

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-R-ТІО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-С]ХІНАЗОЛІНІВ

Антипенко Л.М., Карпенко О.В., Коваленко С.І.

Запорізький державний медичний університет

Протягом останнього десятиріччя інвестиції фармацевтичної промисловості у розробку лікарських речовин значно вплинули на розвиток комбінаторної хімії та вискоєфективного скринінгу. Останній, зазвичай, включає обробку приблизно мільйона сполук з метою визначення найактивніших речовин-лідерів, а комбінаторна хімія слугує постачальником сполук для цього пошуку. В той же час майже всі нові лікарські засоби були отримані шляхом спрямованого синтезу. За статистикою, кожен другий препарат є аналогом, що свідчить про глибокий аналіз бібліотек вже існуючих сполук та їх фармакологічної дії.

Нами було обрано заміщені 2-тіо-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну, бо по атому сірки модифіковано досить невелику кількість похідних, а серед досліджених [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів було знайдено сполуки, що проявляють різнобічну біологічну активність: аффінітет до бенздіазепинових та глутаматових рецепторів, антибактеріальну дію проти *Staphylococcus aureus*, *S. marcescens*, *S. albus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* та протигрибкову активність проти *Candida albicans*, *Aspergillus niger* тощо. Тому дослідження фармакологічної дії нових синтезованих S-заміщених даної конденсованої гетероциклічної системи представляло безсумнівний інтерес.

Передусім токсичність отриманих речовин була оцінена за допомогою інгібування біоломінісценції морських бактерій *Photobacterium leiognathi* Sh1. Більшість сполук показали незначний вплив на інтенсивність біоломінісценції. Найбільш цитотоксичними виявились спирти 39, 50, фенацили 48, 40, 27, аміді оцтової -15, 106, 44, та α -пропіонової 79 кислоти (Рис. 1).

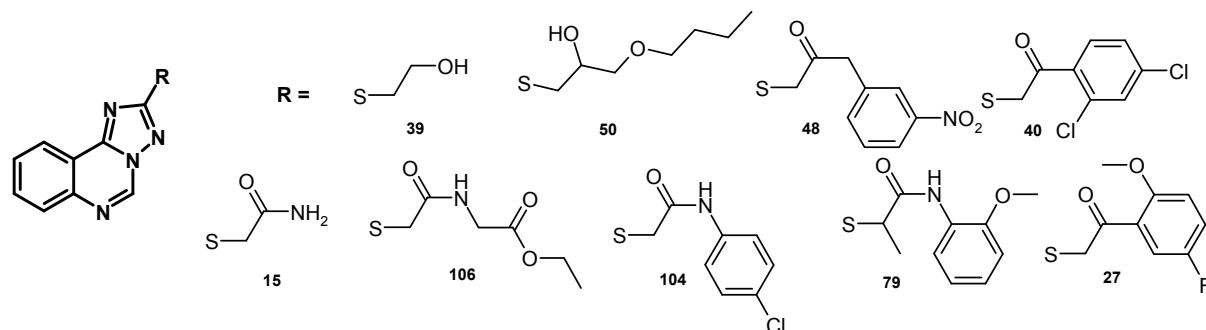


Рис. 1.

Сполуки, що потенціювали інтенсивність біоломінісценції до 10 разів у концентрації 0,025 мг/мл, було відібрано для вивчення антиоксидантної та антирадикальної активності. У всіх досліджуваних концентраціях (10^{-6} - 10^{-9} ммоль/л) на моделях інгібування супероксид радикалу, ферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення, а також при неферментативному ініціюванні *in vitro* у концентрації 10^{-6} ммоль/л, синтезовані кислоти 1, 2, 5 та 16 перевищували еталони порівняння за силою дії (Рис. 2).

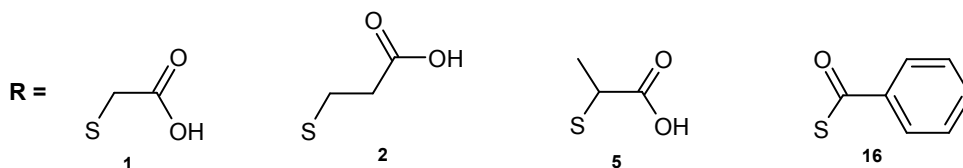
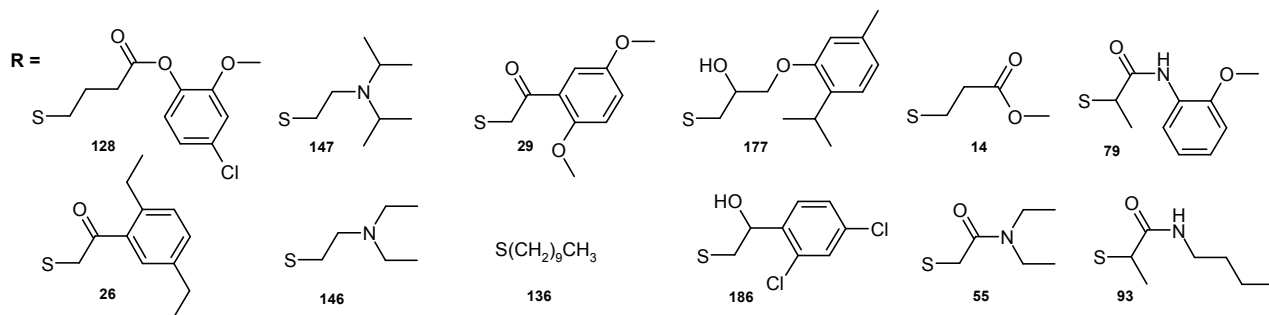


Рис. 2.

Із 95 досліджених сполук тільки 33 виявили протимікробну дію. Так, у концентрації 5 мг/мл найбільша кількість речовин проявила п

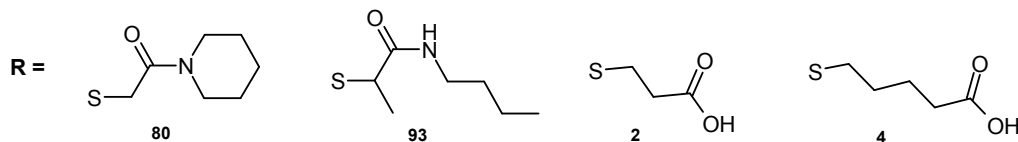
ротигрибкову активність проти *Aspergillus niger*, з яких найактивнішими були амід α -пропіонової кислоти 79, 93 та діетиламід оцтової кислоти 55. Поміж речовин, що інгібували ріст *Mycobacterium luteum* активнішими були спирти 177, 186, проти *Candida tenuis* – метиловий ефір β -пропіонової кислоти 14. Сильнішу антибактеріальну активність продемонстрували ефір бутанової кислоти 128, фенацили 26 та 29, алкіламіноалкіли 147 та 146, алкіл 136 проти *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* відповідно (Рис. 3). Зменшення концентрації досліджуваних сполук до 1 мг/мл приводило до зміни спектру дії.

Рис. 3.



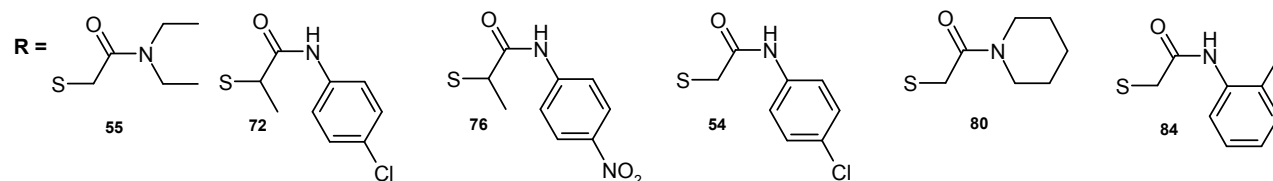
Для дослідження рістрегулюючого впливу синтезованих сполук на корені *Cucumis sativus L.* було відібрано речовини, що проявили високі антиоксидантні або протимікробні властивості. Найбільше сприяли росту кислоти 2 та 4. Амід оцтової та α -пропіонової кислот, показали інгібуючі властивості. Цікаво, що речовини краще стимулювали ріст коренів у найменших концентраціях 0,001-0,01 мг/мл (Рис. 4).

Рис. 4.



Синтезовані сполуки були вивчені, 16 із них проявили протиракову активність. Серед них кращі показники проявили амід 54 затримуючи ріст лінії НОР-62 дрібноклітинного раку легень на 96,7 % та амід 55 - на 77% (Рис. 5).

Рис. 5.



Підсумовуючи результати біологічних досліджень, можна зробити висновок, що ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілтію)оцтова, α -, β -пропіонової кислоти та діетиламід оцтової кислоти цієї гетероциклічної конденсованої системи проявили високу антирадикальну, антиоксидантну, протигрибкову, протипухлинну та рістрегулюючу дію. Важливо відмітити, що зазначені активності залежали від концентрації досліджуваних речовин.