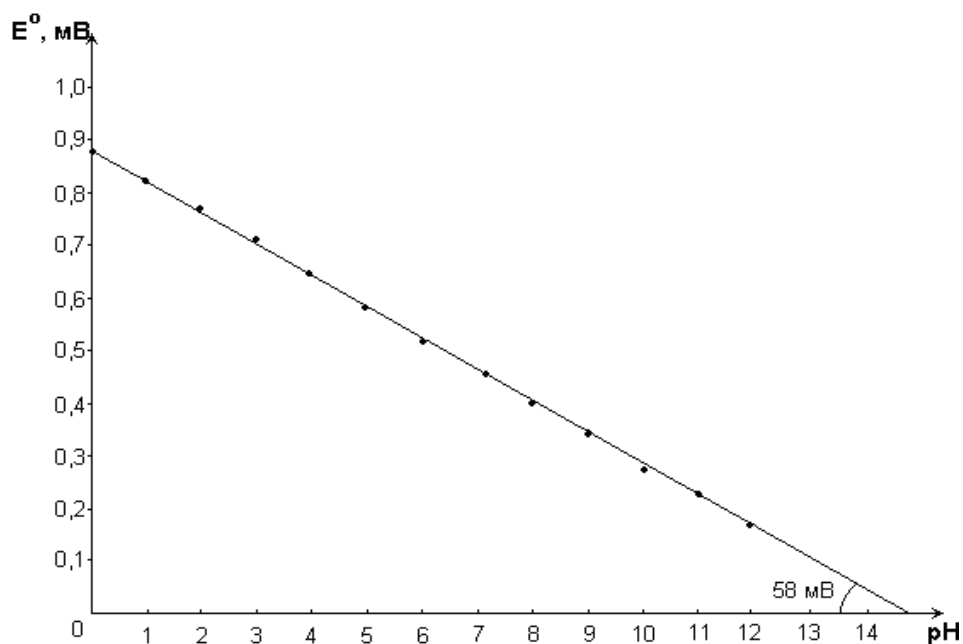
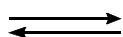


Рис. 3.40. Лінійна залежність потенціалу від pH , сполука 1.2

Для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1), на відміну від попередньо зазначених сполук, залежність потенціалу являється лінійною, але кут нахилу складає 29 мВ/од. pH, що свідчить про перебіг окисно-відновного процесу за участю двох протонів та двох електронів за схемою:



-

(3.34)

У якості прикладу наведена лінійна залежність потенціалу сполуки 7.1 від pH у межах - 29 мВ/од. pH на рис. 3.41. На основі залежності $E-pH$ були розраховані значення стандартних окисно-відновних потенціалів досліджуваних сполук. Дані наведені у табл. 3.8.

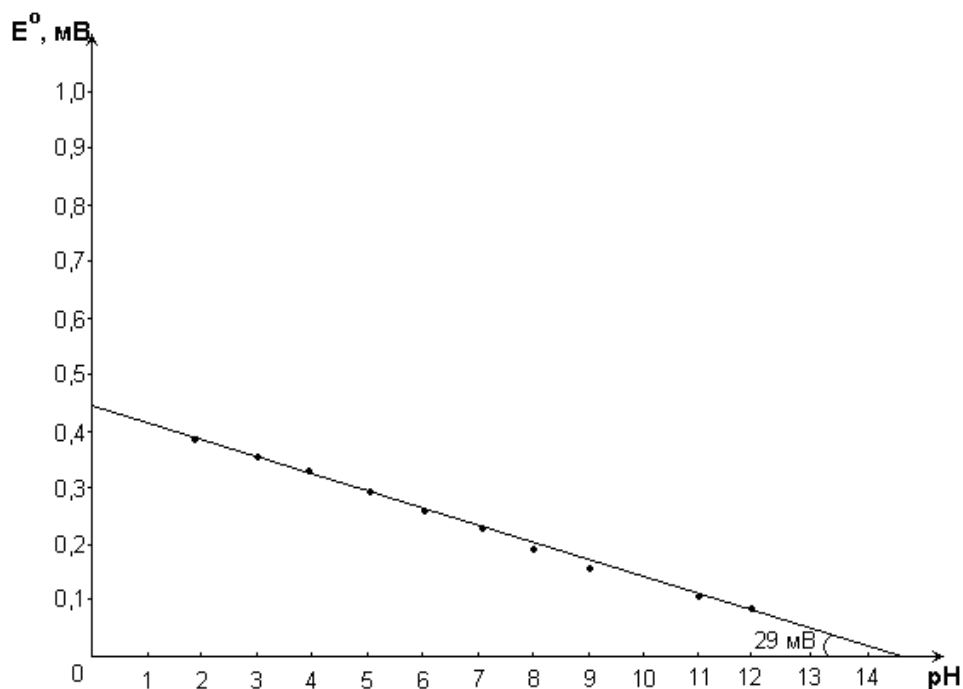


Рис. 3.41. Лінійна залежність потенціалу від pH , сполука 7.1

Стандартні окисно-відновні потенціали похідних 4-(3Н)хіназолінтіону

Сполуки	R	R ₁	Окисно-відновний
1	2	3	4
1.2	-H	-CH ₂ COOH	0,8688
1.3	-H	-CH(CH ₃)COOH	0,8576
1.4	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	0,8295
1.5	-H	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	0,8168
1.6	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	0,9034
2.2	-CH ₃	-CH ₂ COOH	0,8449
2.3	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	0,8406
2.4	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	0,8126
2.5	-CH ₃	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	0,8065
2.6	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	0,8956
6.1	-CF ₃	-H	0,5520
7.1	N-морфоліл	-H	0,4456
3.1	-C ₆ H ₅	-H	0,4895
5.1	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	0,4695

Продовж. табл. 3.8

1	2	3	4
1.1	-H	-H	0,5295
2.1	-CH ₃	-H	0,5091
6.2	-CF ₃	-CH ₂ COOH	0,9149
3.2	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	0,8241
5.2	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	0,8145
7.2	N-морфоліл	-CH ₂ COOH	0,7706
1.7	-H	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	0,8767
2.7	-CH ₃	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	0,8884
6.3	-CF ₃	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	0,8267
5.3	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	0,7832
3.3	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	0,7769
4.2	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	0,7717

7.3	N-морфоліл	$-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_5$	0,7709
-----	------------	---	--------

Так для 2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) спостерігалось зменшення значень окисно-відновного потенціалу у порівнянні з (хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбоновими кислотами (1.2-1.6). Отже, введення у молекулу метильного радикалу (донорного замісника) у положенні 2 та збільшення вуглецевого ланцюга у положенні 4 підвищує основні властивості та здатність до протонування. Чим менше значення окисно-відновного потенціалу тим легше відбувається окиснення сполуки. Порівняльна характеристика окисно-відновних потенціалів 2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) та (хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) наведена на рис. 3.42.

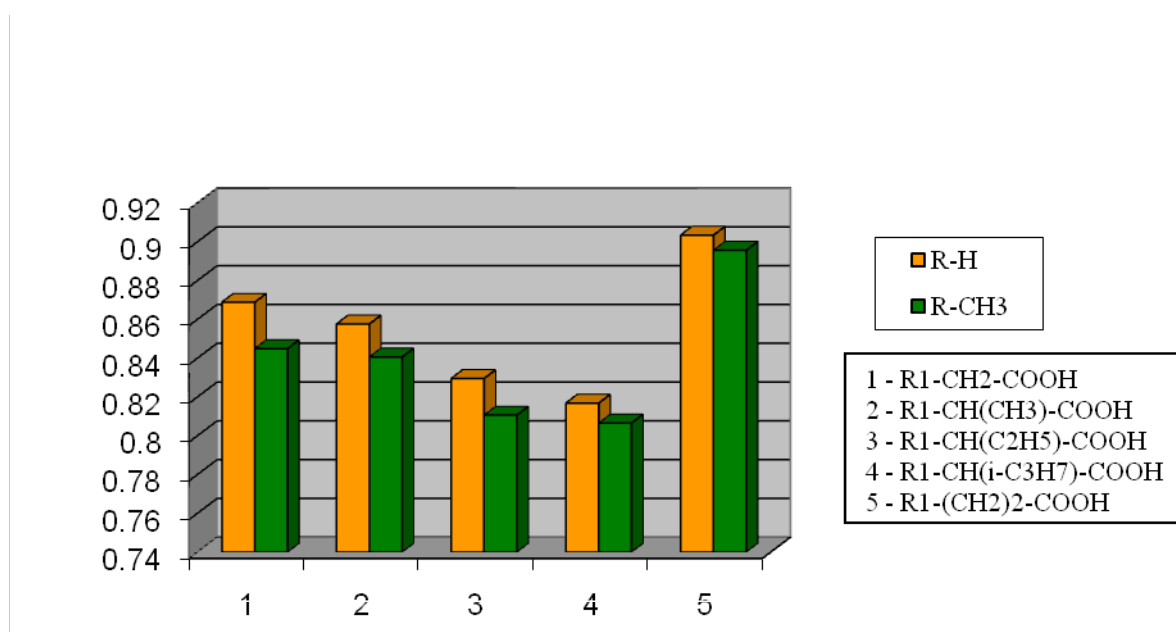


Рис. 3.42. Порівняння стандартних окисно-відновних потенціалів (хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

В подальшому було досліджено зв'язок між реакційною здатністю досліджуваних сполук та їх структурними характеристиками, одержаними на основі квантово-хімічних розрахунків (додатки З, К, Л). Для цього загальна вибірка сульфурвмісних хіназолінів була розбита на підвибірки за хімічною ознакою (кислоти: (хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонові кислоти (1.2-1.6); 2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонові кислоти (2.2-2.6); 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтові кислоти (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2); 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіони (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.); 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанони (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3), проведений множинний регресійний аналіз, де розраховані дескриптори взяті в якості незалежних, окисно-відновний потенціал - в якості залежної величини.

Дослідження кореляцій між значеннями параметрів похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону та їх окисно-відновними потенціалами виявило, що для

кислот спостерігаються досить схожі тенденції залежності. Так, для (хіназолін-4-ілтїо)- (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) спостерігається зворотна залежність окисно-відновного потенціалу від Electron Density ($r=0.996$, $S=0.004$) та ($r=0.960$, $S=0.011$); пряма від заряду, розрахованому за Малекеном (Mulliken Charge) ($r=0.899$, $S=0.017$) та ($r=0.982$, $S=0.008$); зворотна залежність від енергії нижчої вільної молекулярної орбіталі (HOMO) ($r=0.952$, $S=0.012$) та ($r=0.989$, $S=0.006$) (рис. 3.43) та рівняння:

$$E^0 = -0,379 \cdot \text{LUMO} + 0,025 - \text{(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові} \text{кислоти;} \quad (3.35)$$

$$E^0 = -0,415 \cdot \text{LUMO} - 0,016 - \text{2-метил-(хіназолін-4ілтїо)алкілкарбонові} \text{кислоти.} \quad (3.36)$$

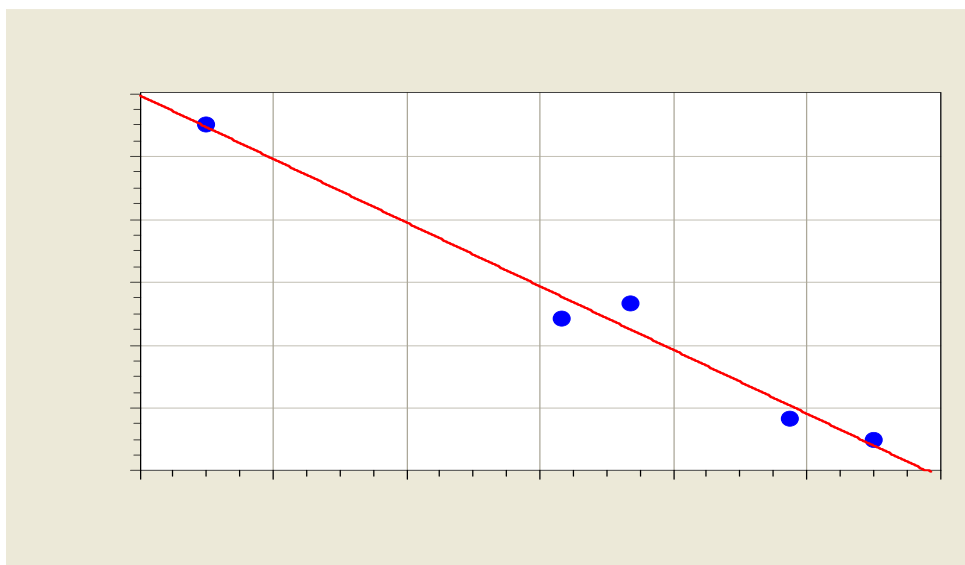


Рис. 3.43. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від хімічного HOMO для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

Пряма залежність окисно-відновного потенціалу спостерігається від хімічного потенціалу ($r=0.992$, $S=0.007$) (рис. 3.44) та ($r=0.979$, $S=0.008$) (рис. 3.45) та рівняння:

$$E^0 = 0,66 \cdot \text{Chem.poten.} - 2,066 - \text{(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові} \text{кислоти;} \quad (3.37)$$

$$E^0 = 0,661 \cdot \text{Chem.poten.} - 2,004 - \text{2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові} \text{кислоти.} \quad (3.38)$$

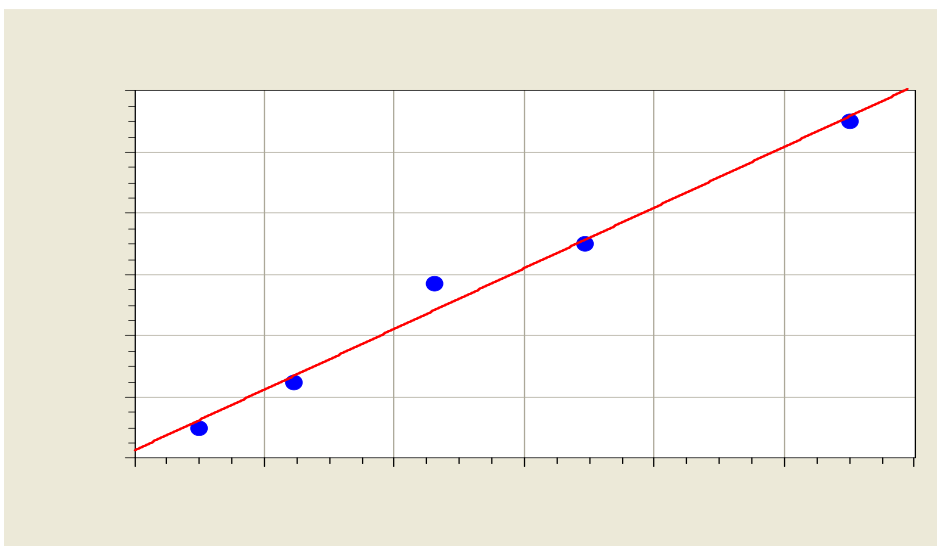


Рис. 3.44. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від хімічного потенціалу для (хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

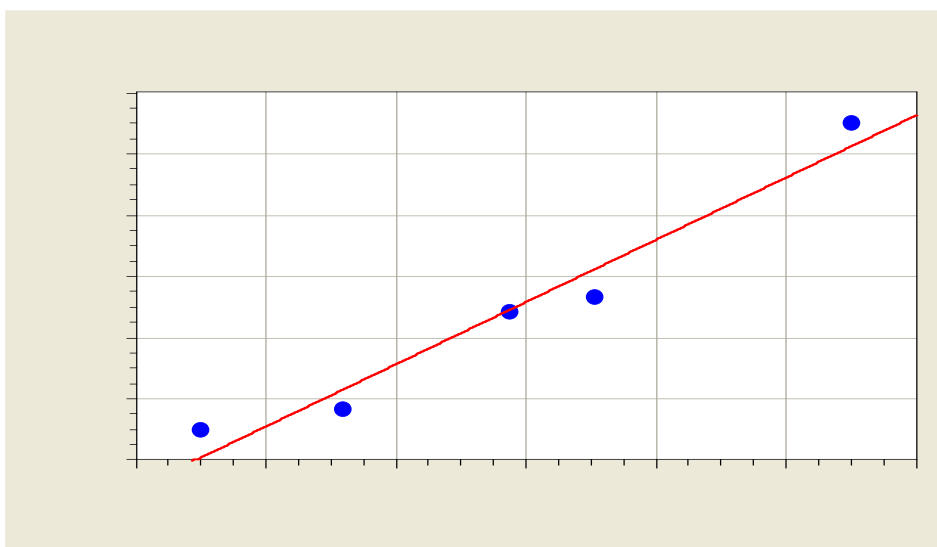


Рис. 3.45. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від хімічного потенціалу для 2-метил-(хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Для (хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) відмічена зворотна залежність від напруження розтягування - повороту (Stretch-Bend) ($r = -0.906$, $S = 0.017$) та незначна залежність від напруження двограних кутів (Dihedral) ($r = 0.884$, $S = 0.018$). Важливо відмітити, що для 2-R-(хіназолін-4-ілтію)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) також спостерігається обернено пропорційна залежність від енергії ВЗМО ($r = 0.979$, $S = 0.011$) (рис. 3.44) та рівняння:

$$E^0 = -0,109 \cdot \text{НОМО} + 0,138. \quad (3.39)$$

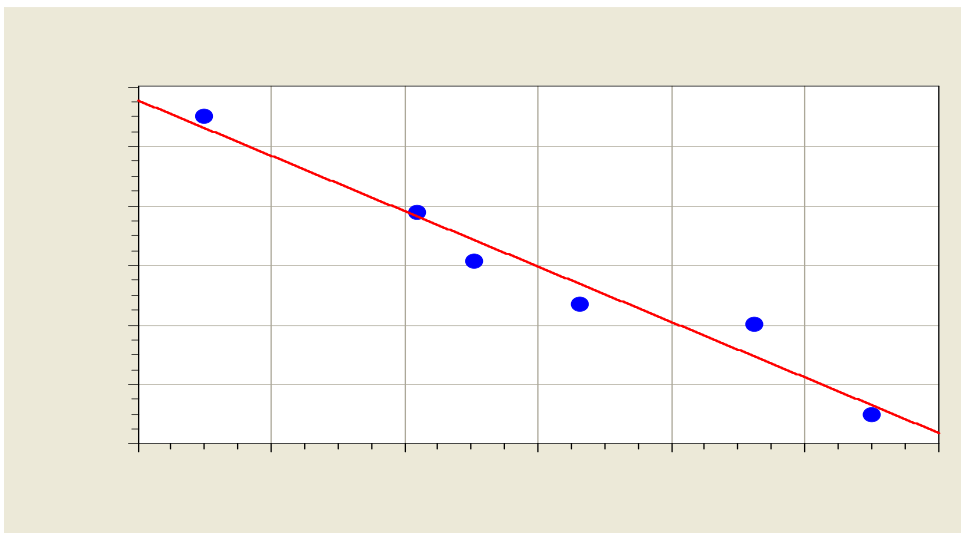


Рис. 3.44. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від енергії ВЗМО для 2-R-(хіназолін-4-ілтію)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

Пряма залежність окисно-відновного потенціалу для 2-R-(хіназолін-4-ілтію)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) спостерігається від електростатичних взаємодій (Electrostat) ($r=0.978$, $S=0.011$), енергії зв'язування (Binding energy), ($r=0.973$, $S=0.010$) хімічного потенціалу ($r=0.982$, $S=0.010$) (рис. 3.45) та рівняння:

$$E^0 = 0,020 \cdot \text{Electrostat.} + 0,087; \quad (3.40)$$

$$E^0 = 0,154 \cdot \text{Chem.poten.} + 0,170. \quad (3.41)$$

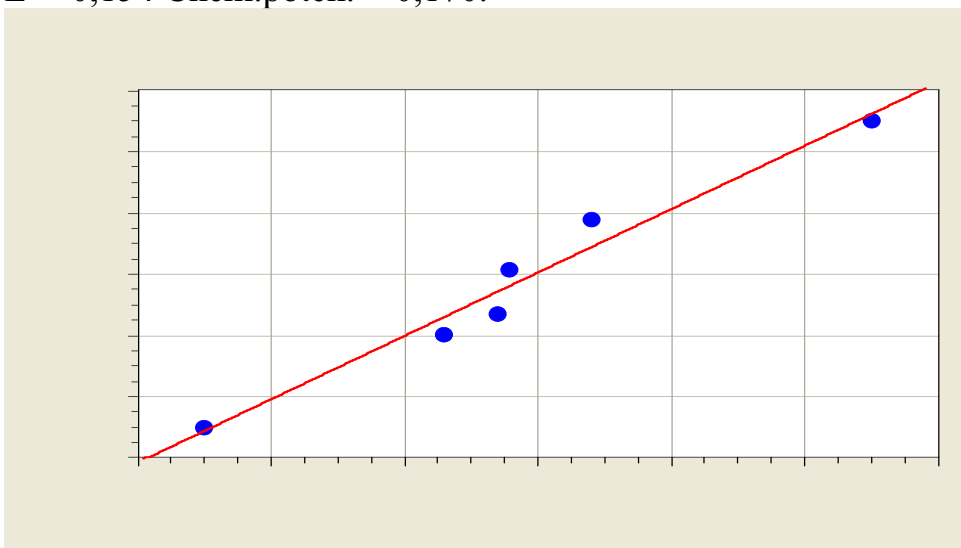


Рис. 3.45. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від хімічного потенціалу для 2-R-(хіназолін-4-ілтію)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

Для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтію)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) одержано зворотну залежність від енергії ВЗМО ($r=0.976$, $S=0.012$) (рис. 3.46) та рівняння:

$$E^0 = -0,081 \cdot \text{НОМО} + 0,345. \quad (3.42)$$

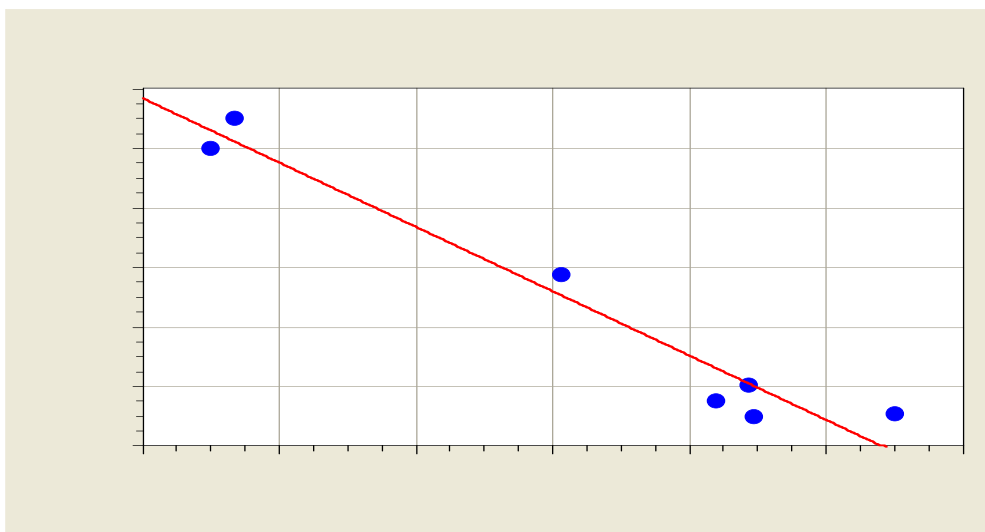


Рис. 3.46. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від енергії ВЗМО для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілітіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Пряма залежність для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілітіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) спостерігається від енергії зв'язування (Binding energy) ($r=0.908$, $S=0.023$), енергетичної щільності ($r=0.935$, $S=0.020$), хімічного потенціалу ($r=0.989$, $S=0.008$) (рис. 3.47) та рівняння:

$$E^0 = 0,151 \cdot \text{Chem.poten.} + 0,205. \quad (3.43)$$

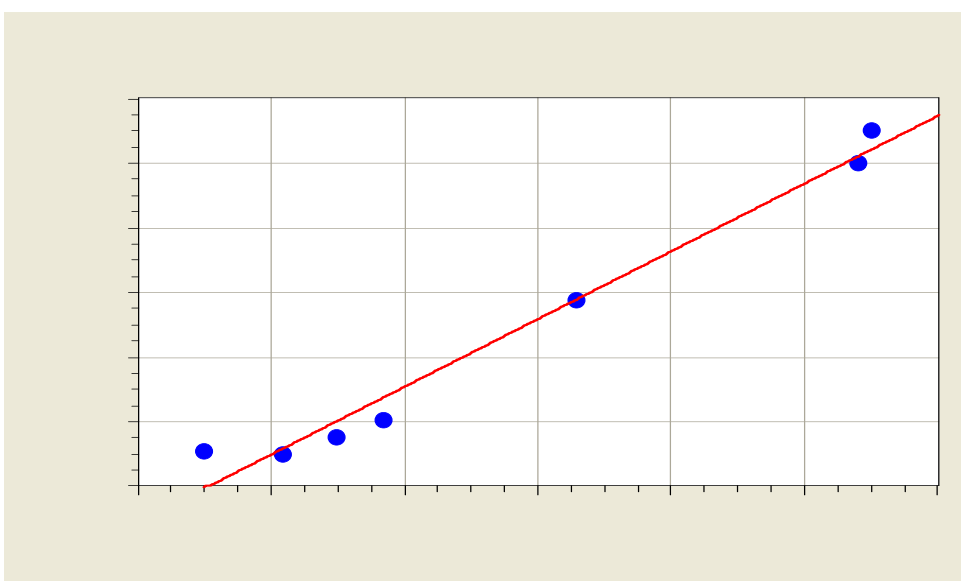


Рис. 3.47. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від хімічного потенціалу для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілітіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Обернено пропорційна залежність від значень енергії ВЗМО ($r=0.994$, $S=0.005$) (рис. 3.48), енергії ВЗМО ($r=0.947$, $S=0.014$) квантово-механічним алгоритмом AM1, енергії кутів - Angle ($r=0.991$, $S=0.005$) (рис. 3.49), рKa ACD_Labs_acid ($r=0.896$, $S=0.019$) (рис. 3.50), м'якості (Softness) ($r=0.845$, $S=0.023$) спостерігається для 2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1). Для залежності від значень енергії ВЗМО наведено рівняння:

$$E^0 = -0,078 \cdot \text{НОМО} - 0,011; \quad (3.44)$$

$$E^0 = -0,133 \cdot \text{HOMO (AM1)} - 0,685; \quad (3.45)$$

$$E^0 = -0,022 \cdot \text{Angle} + 0,545; \quad (3.46)$$

$$E^0 = -0,011 \cdot \text{pKa ACD_Labs_acid} + 0,623. \quad (3.47)$$

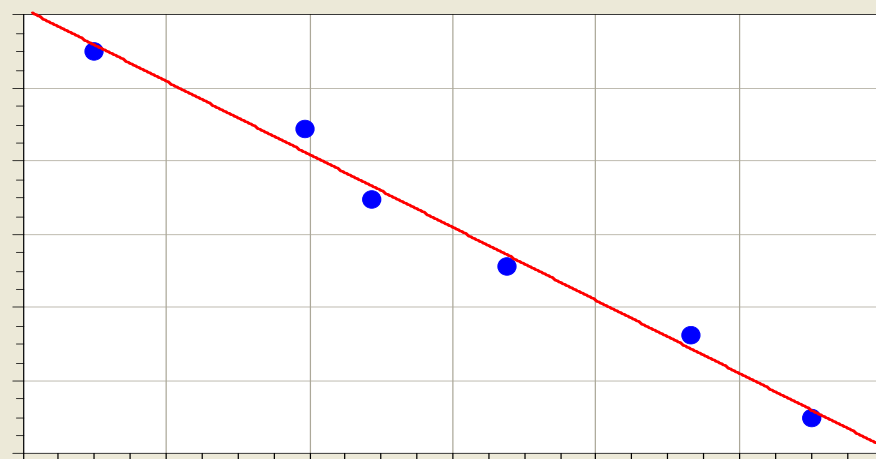


Рис. 3.48. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від енергії ВЗМО для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

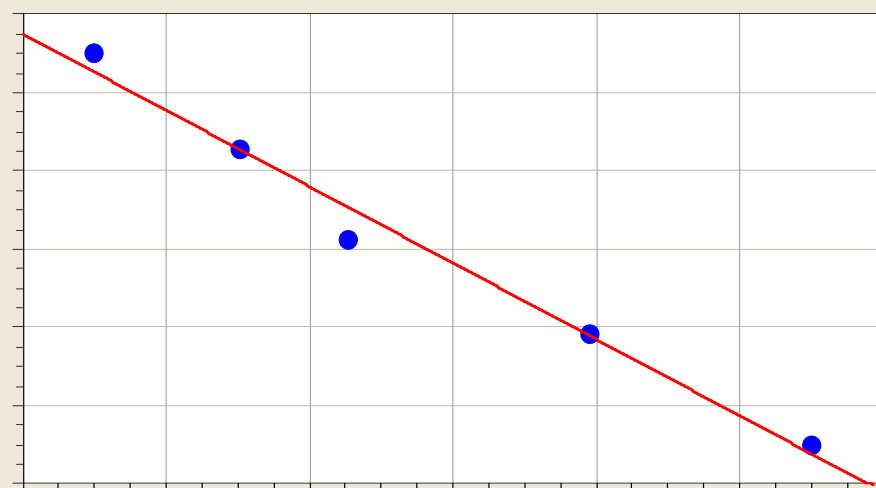


Рис. 3.49. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від енергії кутів - Angle для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

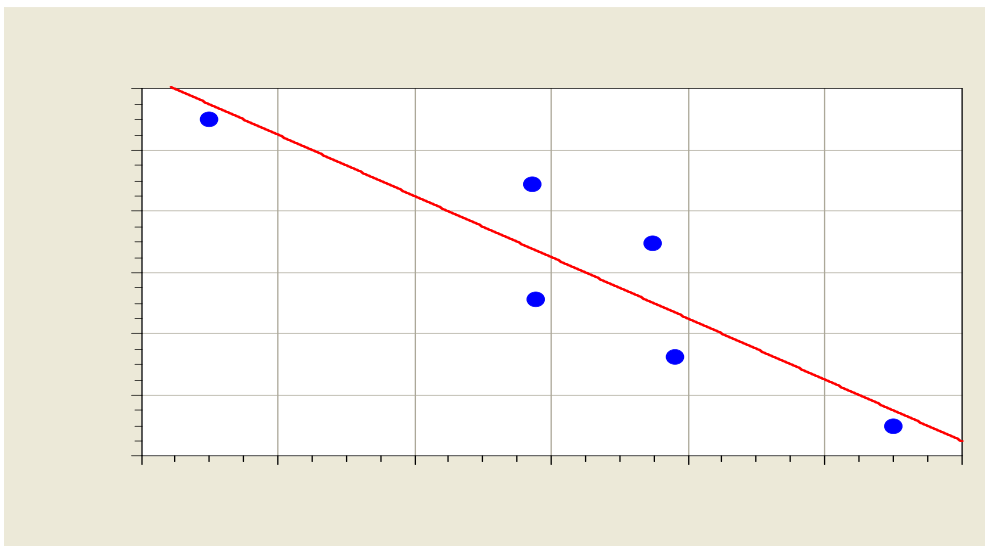


Рис. 3.50. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від pK_a ACD_Labs_acid для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

Пряма залежність для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) спостерігається від енергії зв'язування (Binding energy) ($r=0.825$, $S=0.025$), електронної густини (Electron Density) ($r=0.849$, $S=0.023$), дипольного моменту - Dipole ($r=0.899$, $S=0.286$), енергетичної щільності ($r=0.862$, $S=0.022$), жорсткості (Hardens) ($r=0.862$, $S=0.022$), хімічного потенціалу ($r=0.964$, $S=0.012$) (рис. 3.51) та рівняння:

$$E^0 = 0,111 \cdot \text{Chem.poten.} + 0,0108. \quad (3.48)$$

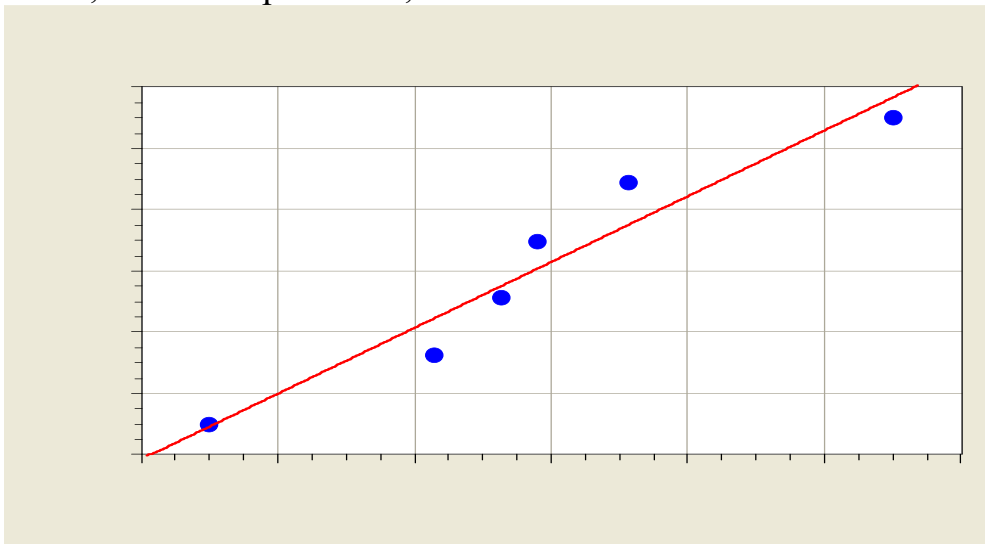


Рис. 3.51. Залежність стандартного потенціалу (E^0) від хімічного потенціалу для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

Таким чином, визначено стандартні величини окисно-відновних потенціалів для похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів. Для всіх сполук відмічено пряму залежність окисно-відновного потенціалу від хімічного потенціалу, енергії зв'язування (Binding energy), енергетичної щільності та зворотна залежність від енергії напруження кутів, енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот, 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів, 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів. Для (

хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот, 2-метил-(хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот спостерігається зворотна залежність від енергії нижчої вільної молекулярної орбіталі (НВМО).

3.7. Дослідження ліпофільності похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону

Одним із етапів пошуку структури-лідера серед елементів комбінаторної бібліотеки є оцінка їх фізико-хімічних параметрів. Серед найважливіших виокремлюють ті, що безпосередньо обумовлюють здатність сполуки потрапляти до біологічних мішеней шляхом пасивної дифузії - це, насамперед, ліпофільність ($\log P$) та, для сполук здатних до іонізації, рН-залежна ліпофільність ($\log D$), що є похідною від $\log P$ та pK_a .

Підвищення біологічної активності, прискорення метаболізму та виведення, підвищення ступеню зв'язування з білками плазми, підвищення швидкості проникнення через шкіру, прискорення появи максимуму активності, тривалості дії все це пов'язано з ліпофільністю. Тобто, біодоступність та параметри лікарського засобу - абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція певною мірою залежать від ліпофільності [243, 244].

Для кількісної характеристики ліпофільності використовується логарифм коефіцієнту розподілу лікарського засобу. Якщо у систему із двох взаємно не змішуваних рідин внести речовину, яка розчиняється в обох рідинах (розчинність у яких різна), то з часом ця речовина розподілиться між двома розчинниками так, що співвідношення її рівноважних концентрацій в обох фазах буде сталою величиною. Ця величина є коефіцієнтом розподілу і лежить в основі закону розподілу.

Слід зазначити, що на основі закону розподілу пояснюють проникнення речовин крізь клітинні мембрани. Так, водонерозчинні речовини проникають у клітину шляхом розчинення у ліпідному шарі мембрани. Вони важко розчиняються у водному середовищі і їх нагромадження у ліпідному шарі мембран підлягає закону розподілу.

Величину логарифму коефіцієнту розподілу можна визначити експериментальним шляхом або за допомогою різноманітних комп'ютерних програм. Ці програми ґрунтуються на різних теоретичних принципах розрахунку, що поділяються на три основних типи: підсумовування полярності окремих атомів - «атомно-адитивний алгоритм», підсумовування ліпофільності «фрагментально-адитивний алгоритм» та «електротопологічний алгоритм», який ґрунтується на урахуванні електронних та топологічних параметрів молекули. Застосування сучасних комп'ютерних методів дозволяє проводити віртуальний скринінг з урахуванням ліпофільності з подальшим синтезом потенційних фізіологічно-активних сполук [245, 246].

Експериментальним шляхом коефіцієнт розподілу можна визначити: методом «шейка» (екстрагування) [247], високоефективної рідинної хроматографії [248], зворотної тонкошарової хроматографії [249].

Метод «шейка» або екстрагування є класичним та самим надійним методом визначення $\log P$. Він ґрунтується на процесі вилучення із розчину одного або кількох розчинених компонентів за допомогою іншого розчинника. Для визначення ліпофільності використовують систему розчинників: *n*-октанол та фосфатний буферний розчин з $pH=7,4$. Октанол обрано тому, що він формально має споріднення з ліпідами, значення коефіцієнту розподілу у ньому найбільш корелює з біологічними даними одержаними *in vivo*. Фосфатний буферний розчин з $pH=7,4$ обрано тому, що він відповідає pH плазми крові. Екстрагування відбувається тим повніше, чим більший коефіцієнт розподілу відносно взятого розчинника. Як правило, екстрагування проводять багаторазово, використовуючи невеликі порції розчинника. Це пов'язано з тим, що при кожній новій екстракції все більше сполуки буде переходити в водну фазу. Концентрацію сполуки у водній фазі визначають спектрофотометричним, якщо у сполуки є хромофор, або титриметричним методами. Це самий точний метод, який можна застосовувати для широкого ряду розчинів, також необов'язково знати структуру сполуки наперед. Але цей метод тривалий у часі, потрібно мати значну кількість досліджуваного матеріалу, також якщо сполука сильно гідрофільна або ліпофільна, концентрація у одній з фаз буде дуже малою, що ускладнить або зробить неможливим визначення.

Метод високоефективної рідинної хроматографії засновано на тих же принципах. Для нього притаманна висока ефективність і точність. Цим методом коефіцієнт розподілу визначають за часом утримання сполуки. Час утримання - час, який потрібно, щоб елюювати сполуку з хроматографічної колонки. Головний недолік методу є неможливість використовувати УФ детектор, якщо у сполуки відсутній хромофор. У таких випадках потрібно використовувати прилад з електрохімічним детектором або коефіцієнтом заломлення. Електрохімічний детектор функціонує як маленький електрод, окиснюючи чи відновлюючи сполуку після елюювання. Детектор з коефіцієнтом заломлення дозволяє урахувати зміни показника заломлення рухомої фази після елюювання сполуки. Перевагою цього методу є використання малої кількості досліджуваної сполуки. Недоліки: складно оптимізувати різні детектори, висока вартість розчинників, стандартів або взагалі відсутність потрібних стандартів.

Метод зворотнофазової хроматографії заснований на різному розподілі сполуки між двома фазами - рухомою та нерухомою. Хроматографічна пластинка вкрита органічною сполукою, яка імітує ліпідну фазу. Рухома фаза - вода або суміш органічних розчинників. Проявляють хроматограми в УФ-світлі (при наявності хромофора) або у парах йоду та визначають R_f . Величина R_f - відстань, яку проходить сполука у фронті розчинника від старту і вираховується десятинним числом.

$$R_m = \log (1/R_f - 1) \quad (3.49)$$

де R_m - експериментально одержана ліпофільність для кожної концентрації ацетону;

R_f - відстань, яку проходить сполука у фронті розчинника від старту.

Цей метод доцільно використовувати для сполук з однаковою структурою та фізичними властивостями, також є змога одночасно визначати кілька сполук, для досліду використовується маленька кількість речовин. З іншого боку недоліком є відсутність стандарту, рухома фаза містить значну кількість води, що збільшує час хроматографування.

В роботі для визначення ліпофільності похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону була використана методика зворотnofазової тонкошарової хроматографії [206]. Доцільність вибору обумовлена однаковою структурою та фізичними властивостями досліджуваних сполук, можливістю визначати декілька речовин одночасно.

Одержані значення R_m екстраполювались на нульову концентрацію ацетону за рівнянням лінійної регресії:

$$R_m = a C_{\text{ацетон}} + R_{m0} \quad (3.50)$$

де C - концентрація ацетону;

R_{m0} - параметр, що експериментально характеризує ліпофільність сполук.

Одержані величини R_{m0} досліджуваних похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону наведені у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Величини R_{m0} досліджуваних похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону

Сполуки	R	R_1	R_{m0}
1.2	-H	-CH ₂ COOH	0,30
1.3	-H	-CH(CH ₃)COOH	0,60
1.4	-H	-CH(C ₂ H ₅)COOH	0,79
1.5	-H	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	1,14
1.6	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	1,10
2.2	-CH ₃	-CH ₂ COOH	0,28
2.3	-CH ₃	-CH(CH ₃)COOH	0,39
2.4	-CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)COOH	0,61
2.5	-CH ₃	-CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)COOH	0,77
2.6	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ COOH	1,00
6.1	-CF ₃	-H	0,97

7.1	N-морфоліл	-H	1,70
3.1	-C ₆ H ₅	-H	1,74
5.1	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	2,29
1.1	-H	- H	1,23
2.1	-CH ₃	-H	0,88
6.2	-CF ₃	-CH ₂ COOH	1,03
3.2	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	1,47
5.2	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COOH	1,75
7.2	N-морфоліл	-CH ₂ COOH	0,83
1.7	-H	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	2,74
2.7	-CH ₃	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	2,42
6.3	-CF ₃	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	2,77
5.3	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	1,97
3.3	-C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	2,88
4.2	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	2,65
7.3	N-морфоліл	-CH ₂ COO-C ₆ H ₅	2,23

Теоретичні розрахунки значень коефіцієнту розподілу похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону були проведені за допомогою комп'ютерних програм Hyperchem 7.5 [213], Chem Office [214], ACD_Labs [215] Dagon [216]. Дані розрахунків подані в табл. 3.10 та 3.11.

Таблиця 3.10

**Величини логарифму коефіцієнту розподілу
розрахованих за допомогою програм Dagon**

Сполуки	MLOGP	MLOGP ²	ALOGP	ALOGP ²
1	2	3	4	5
1.2	1,654	2,736	2,139	4,574
1.3	1,946	3,785	2,516	6,331
1.4	2,227	4,958	3,040	9,240
1.5	2,498	6,242	3,359	11,284
1.6	1,946	3,785	2,173	4,724
2.2	1,946	3,785	2,094	4,386
2.3	2,227	4,958	2,472	6,110

2.4	2,498	6,242	2,996	8,973
2.5	2,762	7,628	3,315	10,988
2.6	2,227	4,958	2,129	4,533
6.1	2,983	8,900	2,817	7,933
7.1	1,779	3,165	2,142	4,590
3.1	3,704	13,721	3,393	11,510
5.1	3,866	14,947	4,375	19,141
1.1	1,948	3,793	1,681	2,827
2.1	2,265	5,129	1,728	2,987
6.2	2,632	6,925	3,183	10,128
3.2	3,303	10,907	3,759	14,127
5.2	3,441	11,843	4,226	17,862
<i>Продовж.</i>				
1	2	3	4	5
7.2	1,484	2,203	2,510	6,298
1.7	3,298	10,879	3,938	15,511
2.7	3,542	12,543	3,894	15,164
6.3	4,164	17,339	4,982	24,823
5.3	4,819	23,224	6,026	36,315
3.3	4,731	22,384	5,558	30,896
4.2	4,678	21,884	5,593	31,284
7.3	2,926	8,559	4,309	18,570

Таблиця 3.11

**Величини логарифму коефіцієнту розподілу розрахованих
за допомогою програм Chem Office, ACD_Labs, Hyperchem**

Сполуки	LOGP Chem Office	CLOGP Chem Office	LOGP Hyperchem	LOGP ACD_Labs
1	2	3	4	5
1.2	1,941	1,457	1,82	1,41

1.3	2,434	1,766	2,36	1,76
1.4	2,920	2,295	2,83	2,29
1.5	3,319	2,694	3,23	2,63
1.6	2,234	1,786	2,00	1,78
2.2	2,853	1,956	2,57	0,91
2.3	3,346	2,265	3,11	1,26
2.4	3,832	2,794	3,58	1,79
2.5	4,231	3,193	3,98	2,14
2.6	3,146	2,285	2,75	1,28
6.1	3,101	0,995	1,66	2,84
7.1	2,146	0,334	2,38	0,32
<i>Продовж.</i>				
1	2	3	4	5
3.1	3,861	2,063	1,71	3,07
5.1	5,504	4,764	5,21	4,17
1.1	1,846	3,502	2,15	1,75
2.1	1,962	0,464	2,89	1,32
6.2	3,751	2,408	1,49	1,82
3.2	4,513	3,555	1,53	2,99
5.2	5,024	4,149	4,89	3,53
7.2	2,3379	2,018	2,25	0,72
1.7	3,594	3,232	3,35	0,72
2.7	4,506	3,731	4,09	3,31
6.3	5,182	3,688	3,19	2,81
5.3	6,677	5,924	6,41	3,72
3.3	6,164	5,331	3,23	5,44
4.2	6,273	5,299	5,05	4,89
7.3	3,605	3,217	3,73	4,59

Дані що до експериментальних величин ліпофільності ряду похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону (табл. 3.9) були співставленні із розрахунковими величинами logP (табл. 3.10; 3.11) для оцінки коректності прогнозування.

Для сполук здатних до дисоціації також було розраховано значення $\log D$ (табл. 3.13).

Значення $\log D$ для $pH_{7,4}$ розраховані за допомогою програми ACD_Labs:

(3.51)

Таблиця 3.12

Значення $\log D$ для $pH_{7,4}$ розраховані за допомогою програми ACD_Labs

Сполуки	$\log D; pH_{7,4}$	Сполуки	$\log D; pH_{7,4}$	Сполуки	$\log D; pH_{7,4}$
1.2	-2,24	2.6	-1,92	5.2	-0,13
1.3	-1,88	6.1	-0,62	7.2	-1,78
1.4	-1,36	7.1	-1,13	1.7	3,31
1.5	-1,01	3.1	1,13	2.7	2,81
1.6	-1,42	5.1	1,67	6.3	3,72
2.2	-2,75	1.1	-1,47	5.3	5,44
2.3	-2,39	2.1	0,88	3.3	4,89
2.4	-1,86	6.2	-1,87	4.2	4,59
2.5	-1,51	3.2	-0,68	7.3	2,63

Таблиця 3.13

Кореляція експериментальних значень R_{mo} із величинами ліпофільності розрахованими за допомогою різних програм

Комп'ютерна програма	Рівняння регресії	r	S
A $\log P^2$ Dragon	$R_{mo} = 8,087 \cdot A\log P^2 + 0,382$	0,827	4,677
A $\log P$ Dragon	$R_{mo} = 1,103 \cdot A\log P + 1,695$	0,813	0,673
M $\log P^2$ Dragon	$R_{mo} = 0,879 \cdot M\log P^2 + 5,$	0,826	3,254
M $\log P$ Dragon	$R_{mo} = 0,888 \cdot M\log P + 1,579$	0,827	0,515
C $\log P$ Chem Office	$R_{mo} = 1,057 \cdot C\log P + 1,257$	0,663	1,016

LogP Chem Office	$R_{mo} = 1,06 \cdot \text{LogP} + 2,133$	0,691	0,946
LogP Hyperchem	$R_{mo} = 0,606 \cdot \text{LogP} + 2,124$	0,468	0,976
LogP ACD_Labs	$R_{mo} = 1,531 \cdot \text{LogP} + 0,609$	0,928	0,488
LogD _{pH7,4} CD_Labs	$R_{mo} = 0,339 \cdot \text{LogD} + 1,420$	0,966	0,224

Аналіз отриманих результатів (табл. 3.13) дозволяє зробити висновок, що найкраща кореляція із експериментальними даними спостерігається для величин розрахованих за допомогою пакету ACD_Labs (рис. 3.52), причому врахування рН дозволяє покращити цю кореляцію (рис. 3.53).

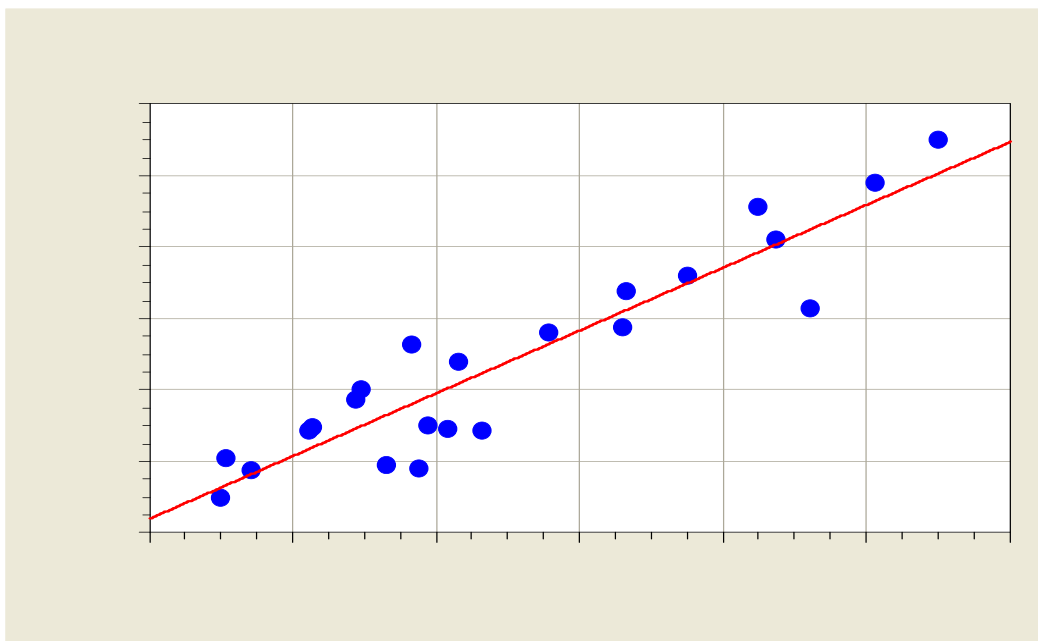


Рис. 3.52. Величини експериментальної ліпофільності та розрахункової ліпофільності за допомогою програми ACD_Labs

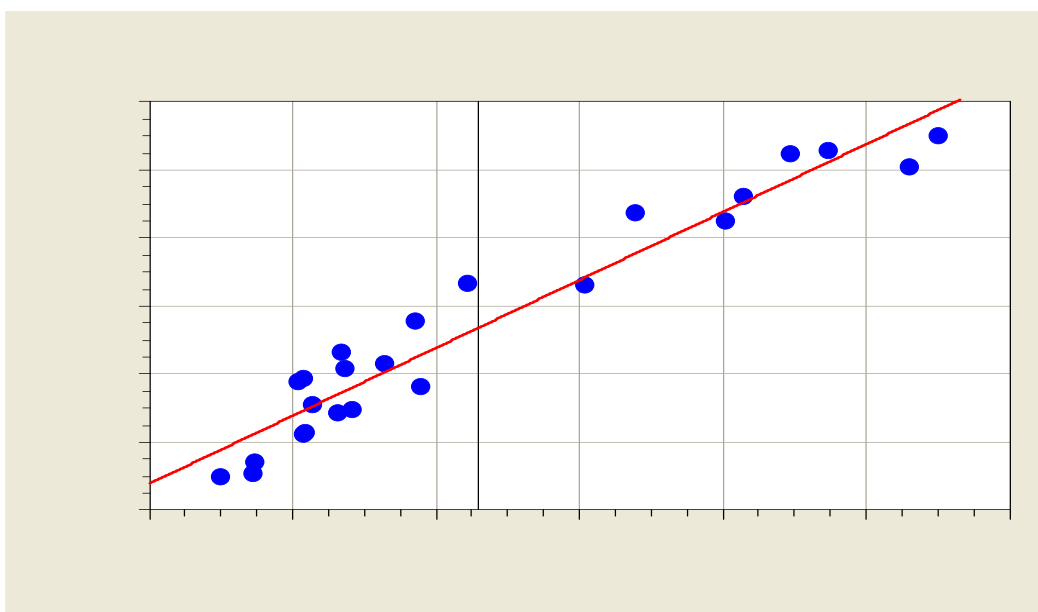


Рис. 3.53. Значення LogD для рН_{7,4} розраховані за допомогою програми ACD_Labs та експериментальної ліпофільності

Проведено кореляційний аналіз між розрахунковими значеннями LogP та LogD досліджуваного ряду сполук та експериментальними даними. Програмний пакет ACD_Labs дає значення найбільш близькі до експериментальних та може бути використаний для прогнозування фізико-хімічних параметрів елементів віртуальної комбінаторної бібліотеки 2-R-хіназолін-4(3*H*)-тіонів та їх S-похідних.

За результатами досліджень опубліковано наступні роботи [225, 250–255].

ВИСНОВКИ

1. З метою квантово-хімічного моделювання електронно-просторової будови молекул похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін- 4-тіону проведено розрахунки електронних, електростатичних, геометричних, стеричних, конституційних та енергетичних параметрів.

2. Виявлено кореляційну залежність між константами іонізації досліджуваних сполук одержаними методом потенціометричного титрування у змішаному розчиннику та спектрофотометричним. Встановлено кореляційну залежність між експериментальними константами іонізації та розрахунковими значеннями за програмним пакетом ACD_Labs.

3. Методом потенціометрії визначено константи стійкості комплексів ряду сульфурвмісних хіназолінів з кипрум(II) і ферум(II), та встановлено, що SH-кислоти в більшості випадків утворюють стійкіші комплекси за відповідні карбонові кислоти. Виявлено лінійну залежність сили комплексоутворення від констант Гамета.

4. Досліджено зв'язок між потенціалом півхвилі похідних 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіону та їх структурними характеристиками, одержаними на основі квантово-хімічних розрахунків. Встановлено зворотну залежність від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) та пряму залежність від хімічного потенціалу, енергетичної щільності.

5. Встановлено, що (2-R-хіназолін-4-тіо)оцтові кислоти, 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіони та 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанони мають пряму залежність величини окисно-відновного потенціалу, від хімічного потенціалу, енергії зв'язування, енергетичної щільності та оборотня залежність від енергії напруження кутів, енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі. Для (хіназолін-4-ілтіо)-, (2-метил-хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот спостерігалася зворотна залежність величини окисно-відновного потенціалу від енергії нижчої вільної молекулярної орбіталі.

6. Проведено кореляційний аналіз між розрахунковими значеннями LogP та LogD досліджуваного ряду сполук та експериментальними даними; встановлено, що програмний пакет ACD_Labs дає значення найбільш близькі до експериментальних та може бути використаний для прогнозування фізико-хімічних параметрів елементів віртуальної комбінаторної бібліотеки 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів та їх S-похідних.

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ «СТРУКТУРА-ДІЯ» ПОХІДНИХ 2-R-(3H)-ХІНАЗОЛІН-4-ТІОНУ

Літературні дані свідчать про різнобічну біологічну активність хіназолінів [256–274], та порівняно невеликий відсоток серед них сульфурвмісних похідних, тому актуальним є пошук БАР серед похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону, які є сульфурвмісними аналогами сучасного препарату «Тіотриазолін», що проявляє різнопланову біологічну активність [128]. Отже цей факт спрямував нас до пошуку гепатопротекторних засобів із антиоксидантною активністю серед зазначених похідних. Ці дослідження стали предметом нашої спільної роботи із кафедрою фармакології та медичної рецептури ЗДМУ.

Дослідження біологічної активності похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону проводились на кафедрі фармакології та медичної рецептури ЗДМУ (зав. каф. д. б. н., професор Беленічев І. Ф.). Експериментальні дані біологічної активності надані у вигляді наукового звіту та наведені у таблицях (додатки М, Н, П).

4.1. Вивчення антирадикальної активності досліджуваних сполук

Вільно-радикальне окиснення є нормальним біохімічним процесом окиснення різних субстратів, у якому приймають участь сполуки у формі вільних радикалів. Ці радикали є одними з активних молекулярних форм ендогенних сполук, тому беруть участь у багатьох біохімічних реакціях. Вони відіграють важливу роль у таких процесах, як окиснювальне фосфорилування, мікросомальне окиснення, тобто процесах, пов'язаних з участю молекулярного кисню та транспортом електронів. Вільним радикалом може бути молекула сполуки, частина її або атом, у якого на зовнішній орбіталі присутній неспарений електрон [275]. Руйнуюча дія вільних радикалів та пероксидних сполук на клітини органів та тканин різко зменшується або попереджається складною багатокомпонентною антиоксидантною системою. Вона має вплив на всі ланцюги вільно-радикального процесу [276–278].

Останні роки особливий інтерес проявляється до вільно-радикального окиснення ненасичених жирних кислот, ліпідів біологічних мембран - ПОЛ. Продукти ПОЛ (малоновий диальдегід, гідропероксиди ліпідів) присутні у печінці, легенях, у крові, жирових тканинах. Печінка є основним органом у якому відбувається синтез та обмін ліпідів. Вони відіграють важливу роль у пластичних та регуляторних процесах клітинних мембран [279–281]. Підвищення рівня ПОЛ може викликати зміни у структурі та функціях клітинних мембран різних органів, у тому числі і печінки. Отже, сучасна медицина потребує нових ефективних малотоксичних препаратів-антиоксидантів, які мають бути ефективними «пастками» активних форм

кисню (АФК).

Оцінку АРА синтезованих сполук у дослідях *in vitro* проводили на моделях ініціювання ВРО: за інгібуванням активних форм NO [282, 283] та супероксидрадикалу [282, 283].

Одержані результати вказують на те, що всі досліджувані сполуки володіють АРА різної тропності до відповідних радикалів (додаток М).

Дослідження кореляцій між значеннями параметрів сульфурвмісних хіназолінів та їх здатністю пригнічувати продукцію *пероксинітритрадикалу* виявились досить схожими, при цьому для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6), (хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) у концентрації 10^{-6} моль/л активність кислот підвищується із зменшенням загальної енергії (Total energy), рис. 4.1, енергії зв'язування (Binding energy), рис. 4.2, що може бути аналітично записано, як:

$$\text{АРА} = -0,00028 \cdot \text{Tot.ener.} + 19,81 \cdot (-0,0036 \cdot \text{Bind.ener.} + 27,59) \quad (\text{хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонові кислоти; (4.1)}$$

$$\text{АРА} = -0,00037 \cdot \text{Tot.ener.} + 11,79 \cdot (-0,0049 \cdot \text{Bind.ener.} + 22,17) \quad (2\text{-метил-(хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонові кислоти. (4.2)}$$

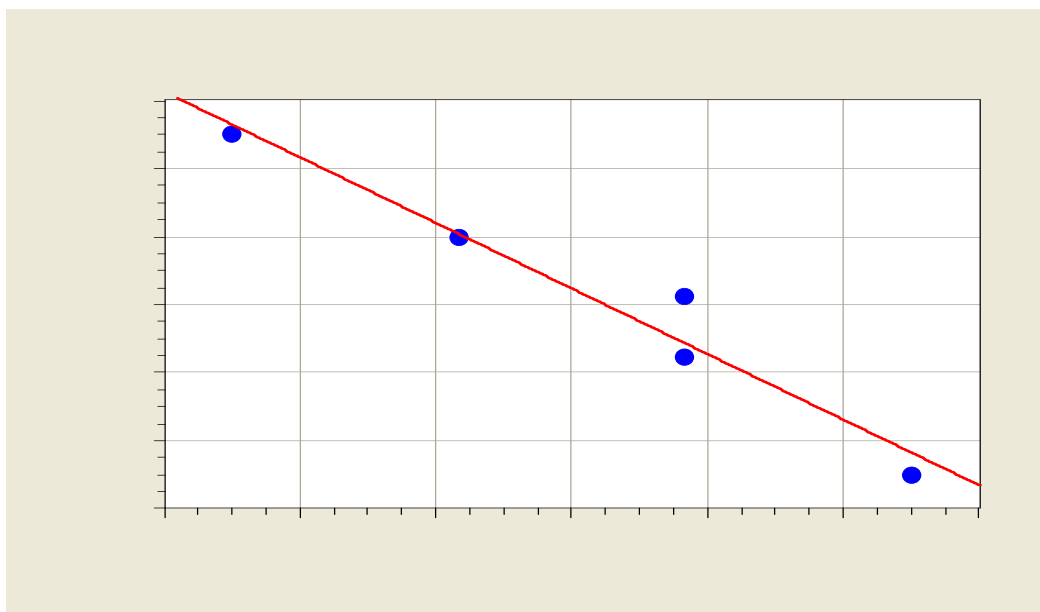


Рис. 4.1. Залежність АРА (пероксинітритрадикал) від загальної енергії для (хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

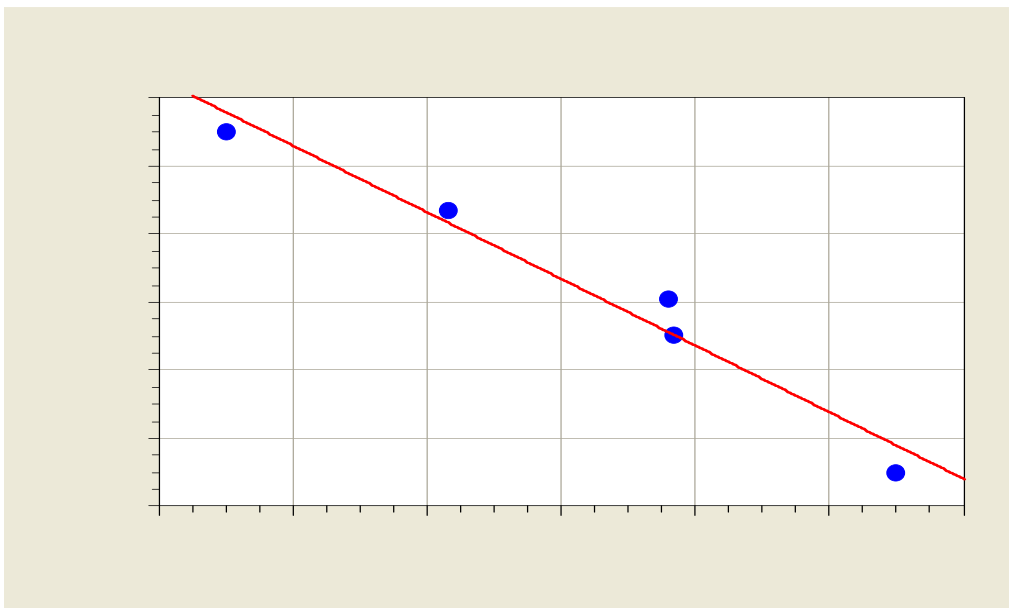


Рис. 4.2. Залежність АРА (пероксинітрилрадикал) від енергії зв'язування для 2-метил-(хіназолін-4-ілітіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Також активність кислот виявилась обернено пропорційною до значень потенціалу півхвилі: ($r=0.946$, $S=0.439$); ($r=0.933$, $S=0.643$) (рис. 4.3) і може бути аналітично записано, як:

$$\text{АРА} = -99,00 \cdot E_{1/2} + 133,74 \text{ - для (хіназолін-4-ілітіо)алкілкарбонових кислот;} \quad (4.3)$$

$$\text{АРА} = -150,81 \cdot E_{1/2} + 177,75 \text{ - для 2-метил-(хіназолін-4-ілітіо)алкілкарбонових кислот.} \quad (4.4)$$

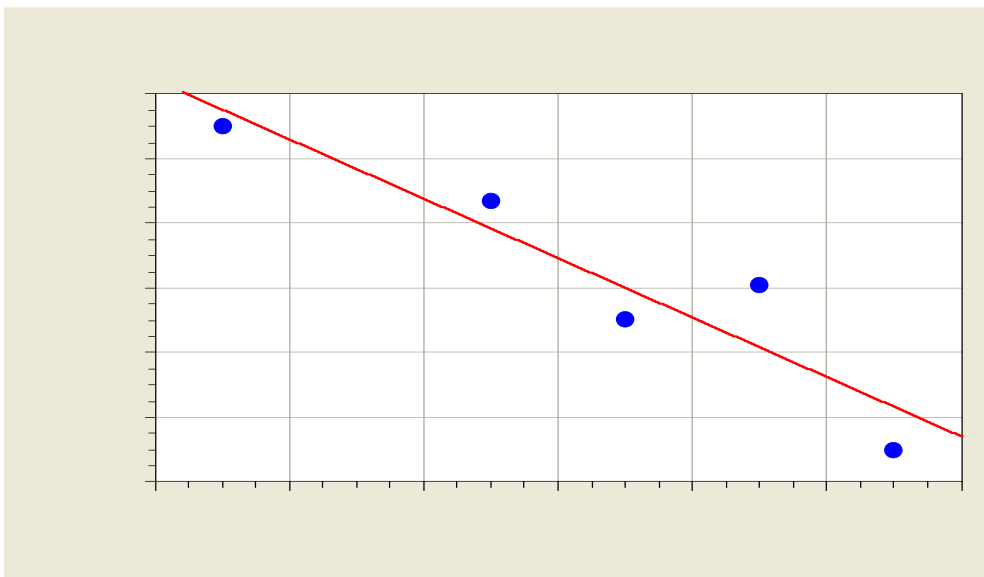


Рис. 4.3. Залежність АРА (пероксинітрилрадикал) від потенціалу півхвилі ($E_{1/2}$) для 2-метил-(хіназолін-4-ілітіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Антирадикальна активність кислот виявилась прямо пропорційною до значень енергії ван-дер-ваальсових взаємодій ($r=0.988$, $S=0.210$) для (хіназолін-4-сульфаніл)алкілкарбонових кислот: $\text{Act} = 2,26 \cdot \text{Vdw} + 18,78$ (4.5),

рис. 4.4; ($r=0.904$, $S=0.765$) для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот: $Act = 3,37 \cdot Vdw + 7,75$ (4.6). Пряма залежність спостерігається по відношенню до напруження зв'язків ($r=0.916$, $S=0.543$) і ($r=0.901$, $S=0.778$): $Act = 6,32 \cdot Bond + 35,38$ (4.7) і $Act = 7,95 \cdot Bond + 34,29$ (4.8) відповідно. Енергія ВЗМО має також пряму залежність ($r=0.960$, $S=0.377$) для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (рис. 4.5); ($r=0.896$, $S=0.796$) для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислоті може бути аналітично

записано, як:

$$ARA = 37,23 \cdot \text{НОМО} + 285,83 - \text{для (хіназолін-4-ілтїо) алкілкарбонових кислот}; \quad (4.9)$$

$$ARA = 41,34 \cdot \text{НОМО} + 308,23 - \text{для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо) алкілкарбонових кислот}. \quad (4.10)$$

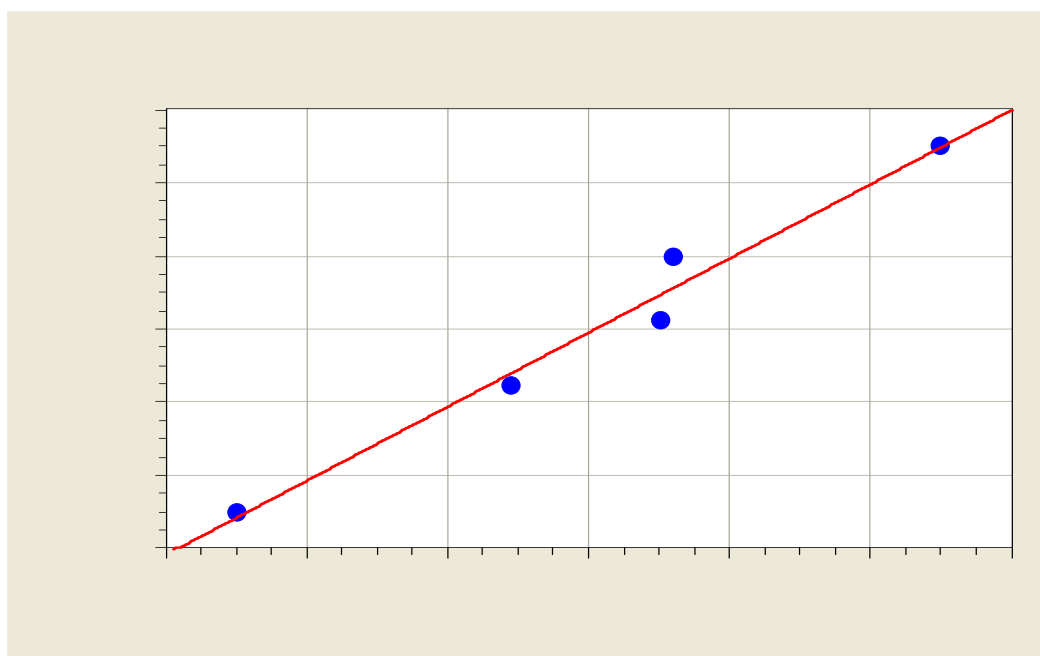


Рис. 4.4. Залежність АРА (пероксинітритрадикал) від величин Vdw для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

Для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) на відміну від не заміщених (1.2-1.6), присутня пряма залежність від константи іонізації (pK_a потенц.) $r=0.979$, $S=0.441$ і рівняння має вигляд:

$$ARA = 1,93 \cdot pK_a + 22,21. \quad (4.11)$$

Енергія вигину зв'язків та кутів, енергетична щільність (квантово-хімічний розрахунок за алгоритмом AM1), для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)-алкілкарбонових кислот має пряму залежність ($r=0.885$, $S=0.834$); ($r=0.926$, $S=0.677$) і для останнього може бути аналітично записано як:

$$ARA = 37,87 \cdot (Lu-Ho) - 264,11. \quad (4.12)$$

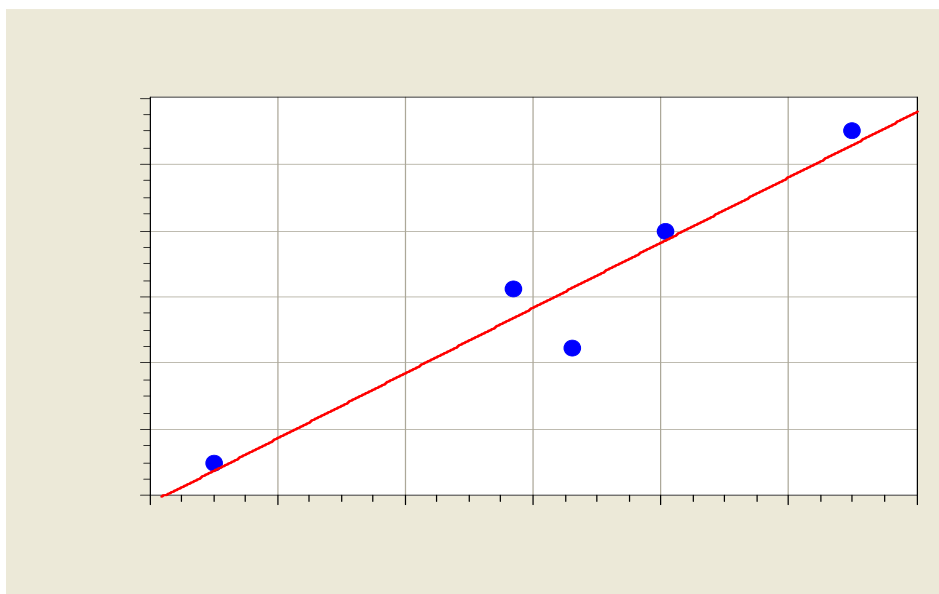


Рис. 4.5. Залежність АРА (пероксинітритрадикал) від величин ВЗМО для (хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

Для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) у концентрації 10^{-6} моль/л спостерігається зворотна залежність від енергетичної щільності ($r=0.897$, $S=0.767$); енергії зв'язування ($r=0.905$, $S=0.740$) і може бути аналітично записано як: $APA = -0,002 \cdot \text{Bind.ener.} + 30,95$ (4.13). Пряма залежність відмічена для експериментального коефіцієнта розподілу (R_{mo}) ($r=0.939$, $S=0.599$); заряду на сульфур (Mulliken Charge) ($r=0.889$, $S=0.793$); значень енергії ван-дер-ваальсових взаємодій ($r=0.917$, $S=0.692$); напруження зв'язків ($r=0.916$, $S=0.543$) і для останніх двох може бути записано як: $APA = 0,304 \cdot Vdw + 33,55$ (4.14), $APA = 5,85 \cdot \text{Bond} + 34,35$ (4.15). У концентрації 10^{-9} моль/л дані сполуки виявляють пряму залежність від енергія ВЗМО ($r=0.980$, $S=0.390$) та зворотну залежність від (Electrostat) електростатичних взаємодій ($r=0.883$, $S=0.895$); хімічного потенціалу ($r=0.921$, $S=0.886$); від значень потенціалу півхвилі ($r=0.994$, $S=0.222$); окисно-відновного потенціалу ($r=0.970$, $S=0.481$), рис. 4.6. Для останніх двох рівняння мають вид:

$$APA = -18,23 \cdot E_{1/2} + 60,23; \quad (4.16)$$

$$APA = -41,47 \cdot E^0 + 78,74. \quad (4.17)$$

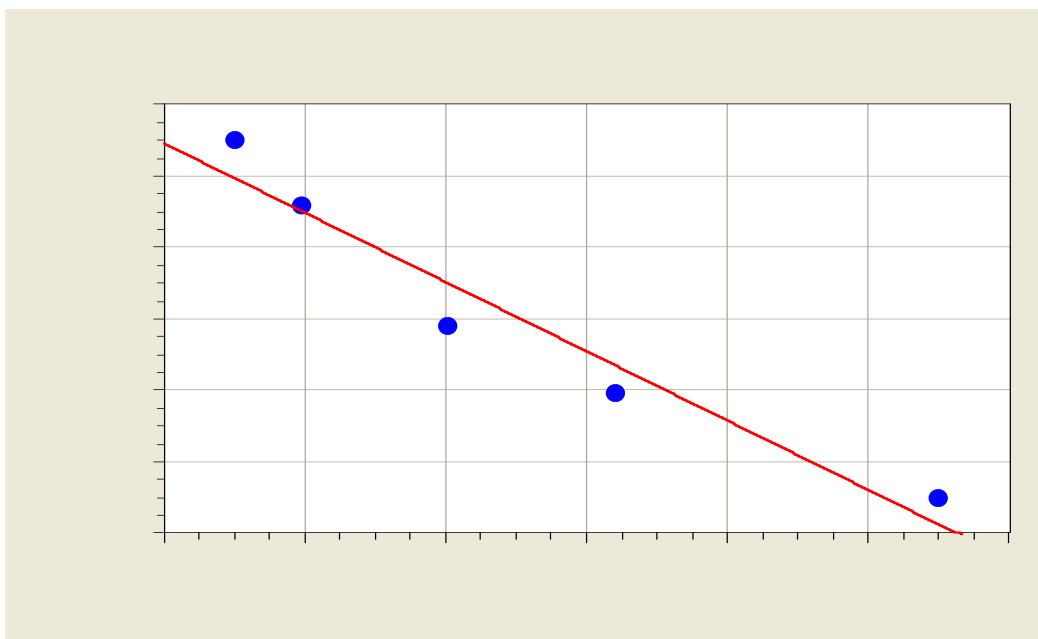


Рис. 4.6. Залежність АРА (пероксинітритрадикал) від величин стандартного (E^0) потенціалу для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2 ;5.2; 6.2; 7.2)

Для 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) зворотна залежність спостерігається у концентрації 10^{-9} моль/л від значень електронної густини ($r=0.930$, $S=1.054$); потенціалу півхвилі ($r=0.997$, $S=0.223$); окисно-відновного потенціалу ($r=0.989$, $S=0.428$); хімічного потенціалу ($r=0.959$, $S=0.810$), рис. 4.7. Представлені рівняння мають вид:

$$APA = -19,02 \cdot E_{1/2} + 60,45; \quad (4.18)$$

$$APA = -56,61 \cdot E^0 + 71,46; \quad (4.19)$$

$$APA = -6,32 \cdot \text{Chem.potent.} + 70,84. \quad (4.20)$$

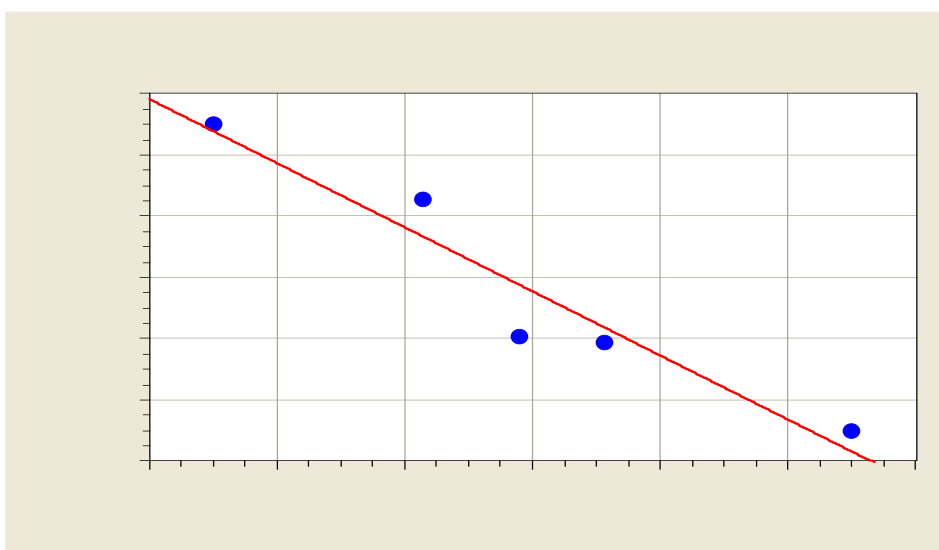


Рис. 4.7. Залежність АРА (пероксинітритрадикал) від величин хімічного потенціалу для 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

Пряма залежність від енергії кутів - Angle ($r=0.884$, $S=1.34$); константи іонізації розрахованої за алгоритмом програми ACD_Labs ($r=0.905$, $S=1.219$); енергії ВЗМО ($r=0.995$, $S=0.289$), рис. 4.8, для 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) може бути аналітично записано, як:

$$\text{APA} = 0,62 \cdot \text{pKa ACD_Labs} + 35,87; \quad (4.21)$$

$$\text{APA} = 4,48 \cdot \text{НОМО} + 72,29. \quad (4.22)$$

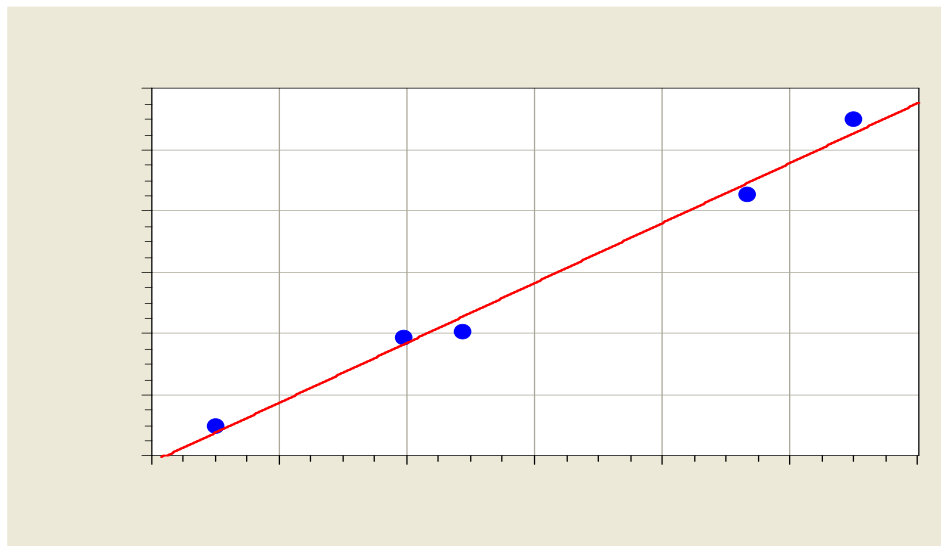


Рис. 4.8. Залежність АРА (пероксинітрилрадикал) від величин ВЗМО для 2-R-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1)

Для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) також у концентрації 10^{-9} моль/л присутня пряма залежність від значень електронної густини ($r=0.935$, $S=1.275$); м'якості (Softness) ($r=0.938$, $S=1.251$). Для енергії ВЗМО також спостерігається пряма залежність ($r=0.973$, $S=0.829$) і може бути аналітично записано, як: $\text{APA} = 5,23 \cdot \text{НОМО} + 73,89$ (4.23).

Зворотна залежність відмічена від значень потенціалу півхвилі ($r=0.990$, $S=0.496$); окисно-відновного потенціалу ($r=0.951$, $S=1.117$), енергетичної щільності ($r=0.958$, $S=1.026$); хімічного потенціалу ($r=0.964$, $S=0.957$), рис. 4.9.

Залежність від загальної енергії (Total energy) ($r=0.784$, $S=2.235$); енергії зв'язування (Binding energy) ($r=0.891$, $S=1.632$), рис. 4.10, менш чіткіша ніж у кислот. Рівняння мають вид:

$$\text{APA} = -55,20 \cdot E_{1/2} + 102,15; \quad (4.24)$$

$$\text{APA} = -61,25 \cdot E^0 + 93,61; \quad (4.25)$$

$$\text{APA} = -9,51 \cdot \text{Chem.potent.} + 81,96. \quad (4.26)$$

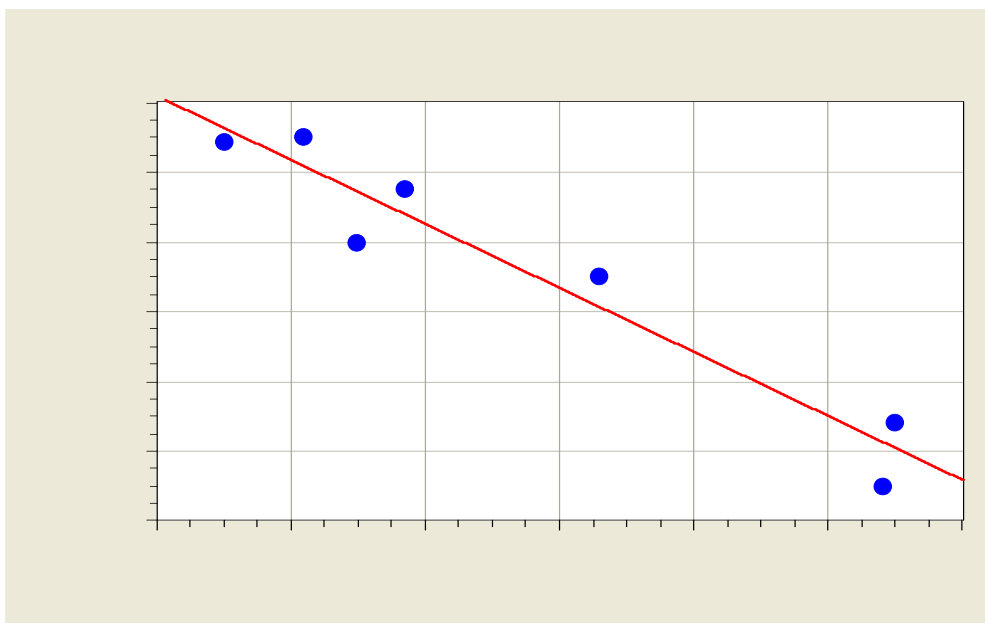


Рис. 4.9. Залежність АРА (пероксинітритрадикал) від величин хімічного потенціалу для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

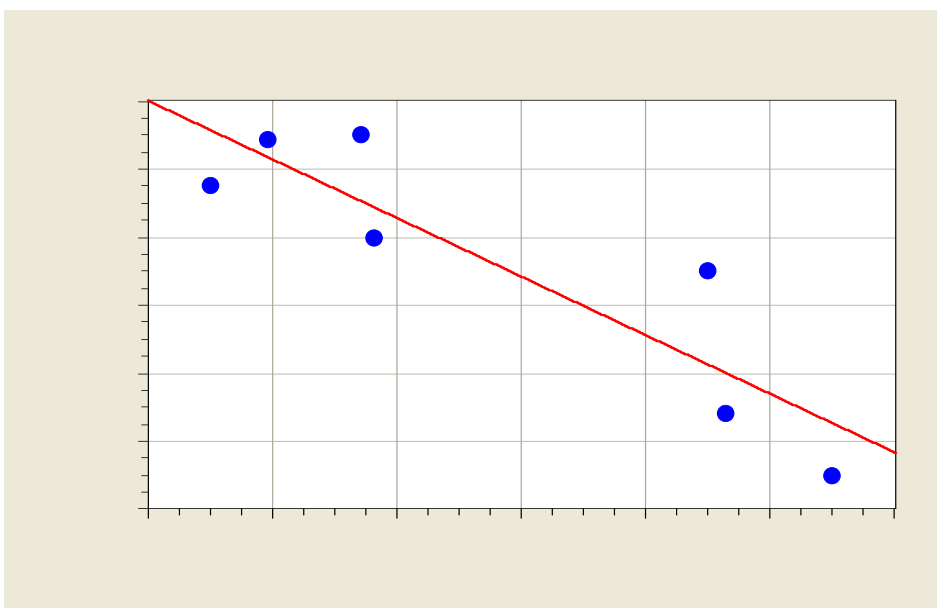


Рис. 4.10. Залежність АРА (пероксинітритрадикал) від величин енергії зв'язування для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Для всіх похідних 2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-тіону потрібно відмітити наявність прямої залежності від коефіцієнту розподілу $\text{LogD}_{\text{pH}=7.4}$ у концентрації 10^{-6} моль/л. Для 2-*R*-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2, $r=0.994$, $S=0.197$); 2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1, $r=0.993$, $S=0.190$) та 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3, $r=0.994$, $S=0.154$), рис. 4.11, (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6), ($r=0.923$, $S=0.541$), рис. 4.12,

ця залежність може бути представлена, як:

$$APA = 1,365 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 39,41 - \text{для } 2\text{-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот}; \quad (4.27)$$

$$APA = 1,106 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 41,36 - \text{для } 2\text{-R-(3H)-хіназолін-4-тіолів}; \quad (4.28)$$

$$APA = 1,19 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 38,79 - \text{для } 1\text{-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)-етанонів}; \quad (4.29)$$

$$APA = 2,33 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 42,20 - \text{(хіназолін-4-ілтїо)алкіл карбонових та 2-метил (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот.} \quad (4.30)$$

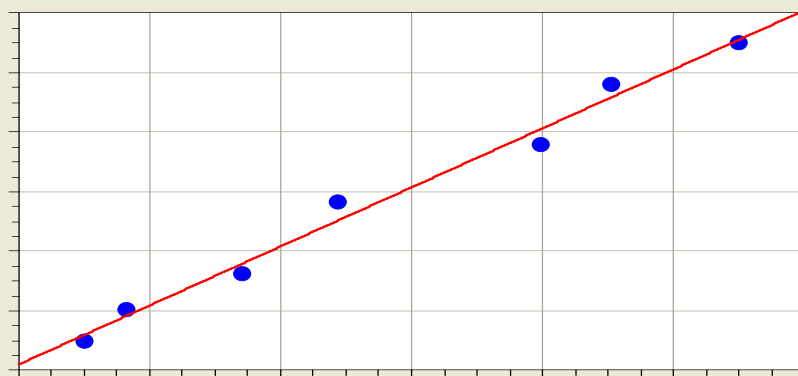


Рис. 4.11. Залежність APA (пероксинітритрадикал) від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

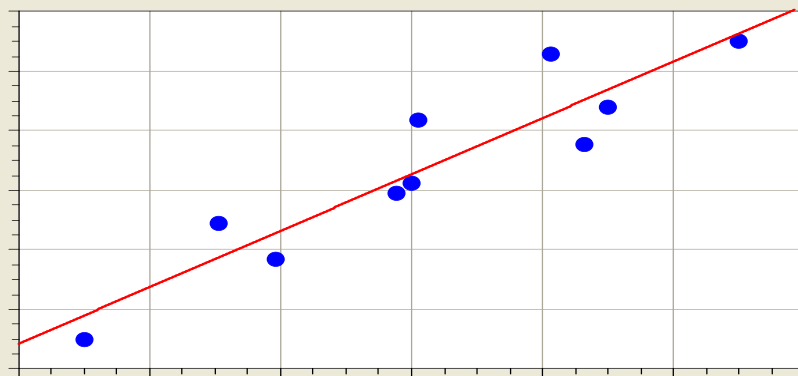


Рис. 4.12. Загальна залежність APA (пероксинітритрадикал) від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Пряма залежність обумовлена властивостями самого пероксинітритрадикала. Більша ліпофільність та період життя пероксинітритрадикалу дозволяють йому відносно легко розповсюджуватись, а отже, похідні із більшим значенням LogP мають більшу ймовірність атаки за рахунок рівномірного розподілення між компонентами клітини.

Здатність кислот інгібувати *супероксидрадикал* у концентрації 10^{-6} моль/л виявилась обернено пропорційною до значень енергії ван-дер-ваальсових взаємодій ($r=0.916$, $S=1.532$) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2); ($r=0.959$, $S=0.871$), ($r=0.881$, $S=1.203$) для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) і може бути аналітично записано, як: $APA = -4,96 \cdot V_{dw} + 109,43(4.31)$ і $APA = -4,66 \cdot V_{dw} + 110,77(4.32)$ відповідно. Напруження зв'язків ($r=0.899$, $S=1.673$) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2); ($r=0.889$, $S=1.402$); ($r=0.947$, $S=0.819$) для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) має також зворотну залежність і для останнього рівняння має вид:

$$APA = -11,85 \cdot \text{Bond} + 74,46. \quad (4.33)$$

На відміну від (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2; 1.3; 1.4; 1.5; 1.6) для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6) присутня зворотна залежність від напруження кутів (Angle) ($r=0.912$, $S=1.042$), напруження розтягування - повороту (Stretch-Bend) ($r=0.907$, $S=1.069$) і для останнього може бути записано, як:

$$APA = -36,76 \cdot \text{Stretch-Bend} + 74,56. \quad (4.34)$$

Активність кислот виявилась прямо пропорційною до значень потенціалу півхвилі: ($r=0.887$, $S=1.408$); ($r=0.940$, $S=0.864$) для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)-алкілкарбонових кислот (2.2-2.6), загальної енергії (Total energy): ($r=0.952$, $S=0.935$), ($r=0.988$, $S=0.387$), енергії зв'язування (Binding energy): ($r=0.954$, $S=0.918$), ($r=0.989$, $S=0.373$), що може для останнього бути аналітично

записано, як:

$$APA = 0,008 \cdot \text{Bind.ener.} + 90,21 - \text{(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові} \\ \text{кислоти;} \quad (4.35)$$

$$APA = 0,0068 \cdot \text{Bind.ener.} + 91,58 - \text{2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкіл-} \\ \text{карбонові кислоти.} \quad (4.36)$$

Експериментальний коефіцієнта розподілу (R_{mo}) ($r=0.966$, $S=0.983$) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) має зворотну залежність, яку можна представити слідуючим рівнянням:

$$APA = -4,78 \cdot R_{mo} + 72,68. \quad (4.37)$$

Для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) та 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) у концентрації 10^{-9} моль/л, на відміну від 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2 - 2.6), спостерігається зворотна залежність від значень потенціалу півхвилі ($r=0.968$, $S=0.661$) та ($r=0.985$, $S=0.259$); окисно-відновного потенціалу ($r=0.975$, $S=0.585$) та ($r=0.978$, $S=0.312$); хімічного потенціалу ($r=0.960$, $S=0.744$) та ($r=0.896$, $S=0.664$) і може бути аналітично

записано, як: $APA = -17,01 \cdot E_{1/2} + 90,45$ (4.38) і $APA = -13,58 \cdot E_{1/2} + 93,16$ (4.39) відповідно; $APA = -51,42 \cdot E^0 + 100,68$ (4.40) і $APA = -31,43 \cdot E^0 + 107,40$ (4.41); $APA = -5,82 \cdot \text{Chem.potent.} + 100,47$ (4.42) для 2-R-хіназолін-4-тіолів. Пряма залежність від енергії кутів - Angle ($r=0.897$, $S=1.166$) та константи іонізації розрахованої за алгоритмом програми ACD_Labs ($r=0.920$, $S=1.035$) спостерігається для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.2; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) і представлена рівняннями: $APA = 1,38 \cdot \text{Angle} + 71,56$ (4.43); $APA = 0,58 \cdot pKa_{\text{ACD_Labs}} + 68,16$ (4.44). Енергія ВЗМО для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) та 2-R-(хіназоліл-4-сульфаніл)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2, $r=0.950$, $S=0.826$) і ($r=0.970$, $S=0.363$) також має пряму залежність (рис. 4.13) і ця залежність представлена рівняння слідує такого виду:

$$APA = 3,94 \cdot \text{HOMO} + 100,60 \text{ - для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів; } \quad (4.45)$$

$$APA = 3,34 \cdot \text{HOMO} + 102,53 \text{ - для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот.} \quad (4.46)$$

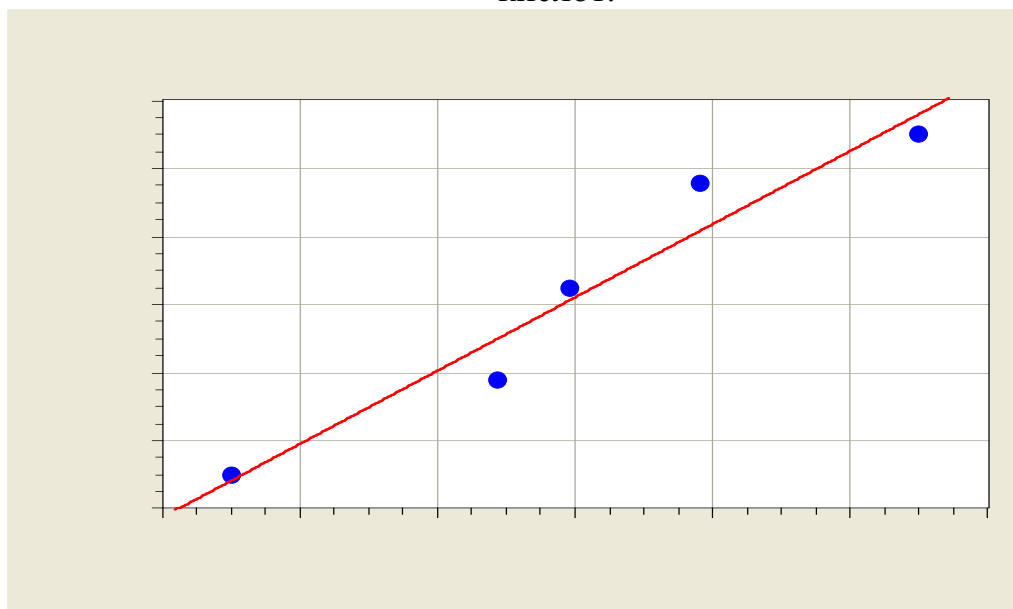


Рис. 4.13. Залежність APA (супероксидрадикал) від величин ВЗМО для 2-R-(хіназоліл-4-сульфаніл)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2)

Для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанонів(1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.) характерна така ж залежність як і для сполук 1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1 та 1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2 у концентрації 10^{-9} моль/л. Зворотна залежність відмічена від значень потенціалу півхвилі ($r=0.990$, $S=0.342$); окисно-відновного потенціалу ($r=0.967$, $S=0.616$); енергетичної щільності ($r=0.920$, $S=0.945$), хімічного потенціалу ($r=0.983$, $S=0.440$), рис. 4.14, та може бути аналітично записано, як:

$$APA = -36,92 \cdot E_{1/2} + 114,96; \quad (4.47)$$

$$APA = -41,68 \cdot E^0 + 109,83; \quad (4.48)$$

$$APA = -6,49 \cdot \text{Chem.potent.} + 101,9. \quad (4.49)$$

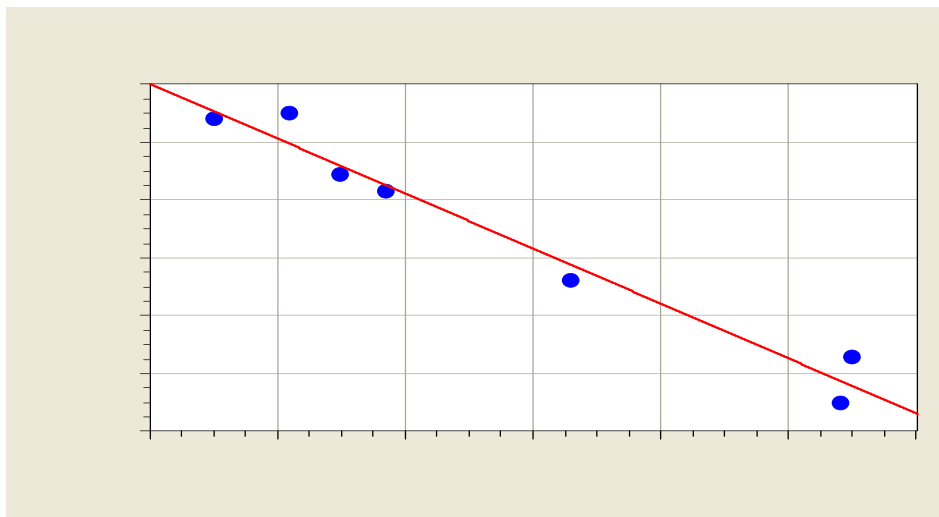


Рис. 4.14. Залежність АРА (супероксидрадикал) від величин хімічного потенціалу для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Пряма залежність відмічена від напруження зв'язків ($r=0.852$, $S=1.261$); Softness ($r=0.903$, $S=1.032$); Electron Density ($r=0.985$, $S=0.448$), рис. 4.15, та від енергії ВЗМО ($r=0.965$, $S=0.628$) і остання залежність представлена рівнянням:

$$\text{АРА} = 3,48 \cdot \text{НОМО} + 95,92 \text{ для } -1\text{-феніл-2-(2-}R\text{-хіназолін-4-ілтіо)-етанонів.} \quad (4.50)$$

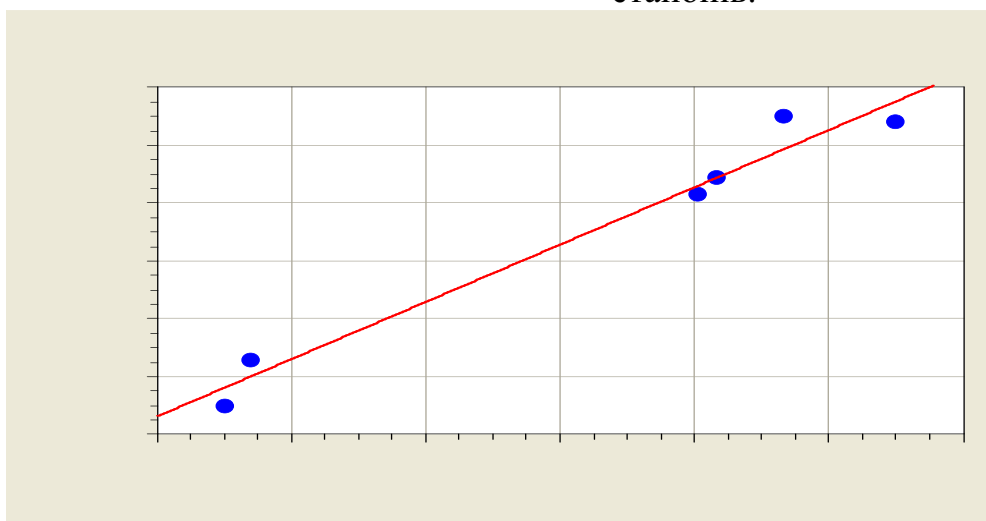


Рис. 4.15. Залежність АРА (супероксидрадикал) від величин електронної густини для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Відмінність у ключових дескрипторах наводить на думку про можливість існування різних механізмів антирадикальної дії для цих класів сполук. Ця тенденція яскраво ілюструється на прикладі (хіназоліл-4-сульфаніл)алкілкарбонових кислот та 2-метил-(хіназоліл-4-сульфаніл)-алкілкарбонових кислот. Помітний вплив на ефективність досліджуваних сполук має коефіцієнт розподілу $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$. Наявність зворотної залежності пояснюється властивостями самого супероксидрадикалу, що погано дифундує крізь ліпідні перешкоди та має більшу ймовірність взаємодії із

сполуками менш ліпофільними. Для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот залежність від коефіцієнту розподілу $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ має вид ($r=0.978$, $S=0.592$), рис. 4.16, 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтїо)етанонів ($r=0.983$, $S=0.264$); 2-*R*-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот ($r=0.993$, $S=0.459$) та 2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-тіонами ($r=0.995$, $S=3.358$) у концентрації 10^{-6} моль/л і може бути аналітично записано як: $\text{APA} = -4,99 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 58,98$ (4.51); $\text{APA} = -2,99 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 63,46$ (4.52); $\text{APA} = -1,70 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 66,45$ (4.53) відповідно.

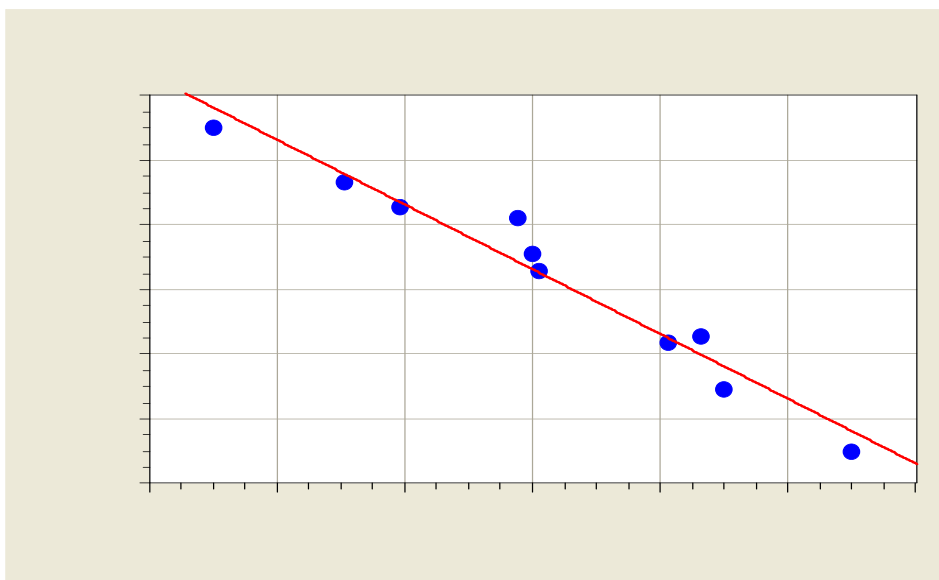


Рис. 4.16. Загальна залежність АРА (супероксидрадикал) від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

4.2. Вивчення антиоксидантної активності досліджуваних сполук

Наступним етапом скринінгу *in vitro* було дослідження здатності досліджуваних сполук інгібувати процес перекисного окиснення ліпідів на моделях ферментативного та неферментативного ініціювання. Інтенсивність окиснювальних процесів вимірювали за швидкістю накопичення малонового діальдегіду (МДА) [283] (додаток Н).

Аналіз отриманих даних показує, що для *ферментативного ініціювання ПОЛ* активність кислот, у концентрації 10^{-6} моль/л, зростає із збільшенням енергії напруження зв'язків (Bond) ($r=0.934$, $S=0.752$), ($r=0.952$, $S=0.594$), ($r=0.929$, $S=0.795$) для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6), 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) та 2-*R*-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2); ван-дер-ваальсових взаємодій ($r=0.955$, $S=0.642$) для 2-*R*-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2); для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6, $r=0.895$, $S=0.868$), (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6, $r=0.980$, $S=0.422$) (рис. 4.17) і може бути аналітично записано, як:

$AOA = 0,39 \cdot V_{dw} + 73,98$ - для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот; (4.54)

$AOA = 3,49 \cdot V_{dw} + 49,91$ - для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот. (4.55)

Для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) збільшення енергії вигину зв'язків та кутів (Stretch-bend) ($r=0.924$, $S=0.744$), напруження двограних кутів (Dihedral) ($r=0.887$, $S=0.896$), напруження кутів (Angle) ($r=0.893$, $S=0.876$), енергетичної щільності (квантово-хімічний розрахунок за алгоритмом AM1) ($r=0.885$, $S=0.906$) має пряму залежність.

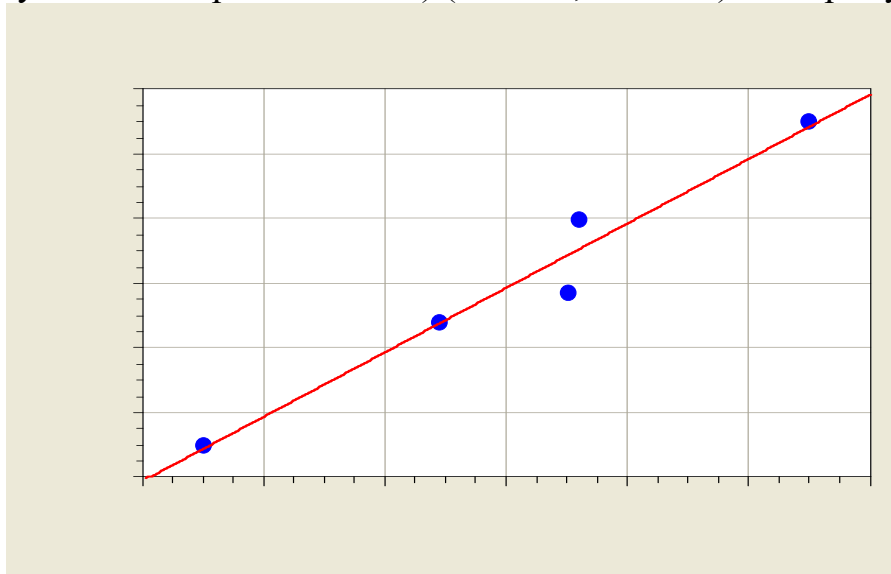


Рис. 4.17. Залежність АОА (ферментативне ініціювання) від енергії ван-дер-ваальсових взаємодій для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

Досить чіткою є залежність від енергії НОМО ($r=0.976$, $S=0.459$), ($r=0.913$, $S=0.791$) для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) відповідно.

Активність кислот зростає із зменшенням загальної енергії ($r=0.989$, $S=0.314$), ($r=0.996$, $S=0.168$) для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот; енергії зв'язування ($r=0.945$, $S=0.705$) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот, (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот ($r=0.990$, $S=0.301$) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот ($r=0.997$, $S=0.157$). Рівняння, для останніх двох, мають вид:

$$AOA = -0,0025 \cdot \text{Bind.ener.} + 70,59; \quad (4.56)$$

$$AOA = -0,005 \cdot \text{Bind.ener.} + 61,96. \quad (4.57)$$

Наявність зворотної залежності, для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2), мала місце від енергетичної щільності ($r=0.906$, $S=0.910$), напруження двограних кутів (Dihedral) ($r=0.985$, $S=0.370$) і для останньої залежності може бути представлено слідуюче рівняння:

$$AOA = -0,37 \cdot \text{Dihedral} + 74,49. \quad (4.58)$$

Пряма залежність для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) спостерігалась від pK_a потенц. ($r=0.800$, $S=1.292$); експериментального коефіцієнта розподілу (R_{mo}) ($r=0.985$, $S=0.370$) і представлене рівняння описує дану залежність:

$$AOA = 2,75 \cdot R_{mo} + 76,18. \quad (4.59)$$

Для кислот (сполуки 1.2-1.6; 2.2-2.6; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) також відмічено зворотну залежність для потенціалу півхвилі ($r=0.965$, $S=0.512$), рис. 4.18, для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот та (2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6; $r=0.969$, $S=0.521$) (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6).

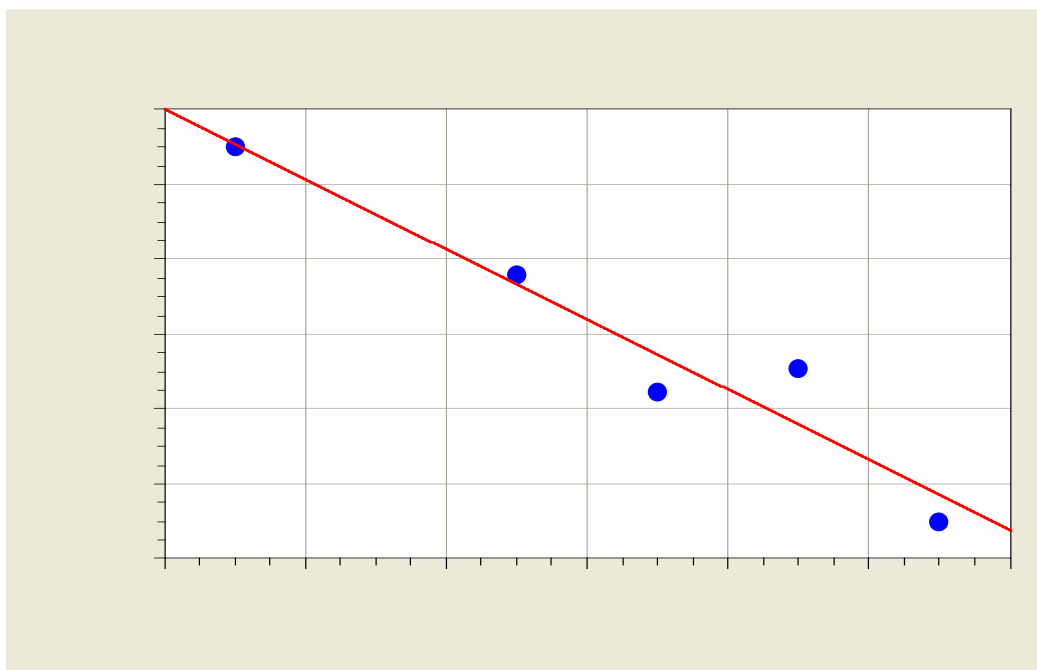


Рис. 4.18. Залежність АОА (ферментативне ініціювання) від потенціалу півхвилі для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанони (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) проявляють АОА (ферментативне ініціювання) у концентрації 10^{-9} моль/л. Для цього ряду сполук спостерігалась пряма залежність від напруження зв'язків ($r=0.900$, $S=0.770$); електронної густини ($r=0.884$, $S=0.825$); м'якості (Softness) ($r=0.905$, $S=0.752$); енергії НОМО ($r=0.958$, $S=0.504$), рис. 4.19. Для останнього рівняння має вид:

$$AOA = 3,48 \cdot \text{НОМО} + 95,92. \quad (4.60)$$

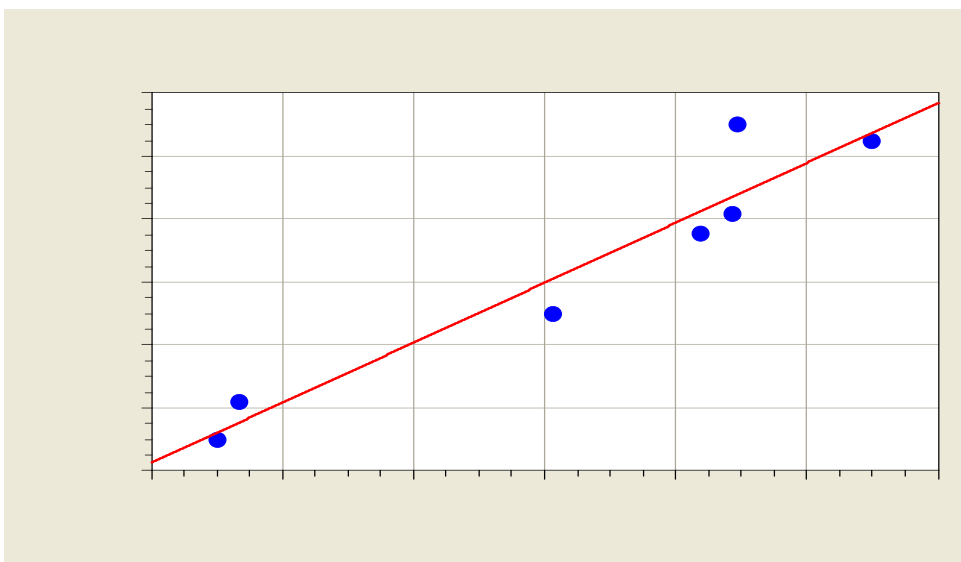


Рис. 4.19. Загальна залежність АОА (ферментативне ініціювання) від енергії НОМО для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Зворотну залежність 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) по відношенню до енергії зв'язування ($r=0.900$, $S=0.770$); потенціалу півхвилі ($r=0.995$, $S=0.169$); окисно-відновного потенціалу ($r=0.954$, $S=0.528$); енергетичної щільності ($r=0.917$, $S=0.705$), хімічного потенціалу ($r=0.973$, $S=0.410$), рис. 4.20.

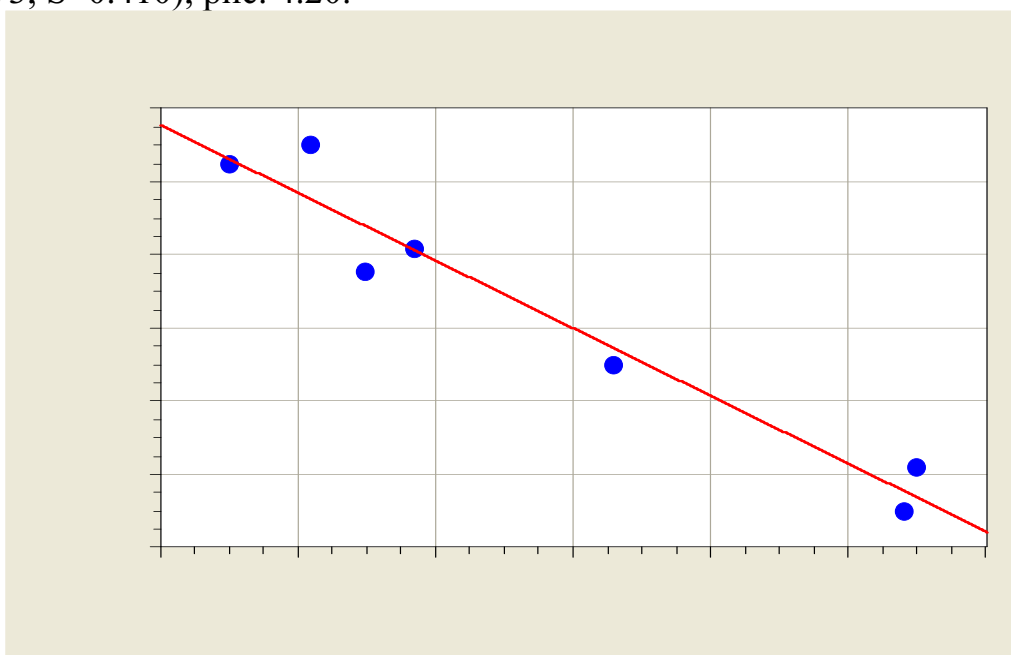


Рис. 4.20. Загальна залежність АОА (ферментативне ініціювання) від хімічного потенціалу для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

Рівняння, які описують дану кореляційну залежність, можуть бути представлені як:

$$\text{АОА} = -27,25 \cdot E_{1/2} + 114,31; \quad (4.61)$$

$$AOA = -30,21 \cdot E^0 + 110,07; \quad (4.62)$$

$$AOA = -4,71 \cdot \text{Chem. potent.} + 104,41. \quad (4.63)$$

Також, слід зазначити, для ферментативного ініціювання ПОЛ тенденції до прямої залежності від коефіцієнту розподілу ($\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$) у концентрації 10^{-6} моль/л. Так, ця залежність має вид: для 2-R-(хіназоліл-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2; $r=0.994$, $S=0.227$); 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1, $r=0.992$, $S=0.693$); 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3), ($r=0.995$, $S=0.390$), рис. 4.21, для (хіназоліл-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназоліл-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6), ($r=0.931$, $S=0.662$), рис. 4.21. Кореляційні залежності біологічної активності від

коефіцієнту розподілу ($\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$) описують наступні рівняння:

$$AOA = 3,71 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 81,34 - \text{2-R-(3H)-хіназолін-4-тіони}; \quad (4.64)$$

$$AOA = 3,42 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 70,64 - \text{1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанони}; \quad (4.65)$$

$$AOA = 1,69 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 81,44 - \text{2-R-(хіназоліл-4-ілтіо)оцтові кислоти}; \quad (4.66)$$

$$AOA = 3,71 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 81,34 - \text{для (хіназоліл-4-ілтіо)-, (2-метил-хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот.} \quad (4.67)$$

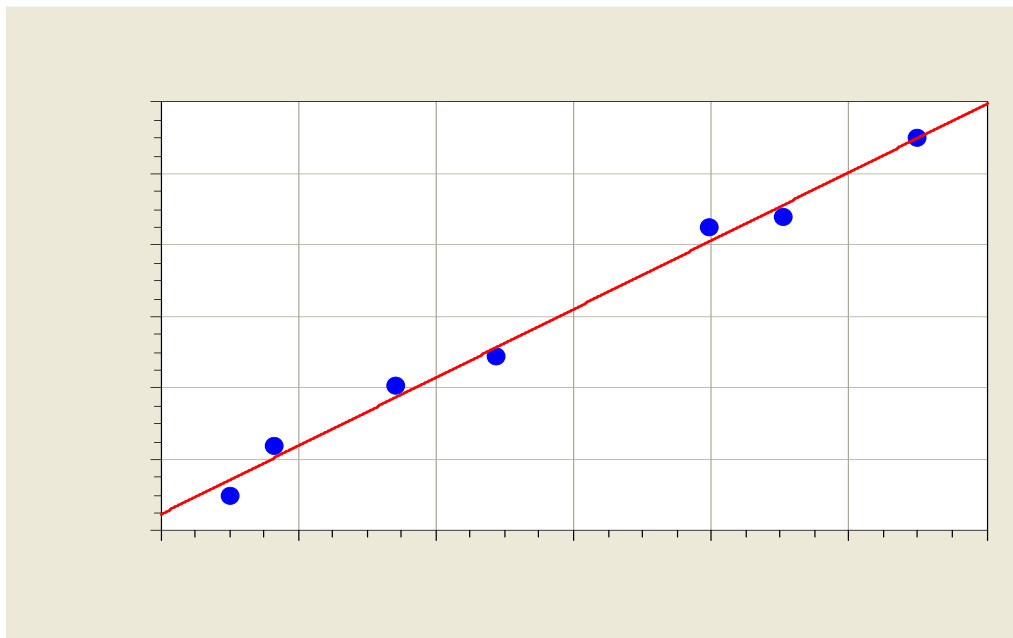


Рис. 4.21. Залежність АОА (ферментативне ініціювання) від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

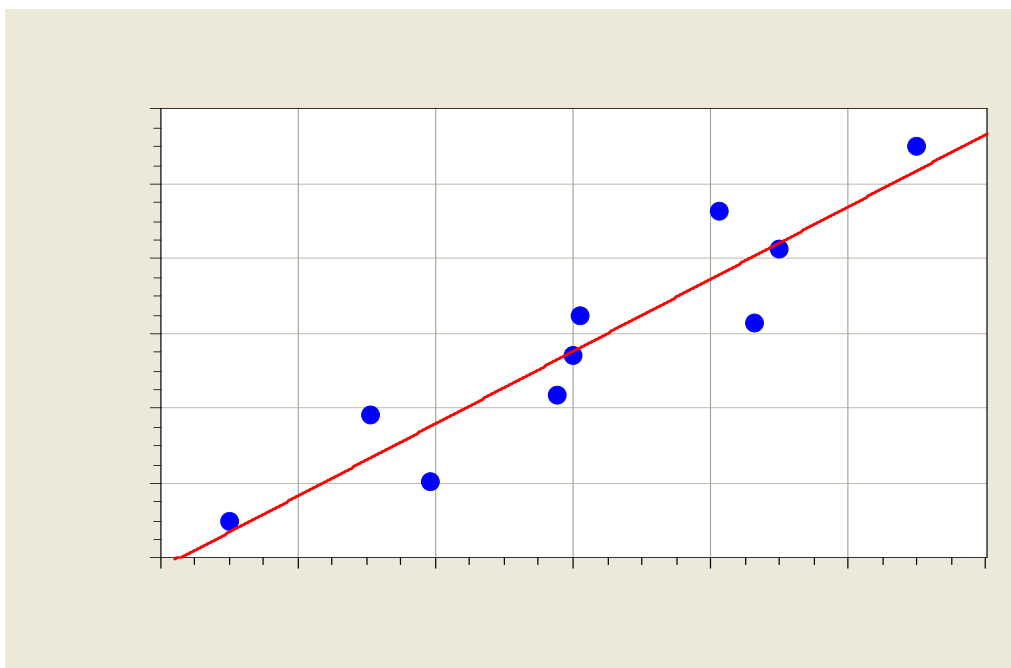


Рис. 4.22. Загальна залежність АОА (ферментативне ініціювання) від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ для (хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Більшість тенденцій при ферментативному ініціюванні зберігається і для неферментативного ініціювання ПОЛ. Доречи, дана тенденція характерна і для неферментативного ініціювання ПОЛ по відношенню до коефіцієнту розподілу $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$. Так, для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2), 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) та 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) кореляційна залежність представлена: ($r=0.990$, $S=0.116$), ($r=0.990$, $S=0.202$) ($r=0.997$, $S=0.258$) відповідно. Для (хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) загальна залежність має вигляд ($r=0.958$, $S=0.332$), рис. 4.23.

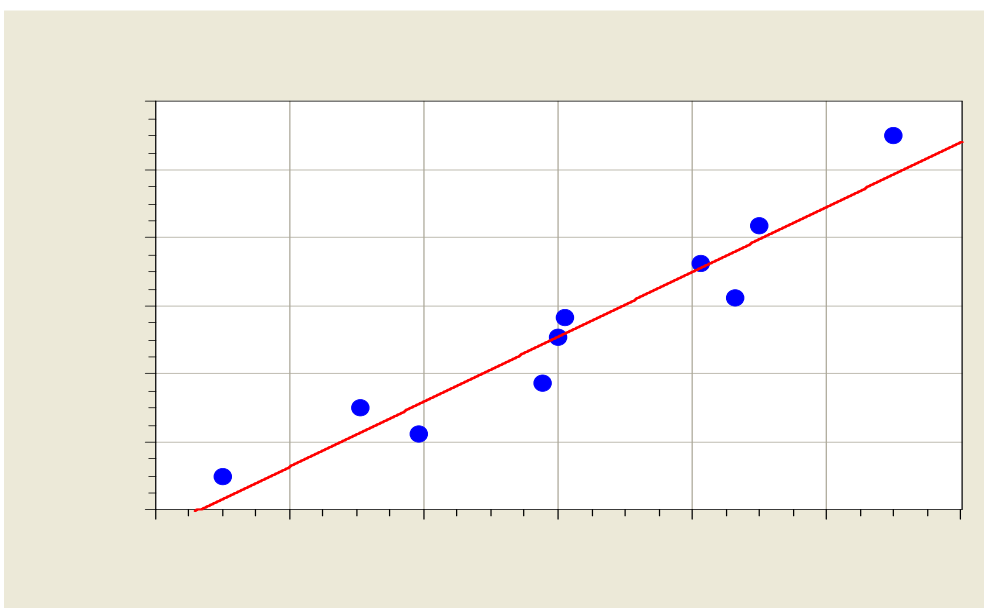


Рис. 4.23. Загальна залежність АОА від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ (неферментативне ініціювання) для (хіназолін-4-ілтїо)алкіл карбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Для цього виду залежності рівняння може бути аналітично записано, як:

$$\text{AOA} = 0,66 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 48,31 \text{ - 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтові кислоти;} \quad (4.68)$$

$$\text{AOA} = 0,98 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 47,40 \text{ - 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіони;} \quad (4.69)$$

$$\text{AOA} = 2,69 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 40,14 \text{ - 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів;} \quad (4.70)$$

$$\text{AOA} = 2,00 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 51,70 \text{ - для (хіназолін-4-ілтїо)- та (2-метил-хіназолін-4-тіо)алкілкарбонових кислот.} \quad (4.71)$$

За квантово-хімічними дескрипторами спостерігається наявність однакових закономірностей при обох моделях ініціювання перекісного окиснення. Насамперед, привертає увагу, у концентрації 10^{-6} моль/л, зворотна залежність від загальної енергії ($r=0.990$, $S=0.196$), ($r=0.991$, $S=0.138$) для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6); енергії зв'язування ($r=0.922$, $S=0.325$) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) і для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)-алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) ($r=0.991$, $S=0.187$), ($r=0.992$, $S=0.132$).

Енергетична щільність ($r=0.948$, $S=1.624$), напруження двогранних кутів ($r=0.934$, $S=0.302$) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) має зворотну залежність і для останнього описується рівнянням:

$$\text{AOA} = -0,37 \cdot \text{Dihedral} + 74,49. \quad (4.72)$$

Для (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) також відмічено зворотну залежність від потенціалу півхвилі ($r=0.958$, $S=0.397$), ($r=0.946$, $S=0.330$), рис. 4.24.

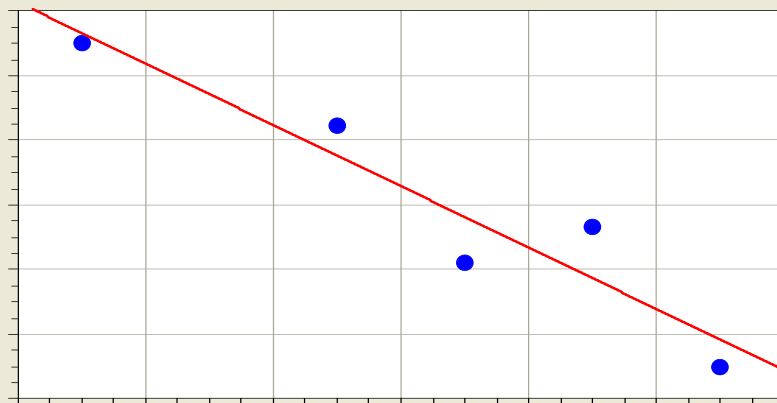


Рис. 4.24. Залежність АОА (неферментативне ініціювання) від потенціалу півхвилі для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6)

Пряма залежність спостерігалась від енергії напруження зв'язків (Bond) ($r=0.939$, $S=0.478$), ($r=0.929$, $S=0.376$) для (хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6); ван-дер-ваальсових взаємодій ($r=0.879$, $S=0.402$) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїю)-оцтових (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) та (хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6) ($r=0.974$, $S=0.315$). Прямою є залежність для (хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) від напруження кутів ($r=0.888$, $S=0.640$), ($r=0.898$, $S=0.447$); енергії вигину зв'язків і кутів ($r=0.912$, $S=0.569$), ($r=0.915$, $S=0.411$); напруження двограних кутів ($r=0.881$, $S=0.658$), ($r=0.890$, $S=0.463$) та ($r=0.933$, $S=0.900$) для 2-R-(хіназолін-4-ілтїю)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2). Досить чіткою є залежність від енергії НОМО ($r=0.961$, $S=0.385$), рис. 4.25, ($r=0.881$, $S=0.480$) для (хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6).

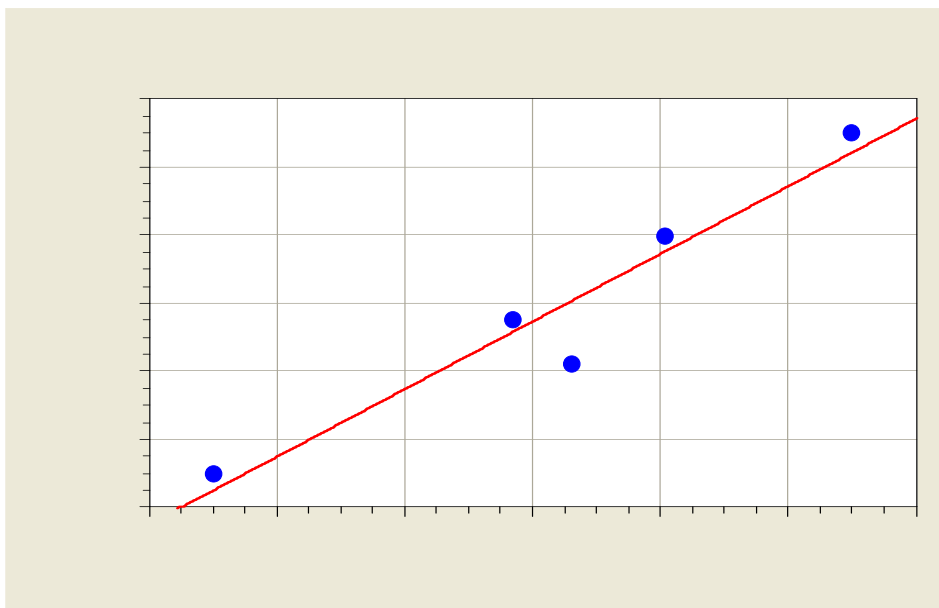


Рис. 4.25. Залежність АОА (неферментативне ініціювання) від енергії НОМО для (хіназолін-4-ілтїю)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6)

Пряма залежність присутня для 2-R-(хіназолін-4-ілтїю)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) і по відношенню до експериментального коефіцієнту розподілу (R_{mo}) ($r=0.940$, $S=0.287$), тому рівняння цієї залежності має наступний вид:

$$AOA = 1,03 \cdot R_{mo} + 46,30. \quad (4.73).$$

Схожі тенденції, за квантово-хімічними дескрипторами, спостерігалися для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) та 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїю)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3),

тільки у концентрації 10^{-9} моль/л. Так, як і для кислот присутня пряма залежність від енергії НОМО ($r=0.980$, $S=0.222$), ($r=0.908$, $S=2.750$) для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) та 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3), відповідно, і може бути аналітично записано, як: $AOA = 1,74 \cdot \text{НОМО} + 86,29$ (4.74); $AOA = 12,48 \cdot \text{НОМО} + 144,11$ (4.75). Зворотна залежність для цих рядів сполук спостерігалась від потенціалу півхвилі ($r=0.992$, $S=0.141$), ($r=0.990$, $S=1.258$); окисно-відновного потенціалу ($r=0.995$, $S=0.118$), ($r=0.962$, $S=2.407$), хімічного потенціалу ($r=0.964$, $S=0.302$), ($r=0.970$, $S=2.170$), рис. 4.26.

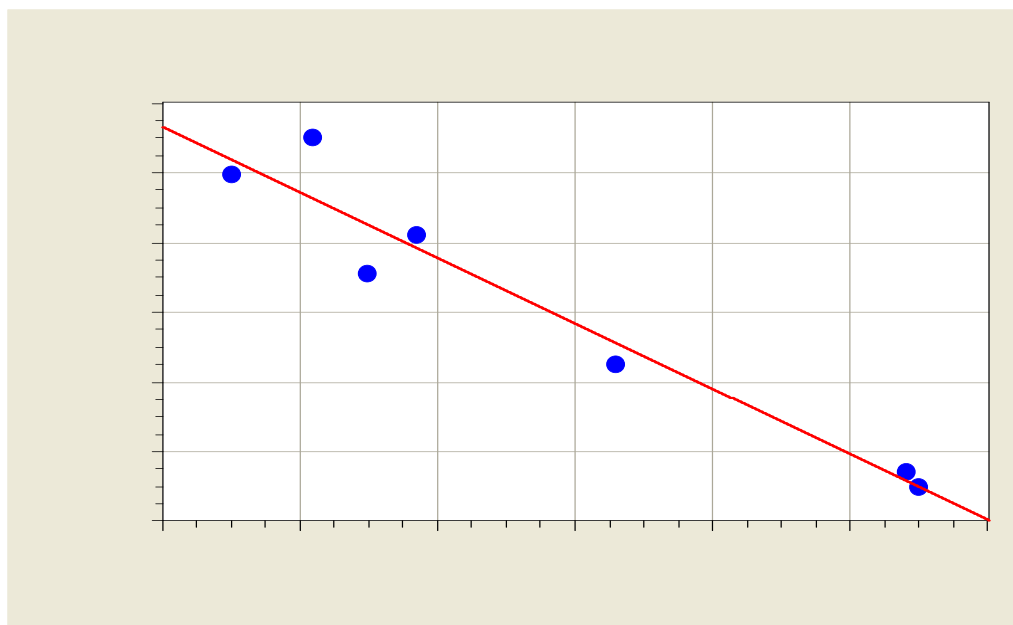


Рис. 4.26. Залежність АОА (неферментативне ініціювання) від хімічного потенціалу для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанони (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3)

У концентрації 10^{-9} моль/л 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтові кислоти (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) також проявляють свою активність. Це пряма залежність від енергії НОМО ($r=0.987$, $S=0.119$), представлена рівнянням: $AOA = 1,69 \cdot \text{НОМО} + 86,85$ (4.76); зворотна від електростатичних взаємодій ($r=0.911$, $S=0.305$), хімічного потенціалу ($r=0.906$, $S=0.314$), потенціалу півхвилі ($r=0.992$, $S=0.095$), окисно-відновного потенціалу ($r=0.978$, $S=0.154$). Для останніх двох одержані наступні кореляційні рівняння:

$$AOA = -6,78 \cdot E_{1/2} + 82,05; \quad (4.77)$$

$$AOA = -15,58 \cdot E^0 + 89,07. \quad (4.78)$$

4.3. Вивчення впливу досліджуваних сполук на окиснювальну модифікацію білка

Вплив окиснювального стресу на білкові субструктури клітини є важливою ланкою багатьох патологій. Особливо це стосується нейронів

головного мозку, що дуже добре забезпечуються киснем та гепатоцитів, де має місце підвищена метаболічна активність. Порушення антиоксидантно-прооксидантного балансу для цих клітин може викликати незворотні деструкційні процеси [277, 282]. Таким чином активність досліджуваних сполук проводили за відомими методиками [283]. Для реєстрації концентрації карбонільних сполук, що утворюються при окисненні білків, використовували реакцію із динітрофенілгідразином. Фотометрували за довжини хвилі 270 та 363 нм (додаток П).

Здатність досліджуваних кислот: (2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтові (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2), (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові кислоти (2.2-2.6)), у концентрації 10^{-6} моль/л, впливати на процеси окиснення білка прямо пропорційно до енергії ван-дер-ваальсових взаємодій (Vdw) ($r=0.892$, $S=0.895$; $r=0.984$, $S=0.147$; $r=0.885$, $S=0.610$ при 270 нм та $r=0.939$, $S=0.413$; $r=0.971$, $S=0.211$; $r=0.899$, $S=0.753$ при 363 нм), енергії ВЗМО для (хіназолін-4-ілтїо-алкілкарбонових (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6) ($r=0.970$, $S=0.236$ та $r=0.903$, $S=0.563$ при 270 нм; $r=0.974$, $S=0.200$ та $r=0.896$, $S=0.762$ при 363 нм).

Для 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (2.2-2.6), на відміну від (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислот (1.2-1.6), спостерігається пряма залежність при обох довжинах хвилі від напруження розтягування - повороту (Stretch-Bend) ($r=0.903$, $S=0.562$ і $r=0.884$, $S=0.803$); напруження зв'язків (Bond) ($r=0.906$, $S=0.554$ і $r=0.893$, $S=0.774$); енергетичної щільності (квантово-хімічний розрахунок за алгоритмом AM1) ($r=0.936$, $S=0.463$ і $r=0.936$, $S=0.606$) і для останнього аналітично може бути записано:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 27,97 \cdot (\text{Lu-Ho}) - 183,15; \quad (4.79)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = 36,63 \cdot (\text{Lu-Ho}) - 242,80. \quad (4.80)$$

Зафіксовано наявність кореляцій для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) від квантово-хімічних розрахунків.

Це зворотна залежність від енергії зв'язування (Binding energy) ($r=0.968$, $S=0.554$ та $r=0.913$, $S=0.978$), одержані рівняння мають вид:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -0,0027 \cdot \text{Bind.en.} + 31,27; \quad (4.81)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = -0,0027 \cdot \text{Bind.en.} + 40,54. \quad (4.82)$$

Також слід зазначити для цих сполук тенденції до зворотної залежності, лише за довжини хвилі 270 нм, від енергетична щільності ($r=0.946$, $S=0.717$), напруження двогранних кутів ($r=0.946$, $S=0.716$), які представлені рівняннями:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -5,06 \cdot (\text{IP-EA}) + 61,59; \quad (4.83)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -0,396 \cdot \text{Dihedral} + 35,29. \quad (4.84)$$

Для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) показовою є тенденції прямої залежності при обох довжинах хвилі від напруження зв'язків (Bond) ($r=0.890$, $S=1.010$ та $r=0.937$, $S=0.840$); експериментального коефіцієнту розподілу (R_{mo}) ($r=0.973$, $S=0.506$ та $r=0.971$

, $S=0.576$), рівняння для останнього може бути записано як:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 2,79 \cdot R_{\text{мо}} + 37,26; \quad (4.85)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = 3,02 \cdot R_{\text{мо}} + 46,51. \quad (4.86)$$

Пряма залежність відмічена від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ для рядів кислот ($r=0.991$, $S=0.263$, $r=0.976$, $S=0.210$, $r=0.953$, $S=0.395$ при 270 нм; $r=0.991$, $S=0.159$, $r=0.966$, $S=0.228$, $r=0.962$, $S=0.468$ при 363 нм) може бути

представлена як:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 1,56 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 48,58; \quad (4.87)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = 0,94 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 57,37; \quad (4.88)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 1,70 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 42,70; \quad (4.89)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 2,23 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 44,31; \quad (4.90)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = 1,53 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 51,61; \quad (4.91)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = 2,95 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 55,19. \quad (4.92)$$

Дані рівняння належать: 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтовим кислота (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2), (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбоновим кислотам (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбоновим (2.2-2.6) кислотам.

Для кислот має місце зворотна залежність від загальної енергії молекули (квантово-хімічний розрахунок) ($r=0.980$, $S=0.189$ і $r=0.985$, $S=0.224$ при 270 нм, та $r=0.966$, $S=0.266$ і $r=0.978$, $S=0.356$ при 363 нм); енергії зв'язування ($r=0.982$, $S=0.183$ і $r=0.967$, $S=0.218$ при 270 нм, та $r=0.968$, $S=0.222$ і $r=0.979$, $S=0.348$ при 363 нм); потенціалу півхвилі, (хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонові (1.2-1.6) та 2-метил-(хіназолін-4-ілтїо)алкіл-карбонові (2.2-2.6) кислоти, $r=0.956$, $S=0.282$ та $r=0.944$, $S=0.433$ при 270 нм; $r=0.952$, $S=0.269$ та $r=0.931$, $S=0.627$ при 363 нм. Рівняння кореляційної залежності біологічної активності від потенціалу півхвилі може бути представлено:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -71,50 \cdot E_{1/2} + 108,58; \quad (4.93)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -111,43 \cdot E_{1/2} + 143,18; \quad (4.94)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = -64,70 \cdot E_{1/2} + 111,63; \quad (4.95)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = -143,95 \cdot E_{1/2} + 182,77. \quad (4.96)$$

Для 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) було зафіксовано наявність кореляцій лише за довжини хвилі 270 нм у концентрації 10^{-9} моль/л. Це пряма залежність від енергії ВЗМО ($r=0.950$, $S=0.622$) та зворотна залежність від енергії зв'язування ($r=0.924$, $S=0.759$), заряду на атомі сульфуру ($r=0.861$, $S=1.010$), енергетичної щільності ($r=0.918$, $S=0.787$), окисно-відновного потенціалу ($r=0.940$, $S=0.679$), потенціалу півхвилі ($r=0.987$, $S=0.321$), рис. 4.27, хімічного потенціалу ($r=0.956$, $S=0.586$), рис. 4.28, та може бути записано, як:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 2,82 \cdot \text{НОМО} + 53,91; \quad (4.97)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -2,92 \cdot (\text{IP-EA}) + 47,84; \quad (4.98)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -33,44 \cdot E^0 + 64,89; \quad (4.99)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -30,38 \cdot E_{1/2} + 69,80; \quad (4.100)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -5,21 \cdot \text{Chem.poten.} + 58,58. \quad (4.101)$$

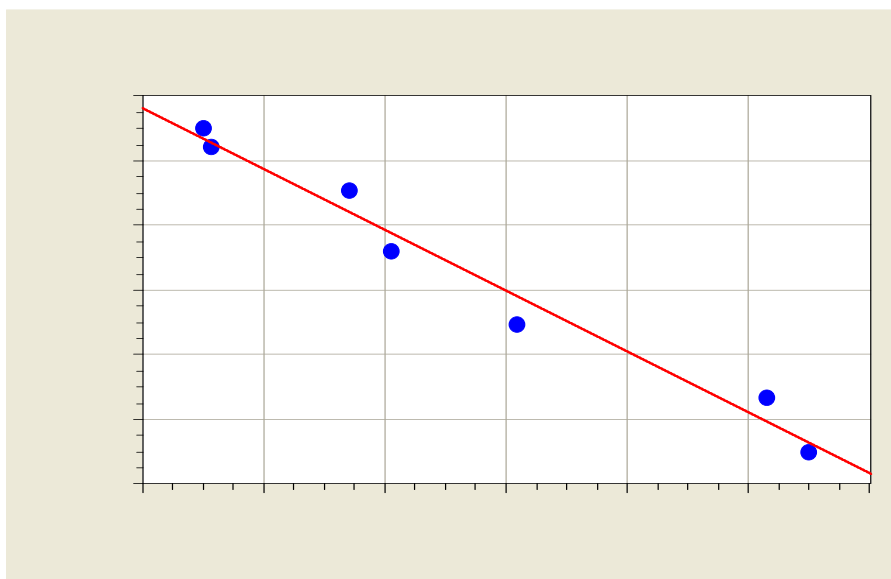


Рис. 4.27. Залежність здатності 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)-етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) впливати на ОМБ (270 нм) від потенціалу півхвилі.

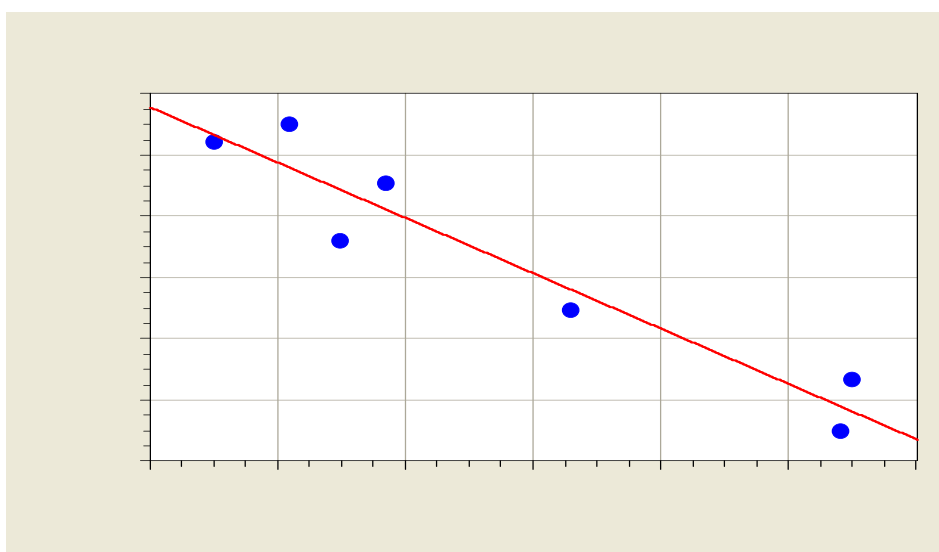


Рис. 4.28. Залежність здатності 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)-етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) впливати на ОМБ (270 нм) від хімічного потенціалу

Нарешті, для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) характерною є пряма залежність від значення коефіцієнту розподілу $\text{Log}D_{\text{pH}=7,4}$ ($r=0.996$, $S=0.112$), рис. 4.29, за довжини хвилі 270 нм у концентрації 10^{-6} моль/л та рівняння слідуєчого виду:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 1,110 \cdot \text{Log}D_{\text{pH}=7,4} + 37,93 \text{ - для 1-феніл-2-(2-}R\text{-хіназолін-4-ілтіо)етанонів.} \quad (4.102)$$

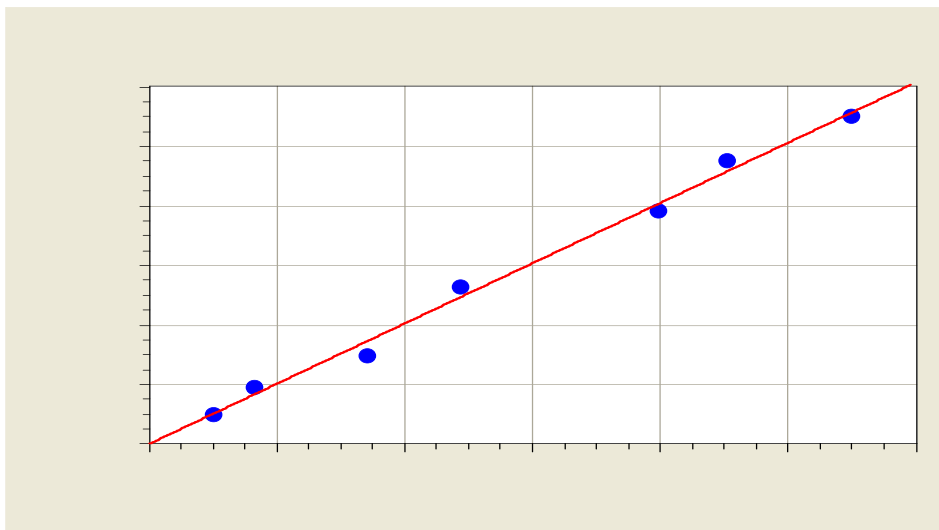


Рис. 4.29. Залежність здатності 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)-етанонів (1.7; 2.7; 3.3; 4.2; 5.3; 6.3; 7.3) впливати на ОМБ (270 нм) від $\text{LogD}_{\text{pH}} = 7,4$.

Для 2-*R*-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) за довжини хвилі 270 нм і 363 нм, у концентрації 10^{-9} моль/л, спостерігається зворотна залежність від окисно-відновного потенціалу ($r=0.940$, $S=2.601$) та ($r=0.965$, $S=3.358$), потенціалу півхвилі ($r=0.994$, $S=0.846$) та ($r=0.997$, $S=0.940$) і пряма залежність від енергії ВЗМО ($r=0.995$, $S=0.794$), рис. 4.30, та ($r=0.990$, $S=1.825$).

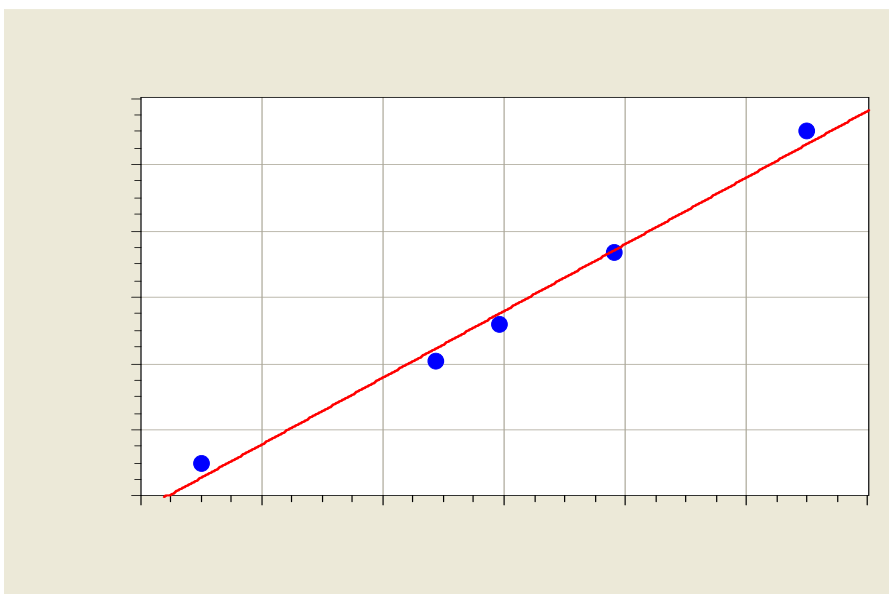


Рис. 4.30. Залежність здатності 2-*R*-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (1.2; 2.2; 3.2; 5.2; 6.2; 7.2) впливати на ОМБ (270 нм) від ВЗМО

Що ж до 2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1), то для них характерною виявилась, у концентрації 10^{-9} моль/л, пряма залежність від напруження кутів ($r=0.923$, $S=2.459$ та $r=0.927$, $S=6.365$ при 270 нм та 363 нм), енергії ВЗМО ($r=0.984$, $S=1.15$ та $r=0.990$, $S=2.345$ при 270 нм та 363 нм).

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 9,82 \cdot \text{НОМО} + 87,88. \quad (4.103)$$

Також зафіксовано наявність зворотної залежності від окисно-відновного потенціалу ($r=0.996$, $S=0.574$, рис. 4.31, та $r=0.992$, $S=2.103$ при 270 нм та 363 нм), потенціалу півхвилі ($r=0.995$, $S=0.660$, рис. 4.32, та $r=0.997$, $S=1.388$ при 270 нм та 363 нм), хімічного потенціалу ($r=0.955$, $S=1.886$ та $r=0.933$, $S=6.094$ при 270 нм та 363 нм).

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -126,57 \cdot E^0 + 87,21; \quad (4.104)$$

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = -42,13 \cdot E_{1/2} + 62,25. \quad (4.105)$$

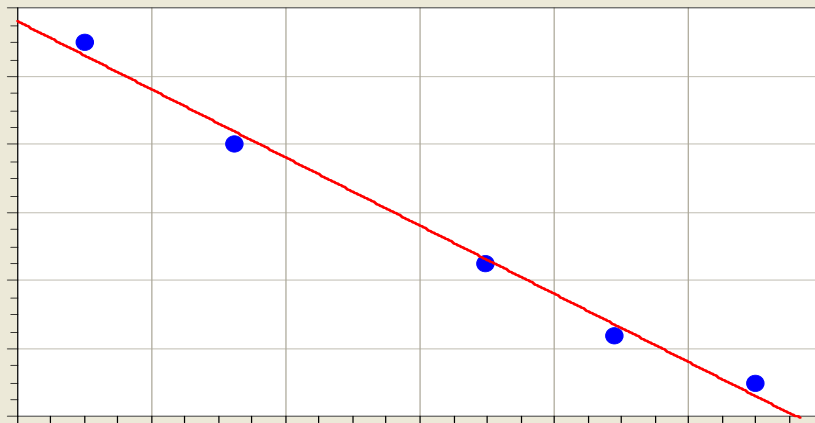


Рис. 4.31. Залежність здатності 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) впливати на ОМБ (270 нм) від окисно-відновного потенціалу

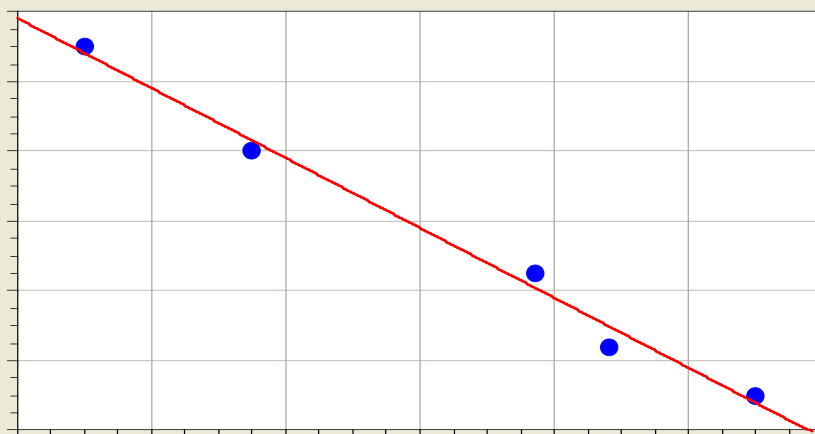


Рис. 4.32. Залежність здатності 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) впливати на ОМБ (270 нм) від потенціалу півхвилі ($E_{1/2}$)

Для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) було зафіксовано наявність прямої залежності від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ ($r=0.993$, $S=0.069$), рис. 4.33, за довжини хвилі 270 нм, ($r=0.991$, $S=0.169$) за довжини хвилі

363 нм у концентрації 10^{-6} моль/л. Рівняння залежності 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) впливати на ОМБ при 270 нм та 363 нм від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$ мають вид:

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = 0,40 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 42,58; \quad (4.106)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = 0,87 \cdot \text{LogD}_{\text{pH}=7,4} + 51,09. \quad (4.107)$$

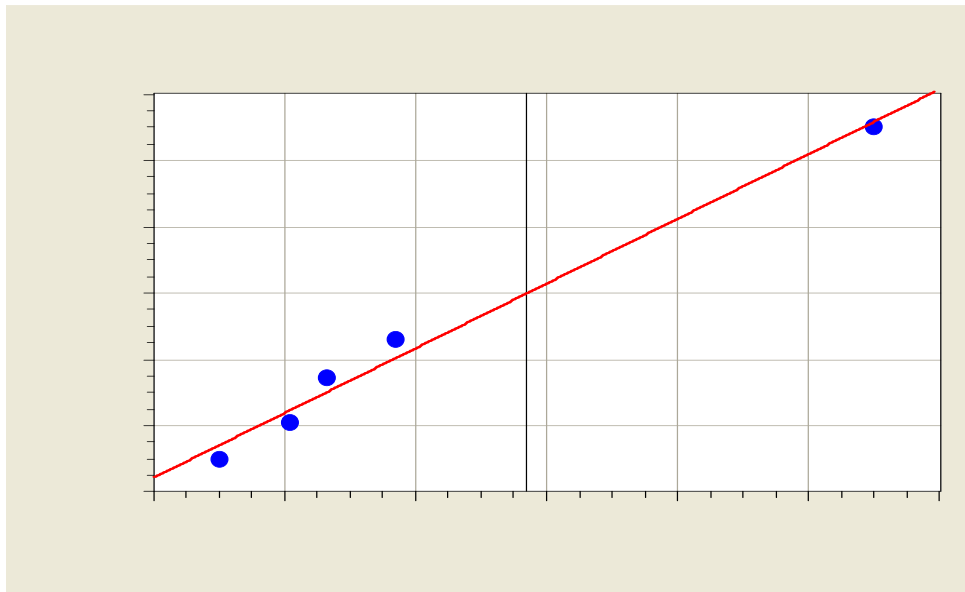


Рис. 4.33. Залежність здатності 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів (1.1; 2.1; 3.1; 5.1; 6.1; 7.1) впливати на ОМБ (270 нм) від $\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$

За результатами досліджень одержано деклараційний патент на корисну модель та опубліковано наступні роботи [284–289].

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що АРА 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів у концентрації 10^{-6} моль/л характеризується прямою залежністю від енергії НВМО. У випадку 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)алкілкарбонових кислоткислот АРА виявилась прямо пропорційною від енергії напруження зв'язків, енергії ван-дер-ваальсових взаємодій та зворотною до загальної енергії, енергії зв'язування, потенціалу півхвилі.

2. Для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів та 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтїо)-етанонів у концентрації 10^{-9} моль/л АРА виявилась зворотно залежною від потенціалу півхвилі, окисно-відновного потенціалу, хімічного потенціалу, загальної енергії, енергії зв'язування та прямо пропорційною від енергії ВЗМО.

3. Встановлено, що 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіони та їх S-похідні мають пряму залежність АРА (пероксинітритрадикал) та зворотну залежність АРА (супероксидрадикал) від коефіцієнту розподілу ($\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$).

4. Встановлено, що досліджені сполуки мають пряму залежність АОА від енергії НВМО, ван-дер-ваальсових взаємодій, коефіцієнту розподілу ($\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$) та зворотною залежність від загальної енергії, енергії зв'язування

та потенціалу півхвилі.

5. Для 1-феніл-2-(2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)етанонів у концентрації 10^{-9} моль/л виявлено зворотну залежність АОА від потенціалу півхвилі, окисно-відновного потенціалу, хімічного потенціалу, загальної енергії, енергії зв'язування і прямо пропорційну від енергії ВЗМО.

6. Здатність досліджуваних кислот впливати на процеси окиснення білка прямо залежить від енергії ван-дер-ваальсових взаємодій, енергії ВЗМО, коефіцієнту розподілу ($\text{LogD}_{\text{pH}=7,4}$) та зворотно від загальної енергії, енергії зв'язування, хімічного потенціалу.

РОЗДІЛ 5

ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-R-(3H)-ХІНАЗОЛІН-4-ТІОНУ

Аналізуючи всі отримані результати та кореляційні залежності встановлено, що біологічна дія сполуки залежить насамперед від ліпофільності ($\log P$) та, для сполук здатних до іонізації, рН-залежної ліпофільності ($\log D$). Враховуючи те, що ліпофільність сполуки є функцією співвідношення довжини вуглеводневого ланцюга та кількості гідрофільних замісників у структурі молекули, тому для сполук віртуальної бібліотеки нами були обрані замісники які мали пари атомів вуглецю, зв'язаних кратними зв'язками, а також кінцеві групи $-\text{CH}_3$, ароматичні системи, які на нашу думку могли впливати на очікувану біологічну дію.

Для віртуального скринінгу було згенеровано віртуальну базу сполук (табл. 5.1) на основі матриці, зображеної на рис. 5.1.

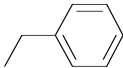
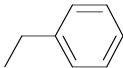
Рис. 5.1. Матриця для генерації віртуальної бази сполук

Таким чином за допомогою програми *Hyperchem 7,5* було змодельовано 22 сполуки. Надалі нами було розраховано молекулярні дескриптори: квантово-хімічні параметри та параметри молекулярної механіки за допомогою програми *Hyperchem 7,5* (табл. 5.2, 5.3), фізико-хімічні властивості спрогнозовано за допомогою програми *ACD_Labs* (табл. 5.4), потенціал півхвилі за допомогою рівнянь (3.15; 3.20; 3.26) (табл. 5.5).

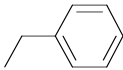
Таблиця 5.1

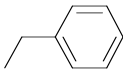
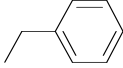
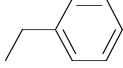
Структура гіпотетичних похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону для прогнозування біологічної активності

Сполуки	R	R ₁
1	2	3
1.3.3		

1.3.4		
1.3.5		
1.3.6	CF ₃	
1.3.7		
1.4.3		
1.4.4		
1.4.5		
1.4.6	CF ₃	
1.4.7		

Продовж. табл. 5.1

1	2	3
1.5.3		
1.5.4		

1.5.5		
1.5.6	CF ₃	
1.5.7		
1.6.3		
1.6.4		
1.6.5		
1.6.6	CF ₃	
1.6.7		
1.1.4		H
1.2.4		

Таблиця 5.2

Дескриптори, розраховані за напівемпіричним квантово-механічним алгоритмом AM1, для (2-R-хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот

Сполуки	B3MO	HBMO	Дипольн. момент, D	Total En.	Binding En.	d Sulf	HBMO -B3MO
1.3.6	-9,4194	-1,7672	6,996	-100660,94	-3159,570	0,257	7,6522
1.3.5	-8,8777	-1,3256	3,367	-89948,09	-4470,460	0,231	7,5521

1.3.3	-8,7726	-0,9482	2,507	-83425,66	-4045,918	0,292	7,8244
1.3.4	-8,8448	-0,8347	2,675	-87019,45	-4327,968	0,298	8,0101
1.3.7	-8,5173	-0,7395	2,642	-90643,98	-4090,794	0,299	7,7778
1.4.6	-9,2140	-1,3548	5,593	-104264,08	-3450,97	0,329	7,8591
1.4.5	-8,8741	-1,3139	3,366	-93540,76	-475,39	0,234	7,5602
1.4.3	-8,7402	-0,9324	2,461	-87018,77	-4327,28	0,297	7,8078
1.4.4	-8,8283	-0,8310	2,609	-90612,64	-4609,41	0,299	7,9973
1.4.7	-8,8164	-1,1356	2,831	-94230,05	-4365,11	0,246	7,6808
1.5.6	-9,4324	-1,6846	6,450	-107847,23	-3722,37	0,272	7,7476
1.5.5	-8,8122	-1,2403	1,46	-97133,08	-5031,97	0,249	7,5719
1.5.3	-9,0075	-1,2697	3,414	-90559,59	-4596,35	0,245	7,7379
1.5.4	-9,0192	-1,2030	3,694	-94192,70	-4877,73	0,246	7,8162
1.5.7	-8,7738	-1,1460	3,487	-97816,99	-4640,31	0,246	7,6304
1.6.6	-9,1255	-1,44863	6,243	-100665,62	-3164,24	0,317	7,6768
1.6.5	-8,6040	-1,6297	2,494	-89951,97	-4474,35	280	6,9743
1.6.3	-8,6987	-1,0240	2,463	-83420,75	-4041,02	0,278	7,6746
1.6.4	-9,0772	-1,1386	1,627	-87014,39	-4322,91	0,224	7,9387
1.6.7	-8,3913	-0,74207	2,104	-90637,33	-4084,15	0,265	7,6492
1.1.4	-8,7796	-0,9783	3,157	-62092,30	-3389,6	-0,186	7,8013
1.2.4	-9,1724	-1,2202	3,67	-83423,41	-4043,67	0,270	7,9522

Таблиця 5.3

**Дескриптори, розраховані за алгоритмом ММ+,
для (2-*R*-хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот**

Сполуки	Total Energy	Bond	Angle	Dihedral	Vdw	Stretch-bend	Electrostat
1.3.6	10,2676	0,6151	3,6193	-7,9707	11,4177	0,2088	2,37746
1.3.5	6,0837	0,9135	5,0635	-17,0946	19,1568	0,2126	-2,16812
1.3.3	8,9807	0,8633	3,9246	-12,6450	18,8188	0,165045	-2,14609

1.3.4	8,8447	0,7907	3,3654	-10,5468	16,7607	0,1223	-1,64766
1.3.7	11,6902	0,9434	5,6426	-5,1506	16,5295	0,1569	-6,43161
1.4.6	12,1629	0,6959	3,1113	-6,3180	11,6521	0,214826	2,80685
1.4.5	7,1258	1,0039	5,8873	-17,5196	19,6661	0,25192	-2,16385
1.4.3	10,1895	0,9821	4,2320	-12,468	19,2913	0,21059	-2,05845
1.4.4	7,1878	0,8913	3,7287	-12,8744	16,6213	0,2002	-1,46929
1.4.7	12,9893	1,0192	6,1357	-4,5848	16,5775	0,2071	-6,36555
1.5.6	14,2524	0,9129	3,8307	-5,7793	12,2079	0,3033	2,7769
1.5.5	9,3456	1,2397	6,7741	-17,1035	20,4279	0,3446	-2,3371
1.5.3	12,5187	1,1964	4,8321	-11,2809	19,6348	0,3109	-2,1746
1.5.4	9,4550	1,1203	4,4814	-11,9941	17,1255	0,3090	-1,5871
1.5.7	15,2259	1,2344	6,3144	-3,1924	17,0362	0,2921	-6,4588
1.6.6	9,9726	0,6137	4,4998	-8,9348	12,3435	0,18934	1,2610
1.6.5	5,1450	0,9270	5,9736	-18,9437	20,2399	0,20237	-3,2542
1.6.3	8,6860	0,8909	4,8607	-13,8337	19,8569	0,16363	-3,2525
1.6.4	8,8447	0,7904	3,3654	-10,5468	16,7607	0,12229	-1,6477
1.6.7	11,3977	0,9106	6,5651	-6,0144	17,3572	0,13863	-7,5554
1.1.4	10,3408	0,7610	5,5376	-10,3218	15,5079	-0,0126	-1,1314
1.2.4	4,7361	0,6672	2,9960	-12,5733	15,0438	0,0897	-1,4974

Таблиця 5.4

**Величини логарифму коефіцієнту розподілу розраховані для
(2-R-хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот за допомогою
програми ACD_Labs.**

Сполуки	Log D; pH-7,4	LogP ACD_Labs	Сполуки	Log D; pH-7,4	LogP ACD_Labs
1.3.6	-1,51	2,16	1.5.5	1,11	4,76
1.3.5	0,22	3,88	1.5.3	0,57	4,22
1.3.3	-0,32	3,34	1.5.4	0,27	3,91
1.3.4	-0,61	3,03	1.5.7	-0,55	1,95

1.3.7	-1,43	1,07	1.6.6	-1,05	2,19
1.4.6	-0,98	2,69	1.6.5	0,69	3,90
1.4.5	0,76	4,41	1.6.3	0,15	3,36
1.4.3	0,22	3,87	1.6.4	-0,14	3,06
1.4.4	-0,081	3,56	1.6.7	-1,41	1,09
1.4.7	-0,90	1,60	1.1.4	0,83	3,33
1.5.6	-0,62	3,04	1.2.4	-0,97	2,69

Таблиця 5.5

Розраховані величини потенціалу півхвилі для (2-R-хіназолін-4-ілтію)-алкілкарбонових кислот за допомогою рівнянь (3.15; 3.20; 3.26)

Сполуки	E _{1/2}	Сполуки	E _{1/2}	Сполуки	E _{1/2}
1	2	3	4	5	6
1.3.6	0,952	1.4.4	0,935	1.6.5	0,932
1.3.5	0,933	1.4.7	0,927	1.6.3	0,935

Продовж. табл. 5.5

1	2	3	4	5	6
1.3.3	0,936	1.5.6	0,934	1.6.4	0,940
1.3.4	0,941	1.5.5	0,913	1.6.7	0,933
1.3.7	0,931	1.5.3	0,916	1.1.4	0,939
1.4.6	0,947	1.5.4	0,921	1.2.4	0,875

Для прогнозування біологічної дії, розраховані значення дескрипторів підставили в рівняння (5.1-5.6). Дані рівняння були отримані за допомогою методу найменших квадратів (StepRegression для Excel 2000), проведений множинний регресійний аналіз, де розраховані дескриптори взяті в якості незалежних, а біологічна активність - в якості залежної величини. Таким чином були отримані гіпотетичні величини антиоксидантного та антирадикального ефекту на відповідних моделях (табл. 5.6).

$$\text{ОМБ}(270 \text{ нм}) = ((0,593 \cdot \text{LogD} - 0,439 \cdot E_{1/2}) + 47,354) / 1,196; \quad (5.1)$$

$$\text{ОМБ}(363 \text{ нм}) = ((- 0,458 \cdot E_{1/2} + 0,56 \cdot \text{LogD}) + 64,744) / 1,316; \quad (5.2)$$

$$\text{АРА}_{(\text{супероксидрадикал})} = (- 0,984 \cdot \text{LogD} + 25,238) / 0,378; \quad (5.3)$$

$$\text{АОА}_{(\text{неферм. ініціюван.})} = ((- 0,477 \cdot E_{1/2} + 0,552 \cdot \text{LogD}) + 40,266) / 0,830; \quad (5.4)$$

$$\text{АОА}_{(\text{ферм. ініціюван.})} = ((- 0,531 \cdot E_{1/2} + 0,501 \cdot \text{LogD}) + 43,882) / 0,545; \quad (5.5)$$

$$\text{АРА}_{(\text{пероксинітр-л})} = ((- 0,467 \cdot \text{Tot.en.} + 0,552 \cdot \text{LogD}) + 32,644) / 0,855. \quad (5.6)$$

Прогнозована біологічна активність за відібраними моделями

Сполуки	ОМБ (270 нм) АОА, %	ОМБ (363 нм) АОА, %	Супероксид- радикал АРА, %	Неферментативне ініц. АОА, %	Ферментативне ініц. АОА, %	Пероксинітрит радикал АРА, %
1.3.6	40,087	49,665	66,410	49,256	81,123	42,944
1.3.5	42,495	51,805	57,034	52,463	86,051	43,836
1.3.3	41,839	51,220	59,960	51,716	84,766	42,240
1.3.4	41,376	50,813	61,532	51,060	83,783	42,331
1.3.7	40,842	50,375	65,976	50,412	83,049	41,714
1.4.6	40,804	50,301	63,537	50,249	82,579	44,137
1.4.5	43,223	52,450	54,107	53,630	87,526	45,041
1.4.3	42,623	51,926	57,034	52,817	86,388	43,445
1.4.4	42,129	51,483	58,665	52,113	85,333	43,521
1.4.7	41,543	50,996	63,107	51,386	84,462	42,904
1.5.6	41,615	51,041	61,586	51,435	84,442	45,099
1.5.5	44,069	53,224	52,210	54,874	89,471	45,991
1.5.3	43,420	52,654	52,969	53,984	88,203	44,925
1.5.4	42,957	52,239	56,763	53,328	87,227	44,470
1.5.7	42,341	51,727	61,207	52,553	86,277	43,853
1.6.6	40,594	50,108	63,917	49,890	82,083	43,562
1.6.5	43,013	52,257	54,487	53,293	87,030	44,468
1.6.3	42,357	51,680	57,413	52,428	86,745	42,871
1.6.4	41,894	51,265	58,985	51,710	84,762	42,961
1.6.7	40,809	50,342	65,868	50,355	82,944	41,740

З отриманих даних випливає, що найвища біологічна активність на більшості моделей очікується для сполуки 1.5.5 (3-метил-2-[2-[(*E*)-стирил]хіназолін-4-ілтіо]бутанова кислота). Дана сполука в подальшому була синтезована та перевірена на антиоксидантну, антирадикальну активності.

ВИСНОВКИ

1. На основі кореляційної залежності «структура-дія» створено віртуальну базу сполук похідних 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот та розраховано їх квантово-хімічні параметри та параметри молекулярної механіки за допомогою програми *Hyperchem 7,5*.

2. Для сполук віртуальної бібліотеки розраховано фізико-хімічні властивості за допомогою програми ACD_Labs (коефіцієнту розподілу) та потенціал півхвилі за допомогою рівнянь кореляцій між зазначеним параметром та молекулярними дескрипторами.

3. Спрогнозовано біологічну активність змодельованих сполук. Отримані гіпотетичні величини антиоксидантного та антирадикального ефекту на відповідних моделях; виявлено «сполуку-лідера» для спрямованого синтезу та подальшого дослідження на біологічну активність.

РОЗДІЛ 6

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ 3-МЕТИЛ-2-[2-[(*E*)-СТИРИЛ]ХІНАЗОЛІН-4-ІЛТІО)-БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ.

Сполуку 1.5.5 (3-метил-2-[2-[(*E*)-стирил]хіназолін-4-ілтїо)бутанова кислота), рис. 6.1, було синтезовано на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (зав. каф. д. фарм. н., професор Мазур І. А.).

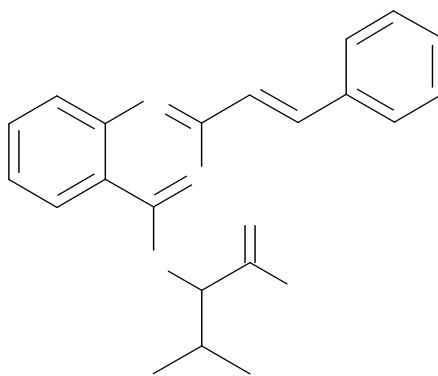


Рис. 6.1. Сполука 1.5.5 (3-метил-2-[2-[(*E*)-стирил]хіназолін-4-ілтїо)-бутанова кислота)

Сполука 1.5.5 (3-метил-2-[2-[(*E*)-стирил]хіназолін-4-ілтїо)бутанова кислота) - блідо-жовта кристалічна речовина, розчинна в спиртах, діоксані, ДМФА, частково розчинна у воді, водних розчинах лугів.

Будова синтезованої сполуки підтверджена даними мас-, хромато-мас-спектрометрії. Мас-спектр сполуки 1.5.5 має наступні характеристики: 13.830 (с, 1Н, COOH); 8.157 (д, 1Н, -CH=, J 17,6 Гц); 8.053 (д, 1Н, H⁵хін); 7.904 (м, 2Н, H⁷хін-H⁸хін); 7.692 (д, 2Н, H², H⁶ фен); 7.655 (т, 1Н, H⁶хін); 7.451 (м, 3Н, H³, H⁴, H⁵ фен); 7.318 (д, 1Н, =CH-, J 17,6 Гц); 3.778 (д, 1Н, S-CH); 2.502 (м, 1Н, CH); 1.032 (д, 6Н, CH₃-CH-CH₃). Хромато-мас спектрометрія: RT(хв) -1,094; [МН]⁺-365.

Далі нами було проведено дослідження фізико-хімічних показників синтезованої сполуки згідно з методиками наведеними у розділі II. До них відносились: визначення ліпофільності, потенціалу півхвилі, окисно-відновного потенціалу. Теоретичні показники були розраховані згідно з відповідними комп'ютерними програмами та кореляційними рівняннями наведеними у розділі III. Експериментально одержані результати складають: ліпофільність - 2,64; потенціал півхвилі - 0,93В; окисно-відновний потенціал - 0,767В. Дані величини добре корелюються з розрахунковими показниками для сполук цього ряду (1.5.5; 5.1; 5.2; 5.3), що демонструють наведені нижче відповідні рівняння (6.1; 6.2) та графіки (рис. 6.2-6.4).

$$\log P = 1,02 \cdot \log P_{\text{розрахункове}} + 1,40; \quad (6.1)$$

$$E_{1/2} = 1,28 \cdot E_{1/2 \text{ розрахункове}} - 0,126. \quad (6.2)$$

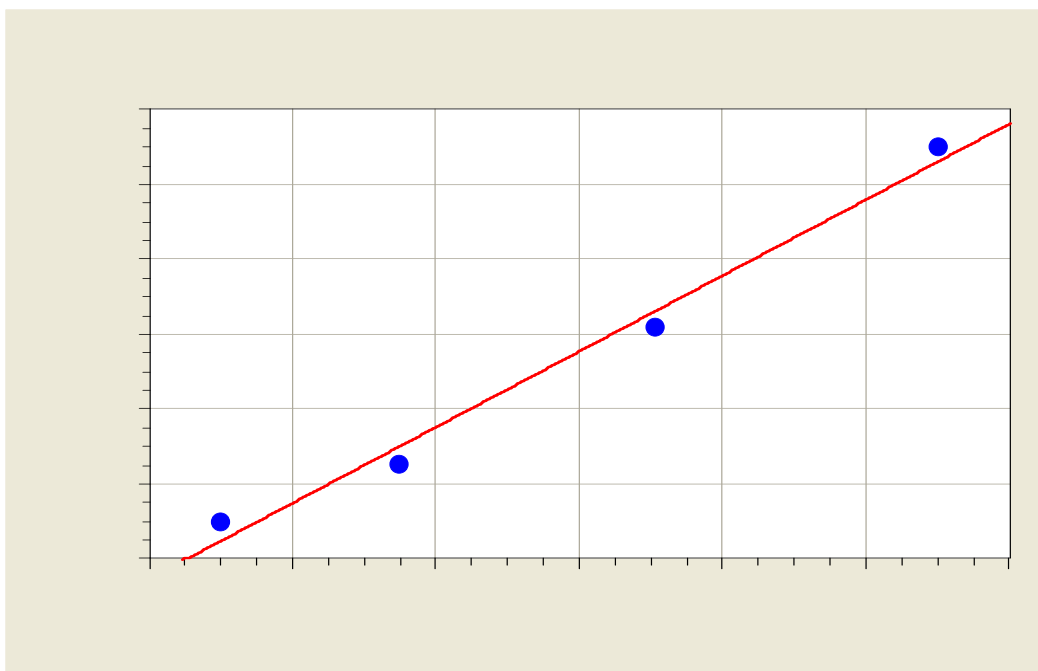


Рис. 6.2. Кореляція величин експериментальної та розрахункової за допомогою програми ACD_Labs ліпофільності сполук (1.5.5; 5.1; 5.2; 5.3)

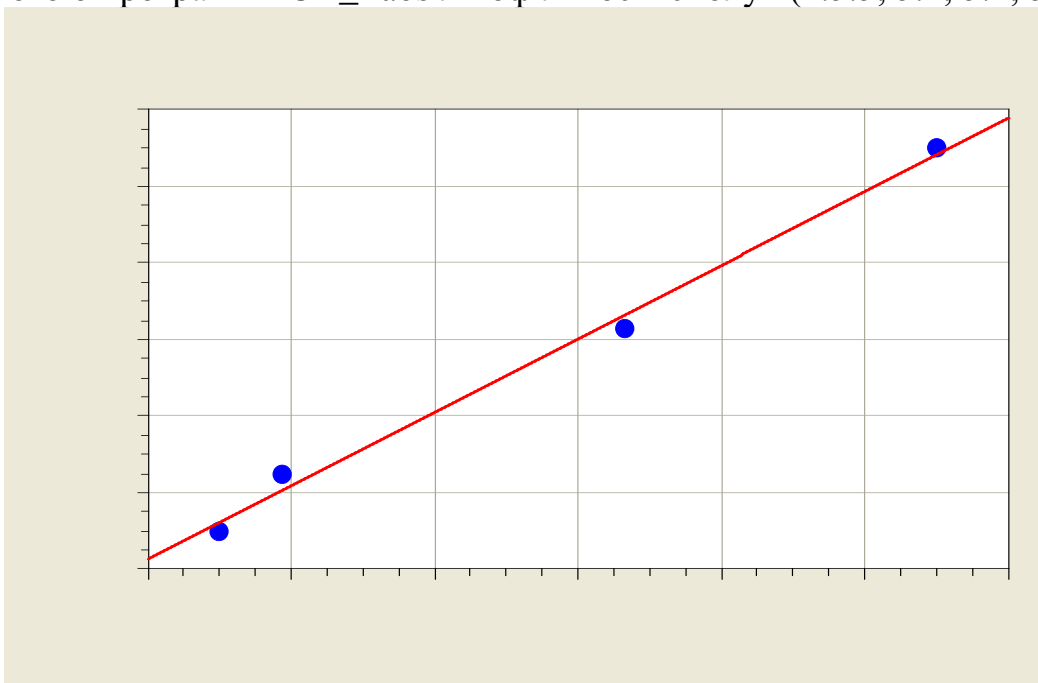


Рис. 6.3. Кореляція експериментальних значень потенціалу півхвилі із величинами розрахованими за допомогою рівнянь (3.15; 3.20; 3.26) сполук (1.5.5; 5.1; 5.2; 5.3)

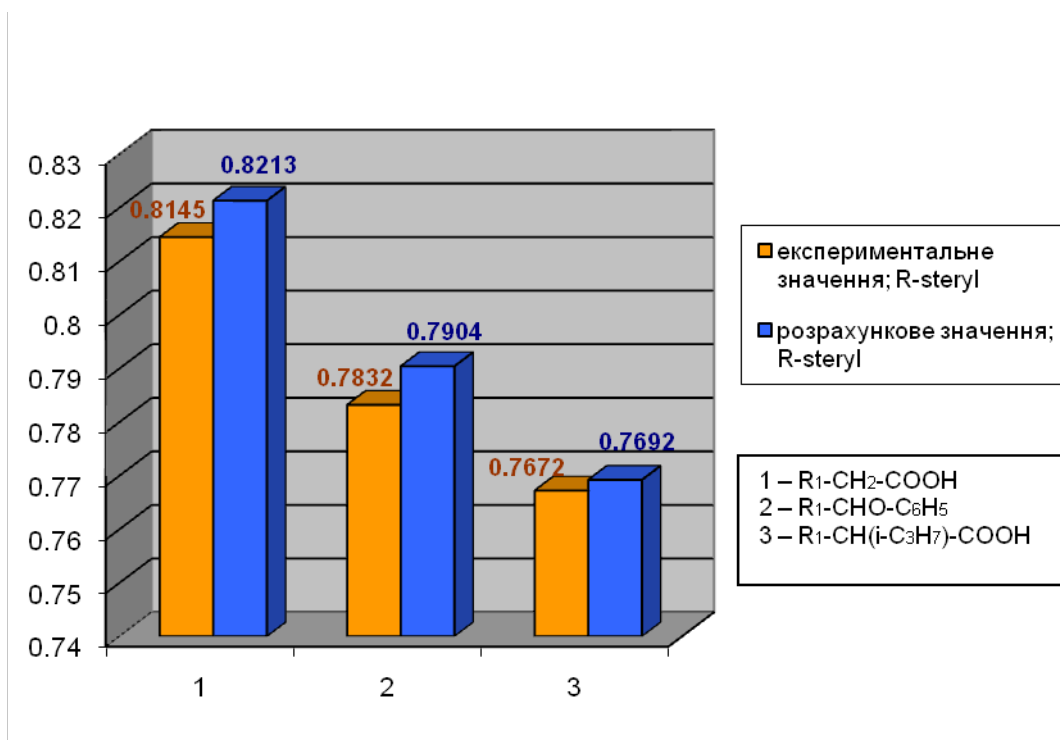


Рис. 6.4. Порівняння стандартних окисно-відновних потенціалів експериментальних та розрахованих значень сполук (1.5.5; 5.1; 5.2; 5.3)

Дослідження антиоксидантної та гепатопротекторної активності було проведено на кафедрі фармакології та медичної рецептури ЗДМУ (зав. каф. д. б. н., професор Беленічев І. Ф.). Дані за основним видам біологічної активності надані у вигляді наукового звіту.

Оцінку антиоксидантної активності сполуки 1.5.5 (10^{-6} M) *in vitro* проводили на різних моделях ініціювання ВРО та інгібування супероксидрадикала, монооксиду нітрогену $NO^\bullet$ та окислювальній модифікації білка [325, 326]. Дані наведені в табл. 6.1.

Аналіз отриманих даних показав, що на більшості моделей сполука 1.5.5 проявляє вищу активність, чим сполуки порівняння (Емоксипін, Ацетилцистеїн). Розрахункові данні також корелюються з одержаними результатами і перевищують їх.

Таблиця 6.1

Антиоксидантна активність сполуки 1.5.5 (10^{-6} M) in vitro (n = 10) на різних моделях ініціювання ВРО та інгібування супероксидрадикала, монооксиду нітрогену NO• та окиснювальної модифікації білка

Сполуки	Неферментативне ініціювання ВРО ($M \pm m$)		Інгібування супероксидрадикалу ($M \pm m$)		Інгібування моно оксиду нітрогену NO• ($M \pm m$)		Інгібування окиснювальної модифікації білка ($M \pm m$)			
	МДА, ммоль/г	АОА %	Оптична густина, Δ	АРА %	Оптична густина при 265 нм, Δ	АРА %	АФГ, у.е./г	АОА %	КФГ, у.е./г	АОА %
1.5.5	$0,05 \pm 0,001^{2;}$	76,1	$0,114 \pm 0,004^{2;3}$	43	$0,206 \pm 0,006^{2;3;}$	65	$4,87 \pm 0,01^{2;3}$	52,0	$2,41 \pm 0,01^{2;3}$	65,0
Інтакт	$0,03 \pm 0,001$	-	$0,066 \pm 0,0008$	-	—	—	$1,07 \pm 0,002$	-	$1,37 \pm 0,02$	-
Контроль	$0,254 \pm 0,001^1$	-	$0,2 \pm 0,001^1$	-	$0,59 \pm 0,03$	-	$9,95 \pm 0,07^1$	-	$6,87 \pm 0,002^1$	-
Емоксипін	$0,091 \pm 0,002^2$	56,6	$0,163 \pm 0,006^2$	18,5	—	—	$7,0 \pm 0,002^2$	30	$4,87 \pm 0,01^2$	30,0
Ацетилцистеїн	—	—	—	—	$0,48 \pm 0,002^2$	18,6	—	—	—	—

Примітки: 1. – $p < 0,05$ по відношенню до інтакту;
 2. – $p < 0,05$ по відношенню до контролю;
 3. – $p < 0,05$ по відношенню до Емоксипіну
 4. – $p < 0,05$ по відношенню до Ацетилцистеїну.

Сполука 1.5.5, що зарекомендувала себе на стадії попередніх досліджень була більш детально перевірена методами *in vitro* та *in vivo* на здатність нормалізувати різні біохімічні показники гепатоцитів за умов індукованого окиснювального стресу та отруєння експериментальних тварин дихлоретаном.

Експериментальні дослідження проводилися на 80 нелінійних білих щурах-самцях, одержаних з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України. Вік щурів складав 4,5 місяці, маса тіла - 170-190 г. Щодня впродовж 20 днів всі тварини зважувалися та оглядалися. Огляд проводився з оцінки загального стану та поведінки. Для моделювання токсичного гепатиту використовували дихлоретан, який вводили щурам перорально через металевий атравматичний зонд у дозі 500 мл/кг у вигляді 50% розчину на соняшниковій олії один раз на добу впродовж 4 днів [278, 279]. На 5 день експерименту введення токсичного агенту припинялося, і впродовж 10 днів всім тваринам дослідних груп внутрішньочеревинно вводили 1 раз на добу: досліджувану сполуку 1.5.5 у дозі 50 мг/кг (1/10 ЛД₅₀) та «Ессенціале» з ампул по 2 мл/кг. Біохімічні і морфологічні дослідження проводили на 16-й день експерименту. Про ефективність експериментальної терапії судили за клінічною картиною, динамікою маси тіла, вмісту білірубіну, активності трансаміназ (АлТ, АсТ), фосфатаз (лужна (ЛФ) та кисла (КФ)), лактатдегідрогенази (ЛДГ), загального білку, ліпідів сироватки крові, пробам навантажень (гексеналовий тест, тимолова, бромсульфоалейнова проба) [63, 290–293]. За вмістом глюкози, глюкозо-6-фосфату, глікогену, АТФ, малату та активності цитохром-С-оксидази, малат дегідрогенази судили про зміни енергетичного метаболізму печінки, мозку та міокарду [291, 293–295, 297–299]. За вмістом глутатіону, SH-груп, цитохрому P450, активності супероксиддисмутази (СОД), глутатіо-пероксидази (ГПР), накопиченню продуктів окислювальної модифікації білку - альдегідфенілгідразонів (АФГ) та карбоксифенілгідразонів (КФГ) оцінювали стан антиоксидантної, детоксикаційної системи печінки та процесів оксидативного стресу [290, 291, 295, 296, 300]. Процеси адаптивного протеїн синтезу оцінювали за вмістом загального білку, РНК, вільних амінокислот та сечовини [290–292].

Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики із застосуванням пакетів прикладних програм «біостатистика для Windows, версія 4.03» і «Microsoft Excel 2002». Для кожної досліджуваної ознаки визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу перевіряли з використанням тесту Колмогорова-Смірнова. За умови відповідності нормальності розподілу достовірність одержаних відмінностей величин, що зіставляються, оцінювали з використанням *t*-критерію Стюдента. Достовірність відмінностей відносних величин оцінювалася із застосуванням критерію χ^2 . Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості більше 95% [290, 291].

При моделюванні експерименту за умов *in vivo* досліджена виживаємість тварин у різні терміни експерименту (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Виживаємість та маса тіла тварин при дихлоретановому ушкодженні печінки

Групи тварин	Кількість тварин на 1 добу, г	Кількість тварин на 16 добу, г	Маса тіла тварин на 1 добу, г	Маса тіла тварин на 15 добу, г
Інтакт	10	10 (100 %)	178±5	180±3+10%
Контроль (дихлоретан)	10	5 (50%)	191±6	158±4-18%
Сполука 1.5.5	10	10 (100%) ^{1;2}	168±3	165±7-2,4%
Ессенціале	10	8 (80%) ¹	177±3	160±6-10%

Примітка: 1. – $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

2. – $p < 0,05$ по відношенню до Ессенціале

Так, результати показали, що на шістнадцятий день експерименту у групі токсичного ураження печінки дихлоретаном без лікування у контрольній групі загинуло 50% тварин, у групі отримуючих при лікуванні Ессенціале -20%, а групі отримуючих при лікуванні сполукою 1.5.5 летальності тварин не спостерігалось. Клінічна картина в групах тварин без лікування характеризувалася гіподинамією, зниженням апетиту (зменшенням споживання корму та води), загальмованістю поведінки тварин. Також спостерігалася деяка жовтяниця слизових оболонок та склер, збільшення розмірів печінки. При інтоксикації тварин дихлоретаном достовірно знижувалася маса тіла тварин. Лікування тварин сполукою 1.5.5 дозволило підвищити масу тіла більшою мірою, ніж при лікуванні Ессенціале.

Для вивчення гепатопротекторної дії препаратів були проведені біохімічні дослідження крові у тварин в контрольних групах, групах дослідження до лікування та після лікування на 16-й день. Біохімічні показники крові тварин свідчили про явні порушення функції печінки (табл. 6.3). Так, на 16-й день експерименту у контрольних групах тварин, що одержали дихлоретан, спостерігалось наявне підвищення активності ферментів АЛТ, АСТ, ЛФ, КФ та ЛДГ. Це свідчило про порушення функціонального стану печінки та розвиток токсичного гепатиту.

Таблиця 6.3

Біохімічні показники крові тварин при дихлоретановому ушкодженні печінки на 16 добу експерименту

Показники	Інтакт	Контроль (дихлоретан)	Сполука 1.5.5	Ессенціале
1	2	3	4	5
Загальний білок, г/л	64,0± 2,10	40,2 ± 4,00	59,7± 2,20 ¹	56,2±2,00 ¹

Загальні ліпіди, г/л	$3,7 \pm 0,30$	$2,8 \pm 0,20$	$3, \pm 0,20^1$	$3,1 \pm 0,30$
Глюкоза, ммоль/л	$5,1 \pm 0,30$	$3,2 \pm 0,60$	$4,7 \pm 0,40$	$4,7 \pm 0,60$
Холестерин, ммоль/л	$1,72 \pm 0,44$	$1,92 \pm 0,30$	$1,61 \pm 0,10^1$	$1,68 \pm 0,36$

Продовж. табл.6.3

1	2	3	4	5
Загальний білірубін, мкмоль/л	$3,0 \pm 0,30$	$6,7 \pm 0,41$	$3,1 \pm 0,1^1$	$3,2 \pm 0,44^1$
АЛТ, од/л	$0,2 \pm 0,03$	$1,62 \pm 0,11$	$0,37 \pm 0,02^1$	$0,32 \pm 0,06^1$
АСТ, од/л	$0,6 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,12$	$0,68 \pm 0,06$	$0,52 \pm 0,12^1$
ЛФ, од/л	$0,69 \pm 0,11$	$2,12 \pm 0,24$	$0,70 \pm 0,05^1$	$0,96 \pm 0,14^1$
КФ, мкмоль/л	$0,74 \pm 0,12$	$1,98 \pm 0,20$	$0,68 \pm 0,02^1$	$0,72 \pm 0,13^1$
ЛДГ, моль/г/л	$4,92 \pm 0,32$	$10,76 \pm 1,32$	$6,07 \pm 0,27^1$	$5,96 \pm 0,45^1$
Тимолова проба, од. помутніння	$1,46 \pm 0,04$	$5,77 \pm 0,36$	$1,49 \pm 0,15^1$	$1,56 \pm 0,18^1$
SH-групи, мкмоль/л	$165,2 \pm 9,0$	$36,2 \pm 2,10$	$99,0 \pm 2,0^{1;2}$	$48,7 \pm 3,01^1$
Бромсульфалеїн, на 10 хв, мг%	$13,96 \pm 1,2$	$36,6 \pm 2,40$	$18,6 \pm 0,7^{1;2}$	$24,2 \pm 1,62^1$

Примітка: 1. – $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

2. – $p < 0,05$ по відношенню до Ессенціале

Рівень білірубіну в групі з дихлоретаном значно підвищився в порівнянні з інтактними тваринами. Про це свідчило також і підвищення активності лужної та кислої фосфатази. Також підвищувалися печінкові проби - тимолова та бромсульфалеїнова. При інтоксикації в печінці знижувався рівень детоксикаційного цитохрому Р 450, рівень відновленого глутатіону та тіольних груп.

Токсичне ушкодження печінки супроводжувалося зниженням рівня антиоксидантного захисту (пригніблення активності СОД та ГПР) і активації оксидативного стресу, про що свідчило підвищення рівня маркерів окислювальної модифікації білку - АФГ та КФГ (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Показники антиоксидантної системи та маркерів оксидативного стресу в печінці тварин при дихлоретановому ушкодженні печінки

Показники	Інтакт	Контроль (дихлоретан)	Сполука 1.5.5	Ессенціале
СОД, у.е./мг/хв.	288,2±11,6	106,7±7,5	277,5±8,1 ^{1;2}	120,4±12,0
ГПР, мкм/мг/хв.	123,8±3,2	67,3±2,0	109,7±5,81 ¹	77,0±4,8
АФГ, у.е./г	5,32 ± 0,1	16,8 ± 0,3	7,11±0,2 ^{1;2}	12,5±0,7 ¹
КФГ, у.е./г	7,6± 0,2	28,7±1,0	8,21±1,4 ^{1;2}	22,4±2,6

Примітка: 1.– p<0,05 по відношенню до контролю

2. – p<0,05 по відношенню до Ессенціале

Таблиця 6.5

Функціонально-біохімічні показники печінки тварин при дихлоретановому токсичному гепатиті

Показники	Інтакт	Контроль (дихлоретан)	Сполука 1.5.5	Ессенціале
1	2	3	4	5
Відновлений глутатіон, мкм/г	16 ± 0,50	6,7 ± 1,00	18±1,10 ^{1;2}	11±0,60 ¹
Глікоген, мг/г	25± 1,00	7,5 ± 0,90	21 ± 1,40 ¹	18± 2,00 ¹
Цитохром Р 450, ммоль/г білка	1,24 ± 0,03	0,96 ± 0,08	1,18±0,05 ¹	1 ± 0,08 ¹
Цитохром - С-оксидаза, ммоль/мг білка/хв	0,85 ± 0,04	0,56 ± 0,03	0,71 ± 0,07	0,62 ± 0,06
Гексеналовий сон, хв	25 ± 1,50	46,5 ± 2,50	25± 1,40 ^{1;2}	36 ± 1,50 ¹
Глюкозо-6-фосфат, мкм/г	0,734±0,04	0,432±0,03	0,710±0,05	0,564±0,05
АТФ, мкм/г	2,89±0,07	1,44±0,11	2,67±0,07 ^{1;2}	1,67±0,12

Продовж. табл.6.5

1	2	3	4	5
Малат, мкм/г	0,46±0,02	0,21±0,02	0,48±0,02	0,23±0,04
Піруват, мкм/г	0,734±0,04	0,432±0,03	0,703±0,01	0,56±0,05 ¹
Білок	115,6±2,00	98,0±7,70	110,5±1,30	98,6±5,80

РНК, мг/г	2,45±0,22	1,54±0,11	2,68± ₂ 0,31 ¹ ;	2,00±0,23 ¹
Сечовина ,мкмол/г	3,88±0,12	4.76±0,21	2,30±0,11 ¹ ;	3,85±0,17 ¹
Вільні амінокислоти,	2,11±0,32	4.23±0,56	1,73± ₂ 0,64 ¹ ;	2,88±0,65 ¹

Примітка: 1. – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

2. – $p < 0,05$ по відношенню до Ессенціале

Токсичне ушкодження печінки дихлоретаном (табл. 6.5) призводило до пригніблення енергетичного метаболізму (зменшення вуглеводних субстратів - глікогену та глюкозо-6-фосфату в печінці і глюкози в крові, малату і активності цитохром-С-оксидази), що зменшувало окислювальну продукцію АТФ і розвивало енергодефіцит.

Гепатотоксична дія дихлоретану виражалася і в пригнібленні процесу протейнсинтезу та активації катаболізму білків. У печінці тварин, що одержували дихлоретан, знижувався рівень РНК, загального білка і підвищувався вміст сечовини та вільних амінокислот. Ураження печінки та розвиток токсичного гепатиту підтверджувалося зниженням її функціональної активності відносно мікросомальних ферментів, зростала тривалість гексеналового сну.

При вивченні лікувального ефекту сполуки 1.5.5 на даній моделі гепатиту було встановлено, що вона володіє вираженою гепатопротективною дією та за основними показниками перевищує дію Ессенціале. Так, рівень загального білка в крові після лікування сполукою 1.5.5 підвищувався на 47 % і наближався до показників в інтактній групі тварин. Тоді як при лікуванні Ессенціале він був декілька нижче. Сполука 1.5.5 підвищувала рівень цитоплазматичного білка в печінці на 11%, істотно гальмувала наростання фонду вільних амінокислот на 64% і знижувала сечоутворення на 55 %, що свідчило про активацію адаптивного протейнсинтезу. Введення сполуки 1.5.5 помітно підвищувало вміст РНК в гепатоцитах. Даний факт свідчить про інтенсифікацію транскрипційних процесів у клітині і є підтвердженням участі сполуки 1.5.5 в активації репаративних процесів при токсичному гепатиті. Ессенціале в цих умовах не достатньо впливав на процеси адаптивного протейнсинтезу. В результаті лікування сполукою 1.5.5 активність трансаміназ в крові знижувалася, значно знижувався також і рівень інших ферментів. Так, активність АлТ знизилася на 83 %, активність АсТ на 32 %, а активність ЛДГ на 43 %. Спостерігалось зниження вмісту білірубину і лужної фосфатази до рівня інтактних тварин. Активність лужної фосфатази знизилася при призначенні сполуки 1.5.5 на 67 %, а активність кислої фосфатази на 77 %. Рівень білірубину понизився на 65 %. Цей факт свідчить про активну мембранопротективну дію цієї сполуки. Ессенціале в цьому відношенні поступалося сполуці 1.5.5. За ступенем зниження рівню холестерину в умовах дихлоретанового гепатиту, сполука 1.5.5 мала більш

виражену гіпохолестеринемічну дію, ніж Ессенціале. Також її введення призводило до підвищення рівня цитохрому Р 450 на 17 %, тоді як Ессенціале надавало менш виражену дію.

Призначення сполуки 1.5.5 забезпечило повне відновлення детоксикаційної функції печінки, про що судили за підвищенням рівня відновленого глутатіону на 155 %. У групі тварин, що одержувала Ессенціале ці показники були значно нижчі.

На відміну від Ессенціале, у якого було відмічено незначний антиоксидантний ефект на даній моделі гепатиту, сполука 1.5.5 мала виражений антиоксидантний ефект. Так, вона реактивувала СОД на 160% та ГПР на 65 %, гальмувала окиснювальну модифікацію білка (зниження маркерів - АФГ на 57 % і КФГ на 72 %). (таб. 6.4).

Відновлення детоксикаційної функції печінки під дією сполуки 1.5.5 підтверджувалося і зменшенням тривалості гексеналового сну щурів на 42%. В цьому відношенні ефект її був значно більшим, ніж ефект Ессенціале.

Сполука 1.5.5 мала також виражену енерготропу дію. Так, рівень глікогену і глюкозо-6-фосфату в печінці після лікування сполукою 1.5.5 збільшився. Спостерігалось збільшення продукції АТФ за рахунок активації процесів аеробів (збільшення рівня малату і активності цитохром-С-оксидази). Ступінь відновлення біоенергетичної функції печінки при лікуванні Ессенціале був значно нижче.

Таким чином, одержані результати експериментальних досліджень на моделях токсичного гепатиту переконливо свідчать про наявність вираженого гепатопротективного ефекту у сполуки 1.5.5. За силою мембраностабілізуючої активності сполука 1.5.5 конкурує з Ессенціале, а за антиоксидантною, енерготропною, детоксикаційною, репаративною перевершує його.

ВИСНОВКИ

1. Визначені фізико-хімічні показники 3-метил-2-[2-[(*E*)-стирил]-хіназолін-4-ілтіо)бутанової кислоти (сполука 1.5.5), які корелюються з розрахунковими показниками для цього ряду сполук.

2. Проведено визначення антиоксидантної, антирадикальної активності досліджуваної сполуки *in vitro* та *in vivo*, дослідження на моделях токсичного гепатиту. Встановлено, що сполука 1.5.5 має високу мембраностабілізуючу, антиоксидантну, енерготропну, детоксикаційну, репаративну активність.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розроблена методологія спрямованого пошуку гепатопротекторів з антиоксидантним, антирадикальним механізмом дії серед S-заміщених 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону на основі закономірностей зв'язку біологічної активності з фізико-хімічними параметрами структури їх молекул, виявлено «сполуку-лідер» з високою антиоксидантною, антирадикальною та гепатопротекторною активністю, яка рекомендована для подальших доклінічних досліджень.

2. Виявлено кореляційну залежність між константами іонізації, одержаними методом потенціометричного титрування у змішаному розчиннику та спектрофотометричним. Встановлено кореляційну залежність між експериментальними константами іонізації та розрахунковими значеннями за програмним пакетом ACD_Labs.

3. Методом потенціометрії визначено константи стійкості комплексів ряду сірковмісних хіназолінів з катіонами купруму(II) і феруму(II), та встановлено, що SH-кислоти в більшості випадків утворюють стійкіші комплекси за відповідні карбонові кислоти. Виявлено лінійну залежність сили комплексоутворення від констант Гамета.

4. Досліджено зв'язок між потенціалом півхвилі похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону та їх структурними характеристиками, одержаними на основі квантово-хімічних розрахунків. Встановлено зворотну залежність від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) та пряму залежність від хімічного потенціалу, енергетичної щільності.

5. Встановлено, що (2-R-хіназолін-4-тіо)оцтові кислоти, 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіони та 1-феніл-2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)етанони мають пряму залежність величини окисно-відновного потенціалу від хімічного потенціалу, енергії зв'язування, енергетичної щільності та зворотну залежність від енергії напруження кутів, енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі. Тоді як для (хіназолін-4-ілтіо)-, (2-метил-хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот спостерігалася зворотна залежність величини окисно-відновного потенціалу від енергії нижчої вільної молекулярної орбіталі.

6. Вперше проведено кореляційний аналіз між розрахунковими та експериментальними значеннями LogP та LogD для похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону і встановлено, що програмний пакет ACD_Labs дає значення найбільш близькі до експериментальних та може бути використаний для прогнозування фізико-хімічних параметрів елементів віртуальної комбінаторної бібліотеки 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів та їх S-похідних.

7. Визначено кореляційні рівняння для похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів, які вказують на залежність біологічної дії від енергії ван-дер-ваальсових взаємодій, вигину зв'язків та кутів, LogD, енергії ВЗМО, потенціалу півхвилі, окисно-відновного та хімічного потенціалів.

8. Створено віртуальну базу перспективних антиоксидантів серед похідних 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот та розраховано

квантово-хімічні параметри, параметри молекулярної механіки, фізико-хімічні властивості, спрогнозовано біологічну активність для модельних сполук, виявлено «сполука-лідер» з високою антиоксидантною та антирадикальною активністю, що корелює з розрахунковими даними.

9. Встановлено, що «сполука-лідер» (3-метил-2-[2-[(*E*)-стирил]-хіназолін-4-ілтіо)бутанова кислота) проявляє високу мембраностабілізуючу, антиоксидантну, енерготропну, детоксикаційну, репаративну активність на моделях токсичного гепатиту.

Додаток А



УКРАЇНА

(19) (UA)

(11) **16242**

(51) МПК
C07D 239/72 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

Деклараційний патент на корисну модель

видано відповідно до Закону України
"Про охорону прав на винаходи і корисні моделі"

Голова Державного департаменту
інтелектуальної власності

М. Паладій

(21) u 2006 05441
(22) 18.05.2006
(24) 17.07.2006
(46) 17.07.2006. Бюл. № 7

(72) Нікітін Владислав Олександрович, Авраменко Антоніна Іванівна, Коваленко Сергій Іванович, Бєленічев Ігор Федорович, Губський Юрій Іванович, Левицький Євген Леонідович, Горюшко Ганна Герасимівна
(73) Коваленко Сергій Іванович, Бєленічев Ігор Федорович

(54) 2-(ХІНАЗОЛІН-4-ІЛТІО)БУТАНОВА КИСЛОТА, ЩО ПРОЯВЛЯЄ
АНТИРАДИКАЛЬНУ, АНТИОКСИДАНТНУ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНУ
АКТИВНІСТЬ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з наукової роботи

Національного фармацевтичного університету

Д.х.н., професор

Коваленко С.М.

"_____ 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук гепатопротекторів з антиоксидантним механізмом дії серед 2R-(3H)-хіназолін-4-тіонів на основі кореляційної залежності квантово-хімічних, фізико-хімічних та біологічних дискрипторів

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

Автори: А.І. Авраменко, В.О. Нікітін, С.І. Коваленко.

(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації: «Дослідження фізико-хімічних властивостей сірковмісних хіназолінів та оцінка можливостей їх прогнозування» // Медична хімія. - 20010.- Т. 12. - №1. - С. 52-56; «Визначення констант іонізації 2R-4(3H)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування» // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя, 2008. – Випуск XXI. – С. 6-10; «Дослідження констант комплексоутворення сірковмісних бензпіримідинів із солями міді та заліза» // Запорізький медичний журнал – 2009. - Т. 11, №4 – С. 68-70.

(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. Рекомендовано впровадити: до використання у науковій та навчальній роботі кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету

(назва закладу)

5. Термін впровадження: з 01.02.2010 р.**6. Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблено методологію та схему аналізу залежності антиоксидантної активності 2R-(3H)хіназолін-4-тіонів від електронно-просторової структури їх молекул за допомогою сучасних комп'ютерних програм та фізико-хімічних властивостей. За допомогою зворотnofазової хроматографії було визначено експериментальні величини ліпофільності (R_{m0}). Проведено кореляційний аналіз між розрахунковими значеннями LogP та LogD досліджуваного ряду сполук та експериментальними даними. За допомогою потенціометричного титрування у змішаному розчиннику та спектрофотометрично було вивчено pK_a ряду 2-R-4(3H)хіназолінтіонів. Встановлені закономірності впроваджені у науковий процес кафедри, а одержані результати можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку сполук з гепатопротекторною активністю.		

7. Зауваження, пропозиції: продовжувати цілеспрямований пошук речовин з гепатопротекторною активністю, використовувати одержані результати у науковій та навчальній роботі.

Завідуючий кафедрою медичної хімії,
д.х.н., професор

І.С. Гриценко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Віце-реktor з наукової роботи

Національного фармацевтичного університету

д.фарм.н., професор Коваленко С.М.

" " 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин серед S-заміщених 2-тіо-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну з антиоксидантною та гепатопротекторною активністю.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

Автори: Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Левицький Є.Л., Нікітін В.О., Карпенко О.В., Марченко О.М., Авраменко А.І., Павлов С.В., Антипенко Л.М.

(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. Антиоксидантна та гепатопротекторна активність деяких похідних (3H)-хіназолін-4-тіону та [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-тіону // Мед. хімія. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 5–12.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. Рекомендовано впровадити: до використання у науковій та навчальній роботі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 01.03.2009 р.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Серед S-заміщених 2-тіо-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну виявлено сполуки з антиоксидантною та гепатопротекторною активністю, які запропоновано для проведення подальших досліджень. Використання доступних та недорогих вихідних реагентів для синтезу сполук дозволяє створювати комбінаторні бібліотеки з направленим видом біологічної дії. Дані методики застосовуються у науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню антиоксидантної активності серед похідних 2-тіо-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну.

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії
д.фарм.н., професор

В.А.Георгіянц



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького
професор _____ Луцик О.Д.
" " _____ 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук гепатопротекторів з антиоксидантним механізмом дії серед 2R-4(3H)хіназолін-тіонів на основі кореляційної залежності квантово-хімічних, фізико-хімічних (константи іонізації) та біологічних дискрипторів
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

Автори: А.І. Авраменко, Т.М. Калугіна, В.О. Нікітін, С.І. Коваленко, О.Р. Пряхін.
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації: «Визначення констант іонізації 2R-4(3H)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування» // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя, 2008. – Випуск XXI. – С. 6-10. «Антиоксидантна активність та її взаємозв'язок із квантовохімічними та іншими параметрами сірковмістних хіназолінів» // Медична хімія. - 2006. - Т. 8. - №3. - С. 7-15.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. Рекомендовано впровадити: до використання у науковій роботі кафедри фармацевтичної, органічної і біорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
(назва закладу)

5. Термін впровадження: з 01.09.2009 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники *	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблено методологію та схему аналізу залежності антиоксидантної активності 2R-4(3H)хіназолінтіонів від електронно-просторової структури методами квантової хімії за допомогою сучасних комп'ютерних програм, фізико-хімічних та біологічних властивостей. За допомогою потенціометричного титрування досліджені константи кислотної іонізації у ряду 2-R-4(3H)хіназолінтіонів. Експериментально встановлена лінійна залежність рKa від концентрації органічного розчинника. Виділено найактивніші речовини для проведення поглиблених фармакологічних досліджень. Встановлені закономірності впроваджені у науковий процес кафедри, а одержані результати можуть бути використані для спрямованого пошуку гепатопротекторів.		

7. Зауваження, пропозиції: продовжувати спрямований пошук речовин з гепатопротекторною активністю, використовувати одержані результати у науковій та навчальній роботі.

Декан фармацевтичного факультету,
професор кафедри фармацевтичної,
органічної і біорганічної хімії
д.фарм.н.

Р.Б. Лесик

Додаток Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
д. мед. н., проф. Швед М.І.
20 __ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук гепатопротекторів з антиоксидантним механізмом дії серед 2R-4(3H)хіназолінтіонів на основі кореляційної залежності квантово-хімічних, фізико-хімічних та біологічних дескрипторів

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

Автори: А.І. Авраменко, Т.М. Калугіна, В.О. Нікітін, С.І. Коваленко, О.Р. Пряхін

(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. **Джерело інформації:** «Визначення констант іонізації 2R-4(3H)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування» // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя, 2008. – Випуск XXI. – С. 6-10; «Дослідження констант комплексоутворення сірковмісних бензпіримідинів із солями міді та заліза» // Запорізький медичний журнал – 2009. – Т. 11, № 4 – С. 68-70; «Антиоксидантна активність та її взаємозв'язок із квантовохімічними та іншими параметрами сірковмісних хіназолінів» // Медична хімія. – 2006. – Т. 8. – № 3. – С. 7-15.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 01.09.2009 р.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблено методологію та схему аналізу залежності антиоксидантної активності 2R-4(3H)хіназолінтіонів від електронно-просторової структури їх молекул методами квантової хімії за допомогою сучасних комп'ютерних програм, фізико-хімічних та біологічних властивостей. Виділено найактивніші речовини для проведення поглиблених фармакологічних досліджень. Встановлені закономірності впроваджені у науковий процес кафедри, а одержані результати можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку сполук з гепатопротекторною активністю.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати цілеспрямований пошук речовин з гепатопротекторною активністю, використовувати одержані результати у науковій та навчальній роботі.

Завідуючий кафедрою фармацевтичної хімії
д. біол. н., проф.

Л.С. Фіра



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук гепатопротекторів з антиоксидантним механізмом дії серед 2R-4(3H)хіназолін-тіонів на основі кореляційної залежності квантово-хімічних, фізико-хімічних (константи комплексоутворення) та біологічних дискрипторів

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

Автори: А.І. Авраменко, В.О. Нікітін, С.І. Коваленко, О.Р.Пряхін, Ю.Ю. Посилкіна.
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. Джерело інформації:

1. «Дослідження констант комплексоутворення сірковмісних бензпіримідинів із солями міді та заліза» // Запорізький медичний журнал – 2009. - Т. 11, №4 – С. 68-70.

2. «Антиоксидантна та гепатопротекторна активність деяких похідних (3H)-хіназолін-4-тіону та [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-тіону» // Медична хімія. - 2006. – Т.8, №2. - С.5-12.

(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. Рекомендовано впровадити: до використання у науковій та навчальній роботі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська Політехніка»

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** 23.03.2010 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблено методологію та схему аналізу залежності антиоксидантної активності 2R-4(3H)хіназолінтіонів від електронно-просторової структури їх молекул методами квантової хімії за допомогою сучасних комп'ютерних програм, фізико-хімічних та біологічних властивостей. За допомогою потенціометричного титрування визначено константи стійкості комплексів ряду сірковмісних бензпіримідинів із катіонами двовалентних металів. Визначені константи Гамета. Виділено найактивніші речовини для проведення поглиблених фармакологічних досліджень. Встановлені закономірності впроваджені у науковий процес кафедри, а одержані результати можуть бути використані для цілеспрямованого пошуку сполук з гепатопротекторною активністю.		

7. **Зауваження, пропозиції:** використовувати одержані результати у науковій та навчальній роботі.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»
д.х.н., професор

В.П. Новіков

Таблиця 3.1

**Дескриптори, розраховані за алгоритмом ММ+,
для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот**

Сполуки	Total Energy	Bond	Angle	Dihedrl	Vdw	Stretch-bend	Electrostat
1.2	0,	0,28570	1,57572	-8,2044	7,86305	0,05477	-0,71138
1.3	0,	0,383361	1,54706	-8,2026	8,40771	0,09184	-1,62191
1.4	2,	0,486436	2,00573	-7,5139	8,73026	0,14410	-1,60409
1.5	3,	0,720752	2,242	-7,0253	9,26182	0,18105	-1,44752
1.6	0,86542	0,355687	1,55729	-8,2833	8,70691	0,06147	-3,26349
2.2	0,92791	0,26192	2,3181	-8,9247	8,2333	0,08882	-1,04967
2.3	0,	0,346548	2,24914	-8,9463	8,80935	0,12576	-2,01562
2.4	2.	0.458775	2.77762	-8.2363	8,84797	0,17164	-1,94909
2.5	3,77642	0,710418	3,0829	-7,8183	9,36973	0,21561	-1,78402
2.6	0,	0,33202	2,31511	-9,0032	9,05695	0,09204	-3,61555

Таблиця 3.2

**Дескриптори, розраховані за алгоритмом ММ+,
для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів**

Сполуки	Total Energy	Bond	Angle	Dihedral	Vdw	Stretch-bend	Electrostat
1	2	3	4	5	6	7	8
6.1	10,7568	0,4305	1,7846	-5,44	10,6757	0,0942	3,2129
7.1	18,3713	0,97609	4,5324	-2,65	14,2517	0,0282	1,3022
3.1	9,58252	0,7272	2,1626	-10,34	18,2337	0,0656	-1,2670

Продовж. додат. 3

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8
5.1	3,77701	0,6244	3,3964	-15,45	15,5988	0,0990	-0,4913

1.1	3,45062	0,23778	0,8661	-4,64	7,44831	0,0159	-0,4774
2.1	3,55744	0,2074	1,6142	-5,36	7,8701	0,0493	-0,8237

Таблиця 3.3

**Дескриптори, розраховані за алгоритмом MM+,
для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот**

Сполуки	Total Energy	Bond	Angle	Dihedral	Vdw	Stretch-bend	Electrostat
6.2	9,7156	0,5432	4,6442	-9,5321	11,7451	0,1527	2,1652
3.2	7,0389	0,7764	3,7025	-13,0255	17,7504	0,1104	-2,2753
5.2	0,6610	0,6686	4,7114	-19,2892	16,3178	0,1281	-1,8758
7.2	8,5695	0,6757	4,9204	-4,6737	12,7703	0,0735	-5,1967
1.2	0,8648	0,28570	1,5757	-8,2044	7,8630	0,0548	-0,7114
2.2	0,9279	0,2619	2,3181	8,9246	8,2333	0,0888	-1,0497

Продовж. додат. 3

Таблиця 3.4

**Дескриптори, розраховані за алгоритмом MM+,
для 1-Феніл-2-[2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів**

Сполуки	Total Energy	Bond	Angle	Dihedral	Vdw	Stretch-bend	Electrostat
1.7	10,4555	0,6552	3,3021	-10,441	13,900	0,1443	2,8946

2.7	10,5112	0,648	4,0945	-11,161	14,217	0,1776	2,5348
6.3	7,5522	0,6076	4,3992	-4,565	10,	0,1281	-3,2295
5.3	10,6532	1,0371	5,9198	-21,251	21,	0,2233	2,8836
3.3	18,2332	1,2499	4,8349	-12,435	23,201	0,1976	1,1844
4.2	13,1426	1,0353	4,4527	-11,005	17,	0,1647	1,0037
7.3	19,7520	1,1201	8,0562	-8,832	19,	0,2164	-0,7953

Додаток К

Таблиця К.1

Дескриптори, розраховані за напівемпіричним квантово-механічним алгоритмом AM1, для (хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот та 2-метил-(хіназолін-4-ілтію)алкілкарбонових кислот

Сполуки	ВЗМО	НВМО	Дипольн. момент, D	Total En .	Binding En.	d Sulf	НВМО -ВЗМО
1.2	-8,9280	-0,9815	0,4186	-60863,2	-2563,24	0,349	7,9465
1.3	-8,9563	-0,9749	0,8453	-64454,5	-2842,80	0,308	7,9814
1.4	-8,9303	-0,9301	1,7640	-68047,6	-3124,17	0,304	8,0002
1.5	-8,9108	-0,9442	1,4140	-71638,1	-3402,85	0,307	7,9666
1.6	-8,8536	-0,8995	3,2530	-64460,2	-2848,47	0,266	7,9541
2.2	-8,8099	-0,8998	0,4387	-64454,9	-2843,24	0,343	7,9101
2.3	-8,8644	-0,8965	0,7289	-68046,3	-3122,80	0,300	7,9679

2.4	-8,8540	-0,8472	1,4510	-71639,5	-3404,26	0,299	8,0068
2.5	-8,8685	-0,8726	0,9637	-75229,9	-3682,85	0,301	7,9959
2.6	-8,8042	-0,8479	1,2690	-68051,5	-3128,01	0,258	7,9563

Таблиця К.2

Дескриптори, розраховані за напівемпіричним квантово-механічним алгоритмом AM1, для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів

Сполуки	ВЗМО	НВМО	Дипольн. момент, D	Total En.	Binding En.	d Sulf	НВМО- ВЗМО
6.1	-9,3725	-1,3759	4,989	-75746,5	-2233,9	0,203	7,9965
7.1	-8,6254	-0,8298	2,537	-65713,7	-3149,3	0,205	7,7956
3.1	-8,7888	-0,5200	0,956	-58501,1	-3110,2	0,177	8,2688
5.1	-8,6430	-1,0074	0,538	-65032,7	-3543,9	0,174	7,6356
1.1	-8,9886	-0,9021	1,756	-39529,8	-1906,9	0,183	8,0865
2.1	-8,9116	-0,8140	1,096	-43121,6	-2187,0	0,175	8,0976

Продовж. додат. К

Таблиця К.3

Дескриптори, розраховані за напівемпіричним квантово-механічним алгоритмом AM1, для 2-R-(хіназолін-4-ілтїо)оцтових кислот

Сполуки	ВЗМО	НВМО	Дипольн. момент, D	Total En.	Binding En.	d Sulf	НВМО- ВЗМО
6.2	-9,2549	-1,4492	5,669	-97078,7	-2889,1	0,369	7,8057
3.2	-9,1005	-1,2324	2,818	-79829,5	-3761,5	0,266	7,8681
5.2	-8,6557	-1,0765	1,846	-86365,2	-4199,3	0,339	7,5792
7.2	-8,6077	-0,8218	2,986	-87053,7	-4890,2	0,317	7,7859
1.2	-8,9280	-0,9815	0,418	-60863,2	-2563,2	0,349	7,9465
2.2	-8,8099	-0,8998	0,438	-64454,9	-2843,2	0,343	7,9101

Таблиця К.4

Дескриптори, розраховані за напівемпіричним квантово-механічним алгоритмом AM1, для 1-феніл-2-[2-R-хіназолін-4-ілтїо)етанонів

Сполуки	B3MO	HBMO	Дипольн. момент, D	Total En.	Binding En.	d Sulf	HBMO- B3MO
1.7	-8,7302	-0,8421	1,802	-72429,5	-3651,06	0,349	7,8881
2.7	-8,6554	-0,7730	2,224	-76021,0	-3930,90	0,342	7,8824
6.3	-9,1920	-1,4116	3,833	-108646	-3978,45	0,331	7,7804
5.3	-8,5267	-0,9670	2,360	-97932,2	-5287,80	0,341	7,5597
3.3	-8,7905	-0,9668	2,038	-91402,3	-4855,84	0,311	7,8237
4.2	-8,8499	-0,9402	2,215	-94994,1	-5136,01	0,302	7,9097
7.3	-8,6930	-0,9901	5,089	-98610,9	-4890,19	0,267	7,7029

Додаток Л

Таблиця Л.1

**Дескриптори, розраховані з використанням функціоналу B3LYP та
базису 6-31G(d,p), для 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіонів**

Сполуки SH	Electron Density S	Milliken Change S	Dipole debye	Molecular Volume	HOMO eV	LUMO eV	IP-EA	Hardness	Softness	Chemical potential
1.1	16,8599171	-0,362905	2,1264	1251,532	-6,80644	-2,23788	4,56856	2,284	0,438	4,522
2.1	16,960094	-0,370235	1,3140	1347,882	-6,68045	-2,09448	4,58597	2,293	0,436	4,387
6.1	16,951486	-0,336112	5,2340	1315,414	-7,20563	-2,63517	4,57046	2,285	0,438	4,920
3.1	16,870458	-0,359142	1,2657	1796,174	-6,42629	-2,23734	4,18895	2,094	0,478	4,332
5.1	16,786167	-0,313039	0,6898	2443,675	-6,07744	-2,38510	3,69234	1,846	0,542	4,231
7.1	16,687769	-0,290437	0,8137	1757,150	-5,85131	-1,93747	3,91384	1,957	0,511	3,894

Продовж. додат. Л

Таблиця Л.2

Дескриптори, розраховані з використанням функціоналу B3LYP та базису 6-31G(d,p), для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот

Сполуки	Electron Density S	Milliken Change S	Dipole debye	Molecular Volume	HOMO eV	LUMO eV	IP-EA	Hardness	Softness	Chemical potential
1.2	18,5146	-0,498943	0,4297	1853,785	-6,69623	-2,19162	4,50461	2,252	0,444	4,444
2.2	18,6932	-0,459588	0,4347	1856,678	-6,59174	-2,05393	4,53781	2,269	0,441	4,323
6.2	18,9735	-0,440923	6,1465	1796,589	-7,09080	-2,60769	4,48311	2,242	0,446	4,849
3.2	18,853	-0,487521	0,4058	2421,809	-6,39690	-2,21802	4,17888	2,089	0,479	4,307
5.2	18,8322	-0,438852	1,2471	2348,251	-6,07472	-2,38238	3,69234	1,846	0,542	4,229
7.2	18,6653	-0,402926	0,9475	2297,274	-5,85675	-1,90644	3,95031	1,975	0,506	3,882

Продовж. додат. Л

Таблиця Л.3

Дескриптори, розраховані з використанням функціоналу B3LYP та базису 6-31G(d,p), для 2-R-(хіназолін-4-ілтіо)алкілкарбонових кислот

Сполуки	Electron Density S	Milliken Change S	Dipole debye	Molecular Volume	HOMO eV	LUMO eV	IP-EA	Hardness	Softness	Chemical potential
1.2	18,5146	-0,498943	0,4297	1853,785	-6,69623	-2,19162	4,50461	2,252	0,444	4,444
1.3	18,9306	-0,428975	0,4058	2421,809	-6,64997	-2,17774	4,47223	2,236	0,447	4,414
1.4	19,9471	-0,564288	2,1374	1889,549	-6,63800	-2,13448	4,50352	2,252	0,444	4,386
1.5	20,1608	-0,604764	2,1962	2445,232	-6,61378	-2,12060	4,49318	2,247	0,445	4,367
1.6	17,6411	0,013959	2,8913	1570,980	-6,65759	-2,33612	4,32147	2,161	0,463	4,497
2.2	18,6932	-0,459588	0,4347	1856,678	-6,59174	-2,05393	4,53781	2,269	2,269	4,323
2.3	19,457	-0,435591	0,7117	1581,094	-6,53378	-2,07625	4,45753	2,229	0,449	4,305
2.4	20,3195	-0,572184	1,8893	2117,627	-6,53759	-2,00196	4,53563	2,268	0,441	4,270
2.5	20,9371	-0,660526	1,9915	2358,415	-6,50194	-1,97475	4,52719	2,264	0,442	4,240
2.6	17,7492	0,030392	2,0869	1899,658	-6,56289	-2,19162	4,37127	2,186	0,457	4,377

Продовж. додат. Л

Таблиця Л.4

Дескриптори, розраховані з використанням функціоналу B3LYP та базису 6-31G(d,p), для 1-феніл-2-[2-R-хіназолін-4-ілтіо]етанонів

Сполуки	Electron Density S	Milliken Change S	Dipole debye	Molecular Volume	HOMO eV	LUMO eV	IP-EA	Hardn	Softness	Chemical potential
1.7	18,455	-0,48089	4,5317	2248,32	-6,61160	-2,28795	4,3236	2,162	0,4626	4,4498
2.7	18,747	0,190098	2,7444	2113,81	-6,55799	-2,37176	4,1862	2,093	0,4778	4,4649
6.3	24,690	-0,38792	6,5139	2530,68	-5,81348	-2,3976	3,4159	1,708	0,5855	4,1055
3.3	23,925	-0,45184	2,9330	2659,51	-5,46246	-2,16115	3,3013	1,651	0,6058	3,8118
4.2	25,921	-0,71344	4,7661	3273,67	-5,05428	-2,24904	2,8052	1,403	0,7130	3,6517
5.3	23,717	-0,35272	2,9183	3759,34	-5,38817	-2,35271	3,0355	1,518	0,6589	3,8704
7.3	24,666	-0,44606	2,7085	2867,62	-5,37565	-2,11951	3,2561	1,628	0,6142	3,7476

Додаток М

Таблиця М.1

**Вплив похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону на інгібування
активної форми кисню - NO[•] радикала в умовах *in vitro***

Сполуки	Концентрація 10 ⁻⁶ моль/л			Концентрація 10 ⁻⁹ моль/л		
	середнє, D	±ΔX	АОА, %	середнє, D	±ΔX	АОА, %
1	2	3	4	5	6	7
1.3	0,206	0,0401	37,68	0,213	0,0354	30,39
1.2	0,194	0,0235	36,60	0,155	0,0206	41,51
1.4	0,232	0,0368	38,78	0,224	0,0374	26,79
1.5	0,212	0,0268	39,72	0,262	0,0492	14,38
1.6	0,228	0,0470	35,45	0,202	0,0396	33,99
2.2	0,178	0,0268	37,11	0,167	0,0481	45,42
2.3	0,130	0,0326	38,60	0,161	0,0153	47,39
2.4	0,218	0,0446	39,55	0,196	0,0235	35,95
2.5	0,288	0,0396	37,54	0,204	0,0235	23,02
2.6	0,286	0,0345	35,45	0,177	0,0422	42,16
1.1	0,204	0,0235	39,59	0,156	0,0345	41,95
2.1	0,160	0,0252	40,46	0,158	0,0226	42,08
6.1	0,232	0,0483	40,87	0,278	0,0351	40,18
5.1	0,2538	0,0162	43,14	0,263	0,0612	44,87
7.1	0,128	0,0338	39,96	0,236	0,0547	46,37
6.2	0,260	0,0424	36,84	0,307	0,0191	41,13
3.2	0,238	0,0202	38,54	0,273	0,038	44,63
5.2	0,281	0,0327	39,14	0,266	0,0446	45,42
1.7	0,158	0,0268	42,62	0,142	0,0446	38,59
2.7	0,296	0,0556	42,21	0,18	0,0483	40,13
6.3	0,248	0,0317	43,43	0,331	0,0313	43,64

Продовж. додат. М

Продовж. табл. М.1

1	2	3	4	5	6	7
5.3	0,170	0,0452	45,24	0,401	0,0210	45,76
3.3	0,262	0,0334	44,77	0,306	0,0166	44,45
4.2	0,305	0,0136	44,09	0,290	0,0207	46,89
7.3	0,352	0,0767	41,86	0,292	0,0341	47,01
Тіотриазолін	0,186	0,0276	39,22	0,180	0,0291	41,18
Метіонін	0,194	0,0235	36,6	0,174	0,0427	47,71

Ацетилцистеїн	0,192	0,0338	37,24	0,196	0,0235	41,18
Контроль	0,290	0,0326		0,265	0,0230	

Таблиця М.2

**Вплив похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону на рівень
інгібування супероксидрадикалу в умовах *in vitro***

Сполуки	Концентрація 10 ⁻⁶ моль/л			Концентрація 10 ⁻⁹ моль/л		
	середнє, D	±ΔX	АОА, %	середнє, D	±ΔX	АОА, %
1	2	3	4	5	6	7
1.3	0,318	0,0590	68,77	0,306	0,0184	19,05
1.2	0,170	0,0412	70,03	0,076	0,0496	78,89
1.4	0,264	0,0844	65,16	0,136	0,0722	64,02
1.5	0,104	0,0345	63,49	0,160	0,0385	57,67
1.6	0,244	0,0517	66,55	0,088	0,0338	76,72
2.2	0,224	0,0345	72,15	0,074	0,0345	80,42
2.3	0,190	0,0412	70,68	0,250	0,0955	33,86
2.4	0,126	0,0276	68,31	0,148	0,0422	60,85
2.5	0,178	0,0446	66,41	0,260	0,0955	31,22
2.6	0,312	0,0552	69,73	0,086	0,0312	77,25
1.1	0,236	0,0312	69,05	0,094	0,0345	73,13
2.1	0,318	0,0734	68,37	0,144	0,0276	74,90

Продовж. додат. М

Продовж. табл. М.2

1	2	3	4	5	6	7
6.1	0,057	0,0172	67,62	0,104	0,0113	72,49
5.1	0,045	0,0103	75,83	0,012	0,0092	75,83
7.1	0,052	0,0117	78,24	0,018	0,0172	78,24
6.2	0,061	0,0113	68,49	0,092	0,0117	78,89
3.2	0,057	0,0092	65,78	0,012	0,0092	81,59
5.2	0,024	0,0086	63,85	0,0128	0,009	82,04
1.7	0,186	0,0517	90,79	0,114	0,0517	72,69
2.7	0,154	0,0345	91,26	0,164	0,0517	73,56
6.3	0,07	0,0146	89,68	0,025	0,0103	75,05
5.3	0,053	0,0092	86,64	0,280	0,0564	76,74
3.3	0,032	0,023	87,98	0,012	0,0092	77,06

4.2	0,015	0,0103	88,03	0,012	0,0092	78,13
7.3	0,055	0,0103	92,15	0,045	0,0103	78,24
Тіотриазолін	0,294	0,0517	22,22	0,078	0,0338	79,37
Метіонін	0,17	0,0504	55,03	0,070	0,0385	81,48
Ацетилцистеїн	0,128	0,0446	66,14	0,082	0,0172	78,31
Контроль	0,378	0,0172		0,378	0,0172	

Додаток Н

Таблиця Н.1

Вплив похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону на рівень ферментативного ініціювання утворення кінцевого продукту ПОЛ - МДА в умовах *in vitro*

Сполуки	Концентрація 10^{-6} моль/л			Концентрація 10^{-9} моль/л		
	середнє, D	$\pm\Delta X$	АОА, %	середнє, D	$\pm\Delta X$	АОА, %
1	2	3	4	5	6	7
1.3	0,063	0,0172	79,22	0,025	0,0103	87,80
1.2	0,031	0,0134	77,37	0,129	0,0414	37,07
1.4	0,031	0,0153	80,78	0,03	0,0103	85,37
1.5	0,039	0,0134	82,26	0,065	0,0103	68,29
1.6	0,036	0,0134	79,68	0,075	0,0146	63,41
2.2	0,044	0,0113	76,81	0,044	0,0198	78,54
2.3	0,029	0,0086	78,36	0,028	0,0117	86,34
2.4	0,029	0,0153	79,79	0,024	0,0086	88,29
2.5	0,020	0,0073	81,32	0,024	0,0086	88,29
2.6	0,057	0,0172	78,65	0,031	0,0153	84,88
1.1	0,137	0,0172	75,49	0,081	0,0184	60,49
2.1	0,04	0,0126	77,15	0,031	0,0086	84,88
6.1	0,069	0,0057	79,86	0,089	0,0096	56,29
5.1	0,016	0,0031	87,38	0,032	0,0084	84,29
7.1	0,049	0,0023	77,53	0,095	0,0161	73,85

6.2	0,041	0,0054	78,54	0,054	0,0096	73,56
3.2	0,015	0,0017	80,32	0,027	0,0093	86,63
5.2	0,022	0,0056	81,15	0,058	0,0084	71,61
1.7	0,056	0,0134	82,28	0,025	0,0103	83,22
2.7	0,020	0,0073	80,57	0,083	0,0305	83,71
6.3	0,072	0,0131	83,07	0,026	0,0053	84,88
5.3	0,018	0,0023	89,22	0,034	0,0106	86,19
3.3	0,036	0,0096	87,03	0,084	0,0093	85,93

Продовж. додат. Н

Продовж. табл. Н.1

1	2	3	4	5	6	7
4.2	0,036	0,0089	86,74	0,031	0,0058	87,15
7.3	0,040	0,0033	79,19	0,065	0,0104	87,36
Тіотриазолін	0,073	0,0093	64,19	0,027	0,0069	86,63
Метіонін	0,043	0,0104	79,12	0,054	0,0083	73,46
Ацетилцистеїн	0,055	0,0089	73,27	0,034	0,0084	83,32
Контроль	0,201	0,0106	—	0,195	0,0112	—
Інтакт	0,014	0,0113	93,02	0,019	0,0113	90,78

Таблиця Н.2

Вплив похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону на рівень неферментативного ініціювання утворення кінцевого продукту ПОЛ - МДА в умовах *in vitro*

Сполуки	Концентрація 10^{-6} моль/л			Концентрація 10^{-9} моль/л		
	середнє, D	$\pm\Delta X$	АОА, %	середнє, D	$\pm\Delta X$	АОА, %
1	2	3	4	5	6	7
1.3	0,230	0,1389	47,93	0,108	0,0338	66,25
1.2	0,303	0,1132	46,91	0,15	0,0252	53,13
1.4	0,166	0,0086	49,13	0,101	0,0751	68,44
1.5	0,129	0,0304	50,09	0,094	0,0184	70,63
1.6	0,168	0,0172	48,35	0,165	0,0252	48,44
2.2	0,322	0,2598	46,45	0,129	0,0772	59,69
2.3	0,283	0,0248	47,18	0,161	0,0153	49,69
2.4	0,188	0,1023	48,15	0,135	0,0437	57,81

2.5	0,322	0,1915	48,73	0,141	0,0602	55,94
2.6	0,218	0,0803	47,44	0,214	0,2918	33,13
1.1	0,35	0,0385	45,84	0,252	0,1656	74,25
2.1	0,269	0,1517	46,55	0,119	0,1311	74,79
6.1	0,235	0,0079	47,06	0,339	0,0968	73,88
5.1	0,201	0,0135	48,98	0,214	0,0148	75,52

Продовж. додат. Н

Продовж. табл. Н.2

1	2	3	4	5	6	7
7.1	0,126	0,0145	46,13	0,123	0,0552	76,31
6.2	0,239	0,0103	47,08	0,237	0,0183	74,91
3.2	0,203	0,0076	47,71	0,169	0,0115	76,23
5.2	0,229	0,0114	48,32	0,204	0,0115	76,54
1.7	0,162	0,0092	49,15	0,116	0,0997	62,75
2.7	0,246	0,0661	47,86	0,122	0,1361	61,88
6.3	0,190	0,0145	50,33	0,243	0,0743	69,03
5.3	0,264	0,0102	54,54	0,203	0,0122	76,44
3.3	0,203	0,0072	53,28	0,242	0,0095	74,19
4.2	0,192	0,0234	52,73	0,385	0,0504	80,04
7.3	0,160	0,0053	46,83	0,307	0,0111	82,07
Тіотриазолін	0,202	0,0305	36,88	0,132	0,0338	58,75
Метіонін	0,202	0,0625	36,88	0,111	0,0831	65,31
Ацетилцистеїн	0,246	0,1161	23,13	0,123	0,1018	61,56
Контроль	0,320	0,0757		0,271	0,1184	
Інтакт	0,052	0,0338	83,75	0,079	0,0463	75,31

Додаток П

Таблиця П.1

Вплив похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону на рівень маркерних продуктів ОМБ (довжина хвилі 270 нм) в гомогенаті мозку щурів в умовах нітрозуючого стресу *in vitro*

Сполуки	Концентрація 10^{-6} моль/л			Концентрація 10^{-9} моль/л		
	середнє, D	$\pm\Delta X$	АОА, %	середнє, D	$\pm\Delta X$	АОА, %
1	2	3	4	5	6	7
1.3	0,661	0,0921	39,26	0,472	0,1719	37,89
1.2	0,604	0,1625	38,42	0,530	0,0437	30,26
1.4	0,608	0,2577	40,03	0,468	0,1023	38,42
1.5	0,676	0,2062	40,65	0,526	0,0805	30,79
1.6	0,644	0,1076	39,57	0,478	0,0268	37,11
2.2	0,752	0,1473	38,08	0,512	0,0396	32,63
2.3	0,698	0,1737	39,29	0,496	0,0312	34,74
2.4	0,604	0,1621	40,41	0,446	0,0869	41,32
2.5	0,702	0,1019	41,05	0,484	0,0881	36,32
2.6	0,708	0,1281	39,49	0,504	0,1206	33,68
1.1	0,756	0,0939	41,93	0,588	0,0816	19,74
2.1	0,634	0,0856	42,25	0,522	0,0734	22,63
6.1	0,618	0,0368	42,41	0,703	0,0326	17,89
5.1	0,586	0,0345	43,23	0,611	0,0412	27,33
7.1	0,436	0,0276	42,07	0,452	0,0937	31,32
6.2	0,664	0,0496	39,44	0,628	0,0396	18,97
3.2	0,468	0,0513	41,28	0,658	0,0446	30,21
5.2	0,498	0,0226	42,56	0,552	0,0368	36,63
1.7	0,67	0,2274	41,44	0,518	0,2239	35,05
2.7	0,612	0,1444	41,12	0,524	0,0939	35,84
6.3	0,626	0,0374	42,16	0,744	0,0698	36,89

Продовж. додат. П

Продовж. табл. П.1

1	2	3	4	5	6	7
5.3	0,462	0,0396	43,92	0,632	0,0533	38,84
3.3	0,521	0,0437	43,47	0,654	0,0312	37,95
4.2	0,540	0,0861	42,95	0,586	0,0345	39,47
7.3	0,626	0,0427	40,84	0,726	0,0593	39,73
Тіотриазолін	0,558	0,0902	26,58	0,562	0,0854	26,05
Метіонін	0,483	0,0291	36,84	0,533	0,0849	30,26
Ацетилцистеїн	0,548	0,0841	27,89	0,572	0,0533	24,74
Контроль	0,761	0,0966		0,622	0,0146	
Інтакт	0,285	0,0461	62,5	0,376	0,0345	50,53

Таблиця П.2

Вплив похідних 2-R-(3H)-хіназолін-4-тіону на рівень маркерних продуктів ОМБ (довжина хвилі 363 нм) в гомогенаті мозку щурів в умовах нітрозуючого стресу *in vitro*

Сполуки	Концентрація 10 ⁻⁶ моль/л			Концентрація 10 ⁻⁹ моль/л		
	середнє, D	±ΔX	АОА, %	середнє, D	±ΔX	АОА, %
1	2	3	4	5	6	7
1.3	0,238	0,1013	48,97	0,133	0,0322	60,42
1.2	0,264	0,0994	48,07	0,197	0,0434	41,37
1.4	0,229	0,1707	49,69	0,133	0,0192	59,82
1.5	0,228	0,0537	50,06	0,135	0,0206	61,01
1.6	0,328	0,0789	49,19	0,131	0,0388	61,01

Продовж. додат. П

Продовж. табл. П.2

1	2	3	4	5	6	7
2.2	0,303	0,1485	46,92	0,172	0,0338	48,81

2.3	0,332	0,0748	48,56	0,171	0,0496	49,11
2.4	0,268	0,1289	50,01	0,119	0,0374	64,58
2.5	0,324	0,0537	50,82	0,132	0,0396	60,71
2.6	0,306	0,0374	48,93	0,134	0,0235	60,12
1.1	0,346	0,0517	49,66	0,155	0,0206	25,02
2.1	0,324	0,0645	50,38	0,179	0,0276	29,28
6.1	0,402	0,0719	50,74	0,424	0,0437	19,52
5.1	0,404	0,0235	52,48	0,368	0,0641	46,73
7.1	0,234	0,0198	50,01	0,128	0,0156	53,87
6.2	0,564	0,0556	49,09	0,391	0,0326	20,03
3.2	0,306	0,0401	51,26	0,392	0,0533	41,04
5.2	0,334	0,0427	51,82	0,302	0,0396	48,81
1.7	0,331	0,046	1,79	0,175	0,0955	47,92
2.7	0,262	0,0698	22,62	0,132	0,0258	60,71
6.3	0,402	0,0396	-19,64	0,452	0,059	-35,52
5.3	0,321	0,0385	4,76	0,358	0,047	-6,55
3.3	0,364	0,0345	-8,33	0,358	0,0396	-6,55
4.2	0,372	0,0545	-10,12	0,306	0,0235	8,93
7.3	0,404	0,0235	-20,24	0,482	0,0326	-42,86
Тіотриазолін	0,244	0,0512	27,38	0,144	0,0322	57,14
Метіонін	0,181	0,0483	46,43	0,131	0,0268	60,71
Ацетилцистеїн	0,228	0,0689	32,14	0,137	0,0307	59,23
Контроль	0,336	0,0235		0,181	0,0374	
Інтакт	0,225	0,1085	33,04	0,112	0,0172	66,66

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабак О. Р. Сучасна фармакотерапія хронічних гепатитів / О. Р. Бабак // Укр. мед. часопис. – 1998. – Т.5–6, № 3–5. – С. 87-91.
2. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова – М. : Медицина, 1999. – 420 с.

3. Харченко Н. В. Деякі проблеми сучасної гастроентерології / Н. В. Харченко // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 5. – С. 55-68.
4. Харченко Н. В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки / Н. В. Харченко // Ліки. – 2004. – № 3. – С. 14-18.
5. Чекман І. С. Клінічна фармакологія гепатопротекторів / І. С. Чекман // Лікарська справа. – 2001. – № 1. – С. 15-19.
6. Харченко Н. В. Сучасні гепатопротектори / Н. В. Харченко // Вісник фармакології та фармації. – 2004. – № 1. – С. 26-31.
7. Ушкалова Е. А. Проблемы применения гепатопротекторов / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2004. – № 4. – С. 45-55.
8. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А. О. Буеверов // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1. – С. 16-18.
9. Сапронова Н. Н. Гепатопротекторы: средства растительного происхождения / Н. Н. Сапронова // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2008. – № 8. – С. 60-67.
10. Аюшиева С. Ц. Основные группы гепатопротекторных препаратов / С. Ц. Аюшиева // Сибирское мед. обозрение. – 2006. – Т. 41, № 4. – С. 10-16.
11. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease / M. G. Emery, J. M Fisher, J. Y. Chien [et al.] // J. Hepatology. – 2003. – V. 38, № 2. – P. 428-435.
12. Природные антиоксиданты как гепатопротекторы / Н. Д. Бунятян, О . А. Герасимова, Т. С. Сахарова [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 1999. – Т. 62, № 2. – С. 64-67.
13. Скакун Н. П. Клиническая фармакология гепатопротекторов. / Н. П. Скакун, В. В. Шманько, Л. М. Охримович – Тернополь : Збруч, 1995. – 272 с.
14. Dhiman R. K. Herbal medicine for liver diseases / R. K. Dhiman // J. Dig Dis Sci. – 2005. – V. 50. – P. 1807-1812.
15. Schuppan D. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium / D.Schuppan // J. Hepatol. – 2000. – V. 30. – P. 1099-1104.
16. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений / В. А. Барабой – К. : Здоров'я, 1976. – 260 с.
17. Задачи изучения новых желчегонных растений / И. И. Брехман, Н. Р. Деряка, М. А. Гриневич [и др.] // Растительные ресурсы. – 1983. – Т. 19, Вып. 4. – С. 438-444.
18. Гордиенко А. Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов / А. Д. Гордиенко // Фармация. – 1990. – № 3. – С. 75-78.
19. К механизму влияния силибора на функциональное состояние при остром гепатите / А. И. Карабинович, Ф. К. Иноятова, Б. М. Асканова [и др.] // Фитохимическое и фармакологическое изучение лекарственных растений. –

Ташкент, 1989. – С. 107-111.

20. Румянцева Ж. Н. Фармакодинамика гепатопротекторов из расторопши пятнистой / Ж. Н. Румянцева // Врачебное дело. – 1981. – № 5. – С. 15-19.

21. Скакун Н. П. Сравнительная эффективность силибина, силибора и конвафлавина при комбинированном поражении печени четыреххлористым углеродом и этанолом / Н. П. Скакун, И. П. Мосейчук // Фармация. – 1989. – № 4. – С.67-69.

22. Турова А. В. Лекарственные растения и их применение / А. В. Турова, Э. М. Сапожникова – М. : 1984. – 304 с.

23. Davila J. Protective effect of flavonoids on drug induced hepatotoxicity in vitro / J. Davila, A. Lenherr, D. Acosta // J. Toxicology. –1989. – V. 57, № 3. – P.267-286.

24. Deak L. Immunomodulator effect of silimarin therapy in chronic alcoholic liver diseases / L. Deak, L.Muzes, J. Lang // J. Orv. Hetil. – 1990. – V. 131, № 21. – P.1291-1292.

25. Effect of silibinin on the activity and expression of superoxide dismutase in lymphocytes from patients with chronic alcoholic liver disease / J. Feher, J. Lang, K. Krechler [et al.] // J. Free Radic. Res. Commun. – 1987. – V. 3, № 6. – P. 773-777.

26. Miaddleton E. The flavonoids / E. Miaddleton // J. Trends Pharmacol. Scin. – 1984. – V. 5, № 8. – P. 335-338.

27. Muriel P. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCL4 liver damage / P. Muriel, M. Mourelle // J.Appl. Toxicol. – 1990. – V. 10, № 4. – P. 275-279.

28. Effect of bioflavonoid silymarin on the in vitro activity and expression of superoxide dismutase (SOD) enzyme / L. Muzes, L. Diak, J. Lang [et al.] // Acta. Physid. Hung. – 1991. – V. 78, № 1. – P. 3-9.

29 Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxydant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver diseases (double blind protocol) / Y. Muzes, Y. Deak, J. Gang [et al.] //J. Orv. Hetil. – 1990. – V. 131, № 16.– P. 863-866.

30. Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat / A. Valemzuela, M. Aspillaga, S. Vial [et al.] // J. Planta. Med. – 1989. – V. 55, № 5. – P. 420-425.

31. Шульпекова Ю. О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени / Ю. О. Шульпекова // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 5. – С. 248-250.

32. Растительные гепатопротекторы в комплексной терапии вирусных гепатитов / А. В.Сундуков, Т. Э. Мигманов, А. К. Токмалаев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. –Т. 6, № 1. – С. 47-50.

33. Венгеровский А. И. Влияние экстракта из надземной части *Solsola collina* (*Chenopodiaceae*) и силимарина на функции печени при экспериментальной модели вирусного гепатита / А. И. Венгеровский,

А. Н. Мелентьева, В. Н. Буркова // Растительные ресурсы. – 2008. – Т. 44, № 2. – С. 116-122.

34. Антиоксидантная активность некоторых тонизирующих и гепатопротекторных фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды / В. А. Куркин, О. Л. Кулагин, Н. С. Додонов [и др.] // Растительные ресурсы. – 2008. – Т. 44, № 1. – С. 122-130.

35. Григорьев П. Я. Диагностика и лечение хронического гепатита и цирроза печени / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // Советская медицина. – 1985. – № 12. – С. 61-67.

36. Пасиешвили Л. М. Опыт применения новой лекарственной формы препарата карсил при хронических заболеваниях печени / Л. М. Пасиешвили, П. Л. Хименко, И. Г. Дьяконова // Актуальные вопросы гепатологии: Сб. статей. – Х. : Харьк. мед. ин-т, 1989. – С. 35-38.

37. Блинков А. А. Опыт клинического применения гепатопротективного средства - легалона / А. А. Блинков, О. В. Чехмакина // Симпозиум «Клиническое значение препарата легалон». – М., 1981. – С. 113-123.

38. Эффективность применения препарата гепабене у детей с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта / А. Н. Вовк, О. В. Зайцева, Н. Г. Федотов [и др.] // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 72-75.

39. Ильченко Л. Ю. Гепабене в лечении гепатобилиарной системы у пожилых / Л. Ю. Ильченко // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 1. – С. 24-27.

40. Ильченко А. А. Применение гепабене у больных хроническим холециститом / А. А. Ильченк, Ю. Н. Орлова // Гастробюллетень. Материалы 3-го Рос. науч. форума Санкт-Петербург «Гастро-2001». : – 2001. – № 2-3. – С. 39.

41. Маев И. В. Заболевания желчевыводящих путей и печени: лечение препаратом гепабене / И. В. Маев, Е. Д. Саечникова // Фарматека. – 2004. – № 5. – С. 28-31.

42. Яковенко Э. П. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 291-296.

43. Осипова А. С. Растительные гепатопротекторы (Лив-52) в схеме лечения хронического гепатита / А. С. Осипова // Болезни органов пищеварения. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 33-36.

44. Новиков В. Е. Фармакология гепатопротекторов / В. Е. Новиков, Е. И. Климкина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 2-20.

45. Chauhan B. L. Alcohol hangover and Liv-52 / B. L. Chauhan, R. D. Kulkarni // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1991. – V. 40. – P. 187-188.

46. Kalab M. The effect of the heptoprotective agent LIV-52 on liver damage / M. Kalab, T. Krechler // J. Cas. Lek. Cesk. – 1997. – V. 136, № 24. – P. 758-760.

47. Лив-52 - новый взгляд на эффективность при острых и хронических вирусных гепатитах у детей / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, Г. В. Чаплыгина [и др.] // Детские инфекции. 2003. – № 3. – С. 41-45.

48. Минушкин О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 55-58.

49. Levy C. Use of herbal supplements for chronic liver disease / C. Levy, L. Seeff, K. Lindor // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – V. 11, № 2. – P. 947-956.

50. Винницкая Е. В. Гепатопротекторы: рациональное применение при алкогольной болезни печени / Е. В. Винницкая // Фарматека. – 2008. – № 2. – С. 41-45.

51. Мубаракшина О. А. Гепатротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования [Электронный ресурс] / О. А. Мубаракшина // Мед. вестник. – 2008. – № 34 – режим доступа.: <http://www.medvestnik.ru/archive/2008/34/1719.html>.

52. Николаенко А. Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» / А. Н. Николаенко // Физический вакуум и природа. – 1999. – № 4. – С. 129-136.

53. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7-10.

54. Горбаков В. В. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени / В. В. Горбаков, В. П. Галик, С. М. Кириллов // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 10. – С. 82-86.

55. Гептрал – новое средство лечения диффузных болезней печени / В. В. Горбаков, А. В. Калинин, В. П. Галик В. П. [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 4. – С. 98-102.

56. Яковенко Э. П. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 1. – С. 84-87.

57. Рейзис А. Р. Возможности и перспективы применения гептрала при лечении поражений печени у детей с онкогематологическими заболеваниями / А. Р. Рейзис, Е. А. Нурмухаметова // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 10. – С. 48-51.

58. Sover R. S-adenosil-L-methionine prevents intracellular glutathione depletion by GSH-depleting drugs in rat and human hepatocytes / R. Sover, X. Pousoda, R. Fabra // J. Drug. Invest. – 1992. – № 4. – P 46-53.

59. Подымова С. Д. Оценка эффективности препарата гептрал у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза / С. Д. Подымова, М. Ю. Надинская // Клини. медицина. – 1998. – Т. 76, № 10. – С. 45-48.

60. Алексеев А. А. Изучение влияния препарата «Гепа-мерц» на функциональное состояние печени и разработка методики его применения у тяжелообожженных пациентов [Электронный ресурс] / А. А. Алексеев, Т. А. Ушакова, Ю. И. Тюльников // Комбустиология. – 2003. – № 16–17. – режим доступа: <http://burn.ru/index.html>.

61. Радченко В. Г. Гепасол А в лечении хронических заболеваний печени с проявлениями системной энцефалопатии / В. Г. Радченко, О. Н. Радченко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12.- № 2. – С. 73-76.

62. Бабак О. Я. Первый клинический опыт применения эссенциале Н на Украине / О. Я. Бабак // Consilium Medicum. – 2001. – Экстравыпуск. – С. 11-14.

63. Ушкалова Е. А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 40-47.

64. Сергеева С. А. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов Эссенциале форте и Эсливер форте / С. А. Сергеева, И. Н. Озерова // Фармация. – 2001. – № 3. – С. 32-33.

65. Нидерау К. Интерферон и эссенциальные фосфолипиды в лечении хронических вирусных гепатитов В и С / К. Нидерау // Рос. журн. Гастроэнтеролог. – 1998. – № 5. – С. 67-68.

66. Козлова Н. М. Эффективность применения Эсливера форте при болезнях желчевыводящей системы / Н. М. Козлова, Я. Л. Тюрюмин // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 5. – С. 23-26.

67. Агаркова Е. В. Применение Эсливера форте в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной зоны / Е. В. Агаркова // РМЖ. – 2008. – Т. 10, № 2 – С. 68-71.

68. Фосфоглив: механизм действия и эффективность применения в клинике / А. И. Арчаков, А. П. Сельцовский, В. И. Лисов [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2002. – Т. 48, Вып. 2. – С. 139-151.

69. Новый отечественный фосфолипидный препарат «Фосфоглив» как эффективное средство при лечении больных острыми вирусными гепатитами / В. Ф. Учайкин, В. И. Лучшев, С. Н. Жаров [и др.] // Клинич. медицина. – 2000. – Т. 78, № 5. – С. 39-42.

70. Abe Y. Effectivness of interferon, glycyrrhizin combination therapy in patients with chronic hepatitis C / Y. Abe // J. Nippon Rinsho. – 1994. – V. 52. – P. 1817-1818.

71. Arase U. The long-term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients / U. Arase, K. Ikeda, N. Murashima // J. Cancer. – 1997. – V. 325. – P. 1223-1227.

72. Koff R. S. Chronic viral hepatitis: Diagnosis and Therapeutics / R. S. Koff // Human Press. – 2001. – P. 145-162.

73. Orlent H. Biochemical and histological effects of 26 weeks glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial / H. Orlent //

J. Hepatol. – 2006. – № 4. – P. 539-547.

74. Hino K. Effects of glycyrrhizin therapy on liver histology in chronic aggressive hepatitis / K. Hino // J. Excerpta Medica. – 1999. – P. 195-303.

75. Van Rossum T. G. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial / T. G. Van Rossum // J. Gastroenterol Hepatol. – 1999. – V. 14. – P. 1093-1099.

76. Van Rossum T. G. Glycyrrhizin - induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C / T. G. Van Rossum // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – V. 96. – P. 2432-2437.

77. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина / Г. И. Сторожаков, И. Е. Байкова, И. Г. Никитин [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 1. – С. 35-39.

78. Coon J. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic viral hepatitis: a systematic review / J. Coon // J. Hepatol. – 2004. – V. 40. – P. 491-500.

79. Takahara T. Effects of glycyrrhizin on hepatitis B surface antigen: a biochemical and morphological study / T. Takahara // J. Hepatol. – 1994. – V. 21. – P. 601-609.

80. Ипатова О. М. Сравнительное исследование действия эссенциале и нового отечественного гепатопротектора «Фосфолив» развития хронического гепатита у крыс / О. М. Ипатова, Т. И. Торховская, В. А. Княжев // Вопр. мед. химии. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 544-549.

81. Ипатова О. М. Торможение с помощью нового гепатопротекторного препарата «Фосфолив» развития хронического гепатита у крыс / О. М. Ипатова, Т. И. Торховская, В. А. Княжев // Вопр. мед. химии. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 544-549.

82. Катикова О. Ю. Эффективность галстены при повреждении печени противотуберкулезными средствами. / О. Ю. Катикова, Я. В. Костин // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 64-66.

83. Минушкин О. Н. Галстена в лечении некоторых заболеваний печени и желчных путей / О. Н. Минушкин // Клинич. медицина. – 2001. – Т. 79, № 12. – С. 38-41.

84. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей, 14-е издание / М. Д. Машковский -М.: Новая Волна, 2002. – Т. 1 – С. 506-510.

85. Харченко Н. В. Урсодезоксихолевая кислота и препараты липосомальных форм эссенциальных фосфолипидов в лечении больных оверлеп-синдромами / Н. В. Харченко // Журн. практичного лікаря. – 2000. – № 4. – С. 25-27.

86. Gores G. J. Mechanisms of cell injure and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid / G. J. Gores // J. Hepatol. – 2000. – V. 32, № 2 – P. 11-13.

87. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И. Г. Никитин // Фарматека. – 2007. – № 13. – С. 14-18.

88. Новиков В. Е. Возможности фармакологической протекции функции печени / В. Е. Новиков, Е. И. Климкина // Вестник Смоленской мед. академии. – 2005. № 3. – С. 33-51.
89. Севастьянова Т. В. Характеристика сучасних гепатозахисних засобів / Т. В. Севастьянова // Віс. Харк. нац. ун-ту. – 2004. – № 639. – С. 82-90.
90. Сравнительное изучение гепатозащитных свойств холосаса, фламина, силибора / С. М. Драговоз, С. И. Сальникова, Т. Ф. Сарбаш [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1990. – Вып. 25. – С. 60-63.
91. Иваников И. О. Общая гератология / И. О. Иваников, В. Е. Сюткин, В. М. Говорун – М. : 2002. – 111 с.
92. Скакун Н. П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Н. П. Скакун, В. В. Шманько, Л. М. Охримович – Тернополь. : 1995. – 272 с.
93. Харченко Н. В. Современные гепатопротекторы в комплексном лечении больных хроническим гепатитом / Н. В. Харченко, Т. В. Бородина // Провизор. – 1995. – № 5. – С. 44-45.
94. Дуданова О. П. Лечение гепатопротекторами больных хроническим гепатитом / О. П. Дуданова // Провизор. – 1990. – № 5. – С. 18-20.
95. Семендяева М. Е. Катерген в терапии хронических заболеваний печени / М. Е. Семендяева, Е. П. Еремеева, А. А. Кодрян // Советская медицина. – 1986. – № 9. – С. 47-50.
96. Дроговоз С. М. Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы / С. М. Дроговоз, Е. Г. Щекина, А. Ушакова // Провизор. – 2008. – № 8. – С. 19-22.
97. Сахарова Т. С. Взаимосвязь гепатозащитной активности и токсичности металлокомплексов производных N-фенилантраниловой кислоты / Т. С. Сахарова // Фармакология и токсикология. – 1990. – Вып. 25. – С. 63-67.
98. Сахарова Т. С. Поиск и фармакологическое изучение гепатозащитных средств в ряду N-фенилантраниловых кислот: // автореф. дис. на соискание научной степени канд. фарм. н. / Т. С. Сахарова. – М., 1989. – 27 с.
99. Комплексоутворення як спосіб підвищення нешкідливості сполу мікроелементів / Г. С. Григор'єва, Л. М. Киричок, Н. Ф. Конахович [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 1. – С. 21-23.
100. Антиоксидантный и иммунокорректирующий фактор в гепатопротекторном действии препарата Антраль / А. С. Григорьева, В. П. Родионов, А. Д. Вовк [и др.] // Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч.- практ. конф. – Х., 1993. – С. 9-10.
101. Краснюк Е. П. Эффективность нового гепатопротектора Антраль в лечении больных с хроническим токсическим поражением печени / Е. П. Краснюк, Е. Д. Пустыльник // Врачебное дело. – 1994. – № 5–6. – С. 40-43.

102. Влияние антраля на желчеобразовательную функцию печени в эксперименте / Т. С. Сахарова // Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч.- практ. конф. – Х., 1993. – С. 13-14.

103. Динамика функционального состояния печени у больных хроническим алкоголизмом при лечении антралем / И. А. Харченко, Г. А. Анисимова, Э. М. Васылюк [и др.] // Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч.- практ. конф. – Х., 1993. – С. 14-15.

104. Краснюк Е. П. Эффективность нового гепатопротектора антраль в лечении больных с хроническим токсическим поражением печени / Е. П. Краснюк, Е. Д. Пустыльник // Врачебное дело. – 1994. – № 5–6. – С. 40-43.

105. Петруня А. М. Вплив антралю на імунний статус та стан мікроциркуляції у хворих на хронічні вірусні гепатити / А. М. Петруня // Інфекційні хвороби. Львів, 1996. – Ескулап, Вип. IV. – С. 15-16.

106. Отчет о проведении клинических испытаний препарата антраль. Кафедра гастроэнтерологии и диетологии КМАПО им. П. Л. Шупика. – К., 2002.

107. Фролов В. М. Досвід і перспективи застосування нового препарату Антраль у клінічній практиці / В. М. Фролов, Г. В. Григор'єва // Фармакологічний вісник. – 2000. – № 2. – С. 2-5.

108. Харченко Н. В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів / Н. В. Харченко // Вісник фармакології та фармації – 2001. – № 3-4. – С. 18-25.

109. Терапевтическая эффективность Антраля при вирусном гепатите / А. Д. Вовк, Н. В. Татьяна, О. В. Ляшок [и др.] // Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч.- практ. конф. – Х., 1993. – С. 13-14.

110. Эффективность нового гепатопротектора «Антраль» и комплексной терапии вирусного гепатита у детей / В. М. Фролов, А. М. Петруня // Материал. конферен. «75 лет педиатрической службе Луганской области». – Луганськ, 1996. – С. 213-216.

111. Фролов В. М. Клиническая эффективность нового гепатопротектора «Антраль» при острых и хронических гепатитах / В. М. Фролов, Ю. Г. Пустовой, А. М. Петруня // Інфекційні хвороби. Львів, 1995. – Ескулап Вип. II. – С. 29-30.

112. Фролов А. Ф. Иммунные и микроциркуляторные нарушения у больных с затяжным течением вирусного гепатита В и их коррекция антралем / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, Ю. Г. Пустовой // Пробл. еколог. та мед. генетики і клініч. імунології – 2000. – № 5. – С. 112-116.

113. Скалыга И. М. Патология печени сочетанного вирусного и алкогольного генеза / И. М. Скалыга, В. М. Фролов – Харьков; Луганск : Изд-во ЛГМУ, 1994. – 153 с.

114. Фролов В. М. Токсические медикаментозные поражения печени и их лечения / В. М. Фролов, Б. П. Романюк, А. М. Петруня – Харьков; Луганск : Изд-во ЛГМУ, 1994. – 108 с.

115. Бибик В. В. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Український мед. альманах. – 2000. – № 4. – С. 226-229.

116. Исследование антиоксидантной активности в ряду S- замещенных 1,2,4-триазолил-5-тионов / И. Ф. Беленичев, В. С. Тишкин, В. В. Дунаев // Сб.науч.Трудов Запорожского мед.института – 3.,1991. – С. 323-325.

117. Авраменко Н. А. Синтез и биологическая активность некоторых производных 5-тио-1,2,4-триазолов / Н. А. Авраменко, Л. Г. Черковская, Р. И. Каткевич // Сб. науч. трудов Запорожского мед. института. – 3., 1991. – С. 255-256.

118. Авраменко М. О. Пошук біологічно активних сполук у ряді похідних 3-алкіл-5-тио1,2,4-триазолу / М. О. Авраменко, Н. О. Нестерова, І. Ф. Беленічев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Зб. наук. статей. – Запоріжжя, – 1997. – Випуск 1 – С. 3-13.

119. Лысенко Е. А. Биохемилюсцентный анализ действия ацелизина и тиотриазолина и их комбинаций / Е. А. Лысенко, Е. Ю. Бибик, Д. С. Кравец // Український мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 98-101.

120. Биохимия человека / под ред. Марри Р.; пер. с англ. – М. : Мир, 1993. – 720 с.

121. Гусак И. В. О клинических испытаниях препарата тиотриазолин при эндотоксическом поражении печени (Клинический отчет представлен в Фармакологический комитет). – ХНИИОНХ. – К., 1992.

122. Хворостинка В. Н. Алкогольные гепатиты / В. Н. Хворостинка, В. Л. Тесленко – Х. : Основа, 1993. – 246 с.

123. Клиническая оценка эффективности тиотриазалина у больных хроническим гепатитом / В. Н. Хворостинка, С. С. Хвисюк, Л. М. Посиешвили [и др.] // Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч.- практ. конф. – Х., 1993. – С. 29.

124. Динаміка лабораторних показників при застосуванні тіотриазоліну в якості гепатопротектора у хворих на хронічні гепатити / В. П. Виговський, Т. С. Олійник, Е. О. Макеева [та ін.] // Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч.- практ. конф. – Х., 1993. – С. 30-31.

125. Порівняльна оцінка дії нового гепатопротектори тіотриазоліну з дією інших гепатопротекторів при хронічних гепатитах / В. П. Виговський, Т. С. Олійник, Е. О. Макеева [та ін.] // Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч.- практ. конф. – Х., 1993. – С. 31-32.

126. Оцінка впливу тіотриазоліну на стан хворих хронічними гепатитами / В. П. Виговський, Т. С. Олійник, Е. О. Макеева // Перспективы

создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч. - практ. конф. – Х., 1993. – С.32-33.

127. Виговський В. П. Застосування тіотриазоліну при хронічних гепатитах / В. П. Виговський, Т. С. Олійник, І. А. Марченко // Ліки. – 1994. – № 1–3. – С. 38-40.

128. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [та ін.] – Запорожье; Львов : 2005. – 156 с.

129. Тесленко В. Г. Функциональное состояние печени у больных хроническим гепатитом в динамике лечения тиотриазолином / В. Г. Тесленко, Т. М. Тихонова, С. С. Хвисюк // Перспективы создания синтетических гепатопротекторов в Украине.: Тез. докл. респ. науч.- практ. конф. – Х., 1993. – С. 30.

130. Бородіна Т. В. Порівняльний аналіз ефективності антралю, тіотриазоліну, силібору, флавіну та холосасу при ураженнях печінки різного генезу (експериментально - клінічне дослідження): автореф, дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. н. / Т. В. Бородіна. – К., 1999. – 20 с.

131. Баренбойм Г. М. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска / Г. М. Баренбойм, А. Г. Маленков // М. : Наука 1986. – 363 с.

132. Пирузян Л. А. О методических подходах к изучению биологической активности химических соединений / Л. А. Пирузян, Э. А. Рудзит // Хим.-фарм. журн. – 1976. – № 3. – С. 21-27.

133. Пирузян Л. А. Роль отбора в поиске лекарственных средств / Л. А. Пирузян, Э. А. Рудзит // Хим.-фарм. журн. – 1972. – № 12. – С. 13-18.

134. Sabljic A. Quantitative structure-activity relationships: the role of topological indices / A. Sabljic, N. Trinajstic // Acta Pharm. Jugosl – 1981. – V. 31. – № 4. – P. 189-214.

135. Голендер В. Е. Вычислительные методы конструирования лекарств / В. Е. Голендер, А. Б. Розенблит // Рига : Зинатне, 1978. – 231 с.

136. Зефиоров Н. С. Современные принципы конструирования лекарств / Н. С. Зефиоров // Вестник РАН. – 2004. – Т. 74. – № 5. – С. 415-418.

137. Розенблит А. Б. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств / А. Б. Розенблит, В. Е. Голендер // Рига : Зинатне, 1983. – 351 с.

138. Effect of alpha-interferon on erythrocyte and hepatocyte plasma membranes derived from cirrotic rats / P. Muriel, J. Bolanos, J. Barral, G. Torres // Pharmacology. – 1994. – V. 48, № 1. – P. 63-68.

139. Varmuza K. / Pattern recognition in chemistry. Springer-Verlag / K. Varmuza // Berlin, 1980. – 215 p.

140. Bures M. G. / Computational methods in molecular diversity and combinatorial chemistry / M. G. Bures, Y. C. Martin // Curr. Opin. Chem. Biol. – 1998. – V. 2. – P. 376-388.

141. De Witt S. H. Combinatorial libraries and high-throughput synthesis. In: The practice of medicinal chemistry / S. H. De Witt, C. Ed. Wermuth // Academic Press. London – 1996. – P. 117-134.
142. Topological approach to drug design / J. Galvez, R. Garcia-Domenech, J. V. de Julian-Ortiz, R. Soler // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1995. – V. 35. – P. 272-284.
143. Martin Y. C. / Challenges and prospects for computational aids to molecular diversity / Y. C. Martin // Perspect. Drug Discov. – 1997. – V. 7/8 – P. 159–172.
144. Topliss J. G. / Chance factors in studies of quantitative structure-activity relationships / J. G. Topliss, R. P. Edwards // J. Med. Chem. – 1979. – V. 22. – P. 1238-1244.
145. Markov A. K. Prevention of galactosamine induced hepatotoxicity in rats with fructose-1,6-diphosphate / A. K. Markov, L. A. Farias, W. S. Bennett // Pharmacology. – 1991. – V. 43. – № 6. – P. 310-317.
146. Bajorath J. Selected concepts and investigations in compound classification, molecular descriptor analysis, and virtual screening / J. Bajorath // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2001. – V. 41. – P. 233-245.
147. Bruno-Blanch L. Topological virtual screening: a way to find new anticonvulsant drugs from chemical diversity / L. Bruno-Blanch, J. Galvez, R. Garcia-Domenech // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2003. – V. 13 – P. 2749-2754.
148. A novel approach for the virtual screening and rational design of anticancer compounds / E. Estrada, E. Uriarte, A. Montero [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – P. 1975-1985.
149. «Aromatic» substitution constants for structure-activity correlations / C. Hansch, A. Leo, S. Unger [et al.] // J. Med. Chem. – 1973. – V. 26 – P. 1207-1216.
150. Partial Hydrolysis of Soyasaponin I and the Hepatoprotective Effects of the Hydrolytic Products. Study of the Structure-Hepatoprotective Relationship of Soyasapogenol B Analogs / T. Ikeda, M. Udayama, M. Okawa [et al.] // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) – 1998. – V. 46. – P. 359-361.
151. King R. W. / Chemistry or biology: which comes first after the genome is sequenced? / R. W. King // Chem. Biol. – 1999. – V. 6 – P. 327-333.
152. Beneficial effect of FK-506 on impaired liver regeneration in a novel experimental model of fulminant hepatic failure / H. Ohnishi, Y. Muto, T. Maeda, M. Nagaki // Int. Assoc. Study Liver. – Brighton – 1992. – P. 30-58.
153. Van de Waterbeemd H. / Quantitative approaches to structure-activity relationships. In: The practice of medicinal chemistry / H. Van de Waterbeemd, C. Ed. Wermuth // Academic Press London. – 1996. – P. 367-389.
154. Wang S. The effect of felodipine on bile flow in pentobarbital anaesthetized rats and conscious rats receiving bile salt supplementation / S. Wang, T. Suffin, C. Regardh // Eur. J. Drug Met. and Pharmacokinet. – 1992. – V. 17, № 4. – P. 263-268.
155. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности / Э. Стьюпер, У. Брюггер, П. Джуре // М. : Мир, 1982. – 235 с.

156. Тюрина Л. А. Машинный поиск закономерностей строения-биологическое действие химических соединений / Л. А. Тюрина, Ч. Ш. Кадыров, В. Д. Симонов // Сер. Органическая химия. – 1989. – Т. 18. – С. 11-56.
157. Ханш К. Об использовании количественных соотношений структура-активность (КССА) при конструировании лекарств (Обзор) / К. Ханш // Хим.-фарм. журн. – 1980. – № 10. – С. 15-30.
158. Hansch C. On the structure of medicinal chemistry / C. Hansch // J. Med. Chem. – 1976. – V. 19, № 1. – P. 1-6.
159. Hansch C. Quantitative structure-activity relationships and the unnamed science / C. Hansch // Accounts Chem. Res. – 1993. – V. 26, № 4 – P. 147-153.
- 160 Dean P. Pharmacogenomics and drug design. In: Pharmacogenomics. The search for individualized therapies / P. Dean, P. Gane, E. Zanders // WILEY-VCH, Verlag GmbH, Weinheim – 2002. – P. 143-157.
161. Modeling and prediction by using WHIM descriptors in QSAR studies: toxicity of heterogeneous chemicals on *Daphnia magna* / R. Todeschini, M. Vighi, R. Provenzani [et al.] // Chemosphere. – 1996. – V. 32. – P. 1527-1545.
162. Путь «от гена до лекарства»: проблемы и перспективы. Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины / А. С. Иванов // Сб. тезисов докладов – Москва – 2002. – С. 280-30.
163. New approach to molecular docking and its application to virtual screening of chemical databases / C. A. Baxter, C. W. Murray, B. Waszkowycz [et al.] // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2000. – V. 40. – P. 254-262.
164. Neely W. B. Quantitative structure-activity analysis in drug design / W. B. Neely // Chemtech. – 1973. – V. 9. – P. 573-576.
165. Seyoum G. In vitro effect of SAM on ethanol embryopathy in the rat / G. Seyoum, T. Persand // Exp. Toxic. Pathol. – 1994. – V. 46. – P. 177-181.
166. Ajay M. Computational methods to predict binding free energy in ligand-receptor complexes / M. Ajay, A. Murco // J. Med. Chem. – 1995. – V. 38. – P. 4953-4967.
167. Effect of adenosine and inosine on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats / J. Singh, K. Yarg, M. Yadav, H. Lat // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 1992. – V. 36. – № 1. – P. 39-42.
168. Hansch C. Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology / C. Hansch, A. Leo // N.Y. : Wiley Intersc, 1979. – 339 p.
169. Perez-Alvarez V. Structure-Hepatoprotective Activity Relationship of 3,4-Dihydroxycinnamic Acid (Caffeic Acid) Derivatives / V. Perez-Alvarez, R. A. Bobadilla, P. Muriel // J. Appl. Toxicol. – 2001. – V. 21. – P. 527-531.
170. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Y. V. Borodina [et al.] // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2000. –

V. 40. – P. 1349-1355.

171. Fujita T. QSAR and drug design: new developments and applications / T. Fujita // Elsevier. Amsterdam, 1995. – 493 p.

172. QSAR and molecular modelling: concepts, computational tools and biological applications / F. Sanz, J. Giraldo, F. Manaut, Eds. Prous // Barcelona, 1995. – 688 p.

173. Hall L. The electrotopological state: structure information at the atomic level for molecular graphs / L. Hall, B. Mohny, L. Kier // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1991. – V. 3, № 1. – P. 76-82.

174. Hansch C. Lipophilic character and biological activity of drugs II: The parabolic case / C. Hansch, J. Clayton // J. Pharm.Sci. – 1973. – V. 62. – P. 1-21.

175. Hansch C. Linear relationships between lipophilic character and biological activity of drugs / C. Hansch, W. Dunn // J. Pharm. Sci. – 1972. – V. 61. – P. 1-19.

176. Hansch C. Recent advances in biochemical QSAR. In: Correlation analysis in chemistry / C. Hansch, N. Chapman, J. Shorter // Plenum Press New York – 1978. – P. 397-438.

177. Hansch C. Comparative QSAR: radical reactions of benzene derivatives in chemistry and biology / C. Hansch, H. Gao // Chem. Rev. – 1997. – V. 97. – P. 2995-3059.

178. Comparative QSAR. Toward a deeper understanding of chemobiological interactions / C. Hansch, D. Hoekman, H. Gao // Chem. Rev. – 1996. – V. 96, № 3. – P. 1045-1075.

179. Hansch C. A quantitative approach to biochemical structure-activity relationships / C. Hansch // Accounts Chem. Res. – 1969. – V. 2. – P. 232-239.

180. Kurup A. C-QSAR: a database of 18000 QSARs and associated biological and physical data / A. Kurup // J. Comput.-Aided Mol. – 2003. – V. 17. – P. – 187-196.

181. Раевский О. А. Дескрипторы молекулярной структуры в компьютерном дизайне биологически активных веществ / О. А. Раевский // Успехи химии – 1999 – Т. 68, № 6. – С. 555-575.

182. Effects of prostaglandin I₂, superoxide dismutase, and catalase on ischemia-reperfusion injury in liver transplantation / J. Tahaka, P. Malchesky, S. Omokawa [et al.] // ASAIO Trans. – 1990. – V. 36, № 3. – P. 600-609.

183. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности / С. А. Айвазян, В. М. Бухштабер, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. // М. : Финансы и статистика, 1989. – 607 с.

184. Афифи А. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен // М. : Мир, 1982. – 488 с.

185. Статистические методы для ЭВМ / К. Энслейн, Э. Рэлстон, Г. Уилф // М. : Наука, 1986. – 464 с.

186. Голендер В. Е. Исследование связи структура-активность химических соединений методами распознавания образов / В. Е. Голендер,

А. Б. Розенблит // Ж. Всес. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева – 1980. – Т. 25, № 1 – С. 28-35.

187. Джуре П. Распознавание образов в химии. / П. Джуре, Т. Айзенауэр // М. : Мир, 1977. – 230 с.

188. Weighted holistic invariant molecular descriptors. Part 2. Theory development and application on modeling physico-chemical properties of polyaromatic hydrocarbons / R. Todeschini, P. Gramatica, R. Provenzani, E. Marengo // Chemometr. Intel. Lab. Syst. – 1995. – V. 27. – P. 221-229.

189. Oprea T. I. Virtual screening in lead discovery: a viewpoint / T. I. Oprea // Molecules. – 2002. – V. 7 – P. 51-62.

190. ДСМ-метод формирования гипотез: применение для анализа связи «структура-гепатопротекторная детоксицирующая активность» / А. П. Будунова, В. В. Поройков, В. Г. Блинова [и др.] // НТИ – 1993. – Сер. 2, № 7. – С. 12-15.

191. Kier L. B. Molecular connectivity in chemistry and drug research / L. B. Kier, L. H. Hall – Academic Press: New York, 1976. – 257 p.

192. Hepatoprotective Phenyl-propanoids From Scrophularia Buergeriana Roots Against CCl₄-Induced Toxicity: Action Mechanism and Structure-Activity Relationship / E. J Lee, S. R. Kim, Y. C Kim [et al.] // Planta Med. – 2002. – V. 68. – P. 407-411.

193. Olender R. A fast algorithm for screening for molecules containing a pharmacophore in very large virtual combinatorial libraries / R. Olender, R. Rosenfeld // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2001. – V. 41. – P. 731-738.

194. Финн В. К. Правдоподобные рассуждения в экспертных системах типа ДСМ / В. К. Финн // Итоги науки и техники. Сер. Информатика, М.: ВИНТИ – 1991. – Т. 15. – С. 54-101.

195. Авидон В. В. Критерии сравнения химических структур и принципы построения информационного языка для информационно-логической системы по биологически активным соединениям / В. В. Авидон // Хим.-фарм. журн. – 1974. – № 8. – С. 22-25.

196. Авидон В. В. Анализ сходства химических структур на основе дескрипторного языка ФКСП / В. В. Авидон, В. С. Аролович // НТИ – 1975. – сер. 2, № 5. – С. 26-31.

197. Авидон В. В. Дескрипторный язык для анализа сходства химических структур органических соединений / В. В. Авидон, Л. А. Лексина // НТИ. – 1974. – сер. 2, № 3. – С. 22-25.
198. Structure-activity relationship oriented languages for chemical structure representation / V. V. Avidon, I. A. Pomerantsev, V. E. Golender [et al.] // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1982. – V. 22. – P. 207-214.
199. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
200. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. – 5-е изд. перераб. и доп. – М. : Химия, 1979. – 480 с.
201. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований [пер. с англ. Порай-Кошица Б. А.] / А. Альберт, Е. Сергент. – М. : Химия, 1964. – 180 с.
202. Evagelou V. Determination of the dissociation constants of the cephalosporins cefepime and cefepirome using UV spectrometry and pH potentiometry / V. Evagelou, A. Tsantili-Kakoulidou, M. Koupparis // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2003. – V. 31. – P. 1119-1128.
203. Мискиджьян С. П. Полярография лекарственных препаратов / С. П. Мискиджьян, Л. П. Кравченко. – К. : Вища школа, 1976. – 232 с.
204. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – Доповнення 1, 2004. – 520 с.
205. Cairns D. Essentials of pharmaceutical chemistry / D. Cairns –London. Chicago, 2008. – 280 p.
206. Огурцов В. В. Використання розрахункових методів для прогнозування ліпофільності 3,7-дитіа-5-азатетрагетероцикло [9.2.1.0^{2,10}.0^{4,8}] тетрадецен 4(8)-онів-6* / В. В. Огурцов, І. І. Олійник, Д. В. Атаманюк [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 57-63.
207. Pilar F. I. Elementary Quantum Chemistry / F. I. Pilar– Hightstow N. V.: Me Graw-Hill Publishing Company, 1990 – 599 p.
208. Ковальчук Є. П. Основи квантової хімії. Навч. посібник / Є. П. Ковальчук – К. : ІЗМН, 1996 – 312 с.
209. Quantum Medicinal Chemistry Methods and Principles in Medicinal Chemistry / R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers – WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA Weinheim, 2003. – 281p.
210. Грибов В. Д. Квантовая химия: Учебник для студентов химических и биологических специальностей высших учебных заведений / В. Д. Грибов. – М. : Гардарики, 1999. – 387 с.
211. Буркерт У., Эллинджер Н. Молекулярная механика : Пер. с англ.- М. : Мир, 1986. – 364 с.
212. Мельник Д. О. Вибір оптимального наближення для квантово-хімічного розрахунку електронної будови макромолекул / Д. О Мельник, О. В. Шийчук // Фізика і хімія твердого тіла. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 346-351.

213. HyperCube, Inc.: <http://www.hyper.com> Hyperchem software. Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL32601USA. <http://www.hyper.com>
214. CompuDrug, Inc.: <http://www.compudrug.com>
215. ACDLabs Inc.: <http://www.acdlabs.com>
216. Virtual Computational Chemistry Lab: <http://www.vcclab.org>
217. CambridgeSoft Corp.: <http://www.cambridgesoft.com>
218. Doesey G. Hydrophobicity estimation by reversed-phase liquid chromatography/ G. Doesey // J. Chromatogr. – 1993. – V. 656. – P. 485-499.
219. Leo A. J. Calculating log P from structures / A. J. Leo // Chem. Rev. – 1993. – V. 93, № 4. – P. 1281-1306.
220. Comparison of reability of log P values for drugs calculated by several methods / I. Moriguchi, S. Hirono, I. Nakagone [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1994. – V. 42. – P. 976-978.
221. Орлов В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Липсон, В. В. Иванов. – Х. : Фолио, 2005. – 461 с.
222. Степанов Н. Ф. Квантовая механика и квантовая химия / Н. Ф. Степанов. – М. : Мир, 2001. – С. 319-325.
223. Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. Parr // Phys. Rev. B – 1988. – V. 37, № 2. – P. 785-789.
224. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – V. 98, № 7. – P. 5648-5652.
225. Синтез та фізико-хімічні властивості $\alpha(\beta)$ -(2-R-хіназолін-4-ілтіо)-карбонових кислот / В. О. Нікітін, С. І. Коваленко, А. І. Авраменко [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Зб. наук. статей. – Запоріжжя. – 2006. – Вип. XIV – С. 52-56.
226. Нікітін В. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-R-хіназолін-4-ону(-тіону): дис. ...кандидата фарм. наук: 15.00.02 / В. О. Нікітін – Л., 2007. – 140 с.
227. Мискиджьян С. П. Электрохимия неводных ионогенных систем, образованных из неэлектролитов / С. П. Мискиджьян – К.: Наукова думка, 1970. – 179 с.
228. Фиалков Ю. Я. Физическая химия неводных растворов / Ю. Я. Фиалков, А. Н. Житомирський, Ю. А. Тарасенко – Л. : Химия, 1973. – 376 с.
229. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии [пер. с англ. Петросян В. С.] / К. Райхардт – М. : Мир, 1991. – 763 с.
230. Измайлов Н. А. Электрохимия растворов / Н. А. Измайлов М. : Химия, 1976. – 488 с.
231. Synthesis, Acidity and Antioxidant Properties of Some Novel 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives / M. Alkan, H. Yüksek, Ö. Gürsoy-Kol [et al.] // Molecules – 2008. – V. 13. – P. 107-121.

232. Кординационные соединения металлов в медицине / Е. Е. Крисс, И. И. Волченкова, А. С. Григорьева [и др.] – К. : Наукова думка, 1986. – 216 с.
233. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный – М. : Мир, 2004. – 216 с.
234. Яцимирский К. Б. Константы устойчивости комплексов металлов с биолигандами / К. Б. Яцимирский, Е. Е. Крисс, В. Л. Гвяздовская – К. : Наукова думка, 1979. – 24 с.
235. Гаммет Л. / Основы физической органической химии. / – М. : «Мир», 1972. – 534 с.
236. Мороз А. С. Медична хімія / А. С. Мороз, Д. Д. Луцевич, Л. П. Яворська – Вінниця : Нова книга, 2006. – 776 с.
237. Делимарский Ю. К. Полярография на твердых электродах / Ю. К. Делимарский, Е. М. Скобец. – К. : Техніка, 1970. – 220 с.
238. Органическая электрохимия: в 2 т. / [под ред. М. Байзера, Х. Лунда]. – Пер. с англ. / Под ред. В. А. Петросяна. – М. : Химия, 1988. – Т. 2. – 469 с.
239. Майрановский С. Г. Полярография в органической химии / С. Г. Майрановский, Я. П. Страдинь, В. Д. Безуглий. – Л. : Химия, 1975. – 352 с.
240. Кольман Я. Наглядная биохимия [пер. с нем. Л. В. Козлова] / Я. Кольман, К.-Г. Рем. – М. : Мир, 2000. – 469 с.
241. Скорчеллетти В. В. Теоретическая электрохимия / В. В. Скорчеллетти. – Л. : Химия, 1974. – 567 с.
242. Білов А. В. Синтез та властивості хінонімінів хінолінового ряду: дис... канд. хім. наук: 02.00.03 / Білов Антон Володимирович – Д., 2005. – 132 с.
243. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates / D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng [et al.] // J. Med. Chem. – 2002. – V. 45. – № 12. – P. 2615-2623.
244. Lipinski C. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability / C. Lipinski // J. Pharmacol and Toxycol methods. – 2000. – V. 44. – P. 235-249.
245. New Group Contribution Approach to the Calculation of LogP / H. Zhu, A. Sedykh, S. Chakravarti [et al.] // Current Computer-Aided Drug Design – 2005 – V. 1. – P. 3-9.
246. Wang R. New Atom-Additive Method for Calculating Partition Coefficients / R. Wang, F. Ying, L. Lai // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1997. – V. 37. – P. 615-621
247. Saric M. Lipophilicity study of salicylamide / M. Saric, A. Mornar, I. Jasprica // Acta Pharm. – 2004. – V. 54. – P. 91-101.
248. Doesey G. Hydrophobicity estimation by reversed-phase liquid chromatography/ G. Doesey // J. Chromatogr. – 1993. – V. 656. – P. 485-499.

249. Lambert W. J. Modeling oil-water partitioning and membrane permeation using reversed-phase chromatography // *J. Chromatogr.* – 1993. – V. 656. – № 1–2. – P.469-484.

250. Визначення констант іонізації 2-R-4(3H)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування / А. І. Авраменко, Т. М. Калугіна, В. О. Нікітін, С. І. Коваленко, О. Р. Пряхін // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.* – Запоріжжя, 2008. – Випуск XXI. – С. 6-10.

251. Дослідження констант комплексоутворення сірковмісних бензпіримідинів з солями міді та заліза / А. І. Авраменко, В. О. Нікітін, С. І. Коваленко, О. Р. Пряхін, Т. М. Калугіна, Ю. Ю. Посилкіна // *Запорож. мед. журн.* – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 68-70.

252. Авраменко А. І. Дослідження фізико-хімічних властивостей сірковмісних хіназолінів та оцінка можливостей їх прогнозування / А. І. Авраменко, В. О. Нікітін, С. І. Коваленко // *Медична хімія.* – 2010. – Т. 12, № 1. – С.52-56.

253. Авраменко А. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей сірковмісних хіназолінів / А. І. Авраменко, В. О. Нікітін, С. І. Коваленко // *Сьогодення та майбутнє фармації : Всеукр. конгрес, 16–19 квіт. 2008 р. : тези доп.* – Х., 2008. – С. 32.

254. Авраменко А. І. / Дослідження кореляційної залежності фізико-хімічних та квантовохімічних дескрипторів сірковмісних хіназолінів / А. І. Авраменко // *«Сучасні аспекти медицини і фармації 2010» : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 13-14 трав. 2010 р.* – Запоріжжя, 2010. – С. 88-89.

255. Дослідження кореляційної залежності фізико-хімічних та квантово-хімічних параметрів сірковмісних хіназолінів / А. І. Авраменко, В. О. Нікітін, С. І. Коваленко, О. Р. Пряхін // *Фармація України. Погляд у майбутнє : VII Нац. з'їзд фармацевтів України, 15–17 вер. 2010 р.* – Х., 2010. – Т. 1. – С. 11.

256. Michael J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids / J. P. Michael // *Nat. Prod. Rep.* – 2001. – V. 18. – P. 543-550.

257. John S. In supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds / S. John, M. Ansell / Elsevier: Amsterdam. – 1995. – V. IV I / J. – P. 223-240.

258. John S. In 2nd supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds / S. John, M. Sainsbury // Elsevier: Amsterdam. – 2000. – V. IV I/J. – P. 203-231.

259. Michael J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids / J. P. Michael // *Nat. Prod. Rep.* – 1997. – V. 14, № 1. – P. 11-20.

260. Bergman J. Comments on the Asymmetric Synthesis of Chrysogine / J. Bergman // *J. Chem. Res.* – 1997. – V. 6. – P. 224.

261. Kobayashi S. Catalytic Asymmetric Synthesis of Antimalarial Alkaloids Febrifugine and Isofebrifugine and Their Biological Activity / S. Kobayashi // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – P. 6833-6841.

262. Takaya Y. New Type of Febrifugine Analogues, Bearing a Quinolizidine Moiety, Show Potent Antimalarial Activity against Plasmodium Malaria Parasite / Y. Takaya // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42. – P. 3163.
263. Kobayashi S. Catalytic asymmetric synthesis of febrifugine and isofebrifugine / S. Kobayashi // Tetrahedron Lett. – 1999. – V. 40. – P. 2175-2178.
264. Joshi B. K. Sclerotigenin: A New Antiinsectan Benzodiazepine from the Sclerotia of Penicillium sclerotigenum / B. K. Joshi, J. B. Gloer // J. Nat. Prod. – 1999. – V. 62. – P. 650-652.
265. Two New Pyrroloquinazolinoquinoline Alkaloids from Peganum nigellastrum / Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura [et al.] // Heterocycles. – 1997. – V. 46. – P. 541-546.
266. Tyrosine Kinase Inhibitors. 9. Synthesis and Evaluation of Fused Tricyclic Quinazoline Analogues as ATP Site Inhibitors of the Tyrosine Kinase Activity of the Epidermal Growth Factor Receptor / Rewcastle, Palmer, Bridges [et al.] // J. Med. Chem. – 1996. – V. 39. – P. 918-928.
267. Tyrosine Kinase Inhibitors. 15. 4-(Phenylamino)quinazoline and 4-(Phenylamino)pyrido[d]pyrimidine Acrylamides as Irreversible Inhibitors of the ATP Binding Site of the Epidermal Growth Factor Receptor / Smaill, Palmer, Rewcastle [et al.] // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42. – P. 1803-1815.
268. Tyrosine Kinase Inhibitors. 17. Irreversible Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor: 4-(Phenylamino)quinazoline- and 4-(Phenylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidine-6-acrylamides Bearing Additional Solubilizing Functions / Smaill, Rewcastle, Loo [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – P. 1380-1397.
269. Synthesis and antileukemic activity of new 3-(1-phenyl-3-methylpyrazol-5-yl)-2-styrylquinazolin-4(3H)-ones / Raffa, Daidone, Maggio [et al.] // Il Farmaco. – 2004. – V. 59. – P. 215-221.
270. Denny W. A. Prodrug strategies in cancer therapy / W. A. Denny // Eur. J. Med. Chem. – 2001. – V. 36. – P. 577-595.
271. Kubicova Synthesis and biological evaluation of quinazolinoine-4-thiones / Kubicova, Sustr, Kraliova // Molecules. – 2003. – V. 8. – P. 756-769.
272. Quinazoline derivatives with antitubercular activity / Kunes, Bazant, Pour [et al.] // Il Farmaco. – 2000. – V. 55. – P. 725-729.
273. Identification of a novel partial inhibitor of dopamine transporter among 4-substituted 2-phenylquinazolines / Ananthan, Saini, Khare [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – V. 12. – P. 2225-2228.
274. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв / Ліки – 2002. – № 1. – С. 25-29.
275. Владимиров Ю. А. Перикисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков – М., 1972. – 252 с.
276. Продукти вільно-радикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації / І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, С. І. Коваленко [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 4. – С. 9-14.

277. Левицкий Е. Л. Свободно-радикальные повреждения ядерного генетического аппарата клетки / Е. Л. Левицкий, Ю. И. Губский // Укр. биохим. журн. – 1994. – Т. 66, № 4. – С.18-30.

278. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, Ю. И. Губский [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 3. – С. 24-31.

279. Строев А. Е. Биологическая химия / А. Е. Строев – М. : Высшая школа, 1986. – 478 с.

280. Эффективность ингибирования перекисного окисления липидов в биомембранах антиоксидантами, содержащими и не содержащими углеводные цепи / Е. А. Сербинова, Р. А. Бакалова, Ц. С. Стойчев, В. Е. Каган // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – Т. 102, № 10. – С. 419-421.

281. Ягода А. В. Перекисное окисление липидов и некоторые механизмы повреждения и защиты гепатоцитов при хроническом гепатите и циррозе / А. В. Ягода, А. В. Смирнова, В. И. Мосин // Терапевтический архив. – 1988. – Т. IX, № 2. – С. 54-58.

282. Halliwell B. Free radicals in Biology and Medicine / B. Halliwell // Oxford Press: – 1995. – 489 p.

283. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro* / Ю. І. Губський, В. В. Дунаєв, І. Ф. Беленічев [та ін.] метод. реком. – Київ : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

284. Деклараційний патент на корисну модель № 16242 України МПК C07D 239/72. 2-(хіназолін-4-ілтіо)бутанова кислота, що проявляє антирадикальну, антиоксидантну та гепатопротективну активність / Нікітін В. О., Авраменко А. І., Коваленко С. І., Беленічев І. Ф., Губський Ю. І., Левицький Є. Л., Горюшко Г. Г. (UA). - № u2006 05441 ; Заявлено 18.05.06 ; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7.

285. Взаємозв'язок антирадикальної активності із квантовохімічними та іншими параметрами сірковмісних хіназолінів / Ю. І. Губський, В. О. Нікітін, С. І. Коваленко, І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, А. І. Авраменко // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 49-54.

286. Антиоксидантна активність та її взаємозв'язок із квантовохімічними та іншими параметрами сірковмісних хіназолінів / Ю. І. Губський, В. О. Нікітін, С. І. Коваленко, І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, А. І. Авраменко, О. М. Марченко // Медична хімія. – 2006. – Т. 8. – № 3. – С. 7-15.

287. Антиоксидантна та гепатопротекторна активність деяких похідних (3Н)-хіназолін-4-тіону та [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-тіону / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, Є. Л. Левицький, В. О. Нікітін, О. В. Карпенко, О. М. Марченко, А. І. Авраменко, С. В. Павлов, Л. М. Антипенко // Медична хімія. – 2006. – Т.8, № 2. – С. 5-12.

288. Нікітін В. О. Синтез, вивчення взаємозв'язків «будова-дія» в ряду сірковмісних хіназолінів / В. О. Нікітін, А. І. Авраменко, С. І. Коваленко // «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» : тези доп. нац. наук.-техніч. конф. з міжнар. участю, 15-16 жовт. 2008 р. – Л., 2008. – С. 98.

289. Нікітін В. О. QSAR та QSPR аналіз рядів сірковмісних хіназолінів / В. О. Нікітін, С. І. Коваленко, А. І. Авраменко // «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» : матеріали наук.-практ. конф. присвяч. пам'яті д. х. н., проф. П. О. Петюніна, 29 лют. 2009 р. – Х., 2009. – С. 79.

290. Воронина Т. А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, С. Б. Серединин. – М. : РФ ЗАО ИИА Ремедиум, 2002. – 320 с.

291. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.

292. Прохорова М. А. Современные методы в биохимии / М. А. Прохорова. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1986. – 368 с.

293. Хронический гепатит С: рациональная противовирусная терапия / Е. А. Климова, О. О. Знойко, С. Л. Максимов [и др.] // Фарматека. – 2003. – № 7. – С. 10-16.

294. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практич. руководство / Ш. Шерлок, Д. Дули / под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М. : Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.

295. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев, Н. А. Агафонова [и др.] // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 47-52.

296. Bergamini E. Ageinig and oxidative stress: A role for dolichol in the antioxidant machinery of cell membranes / E. Bergamini, R. Bizzarri // J. Alzheimer's Disease. – 2004. – V. 6, № 4. – P. 129-135.

297. Morris G.N. A micromethod for the estimation of blood dolichol / G. N. Morris, R. K. Pullarkat // Lipids. – 1987. – V. 22. – P. 58-60.

298. The epidemiology of liver disease in Tayside database: a population-based record linkage study / D. T. Steinke, T. L. Weston, A. D. Morris [et al.] // J. Biomed. Inform. – 2002. – V. 35. – P. 186-193.

299. Intracellular and extracellular flow of dolichol / G. Van Dessel, M. De Wolf, Y. Hilderson [et al.] // J. Subcell. Biochem. – 1990. – V. 227. – P. 277.

300. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, M. Gutteridge. – Oxford : Clarendon Press, – 1985. – 347 p.