

Н. Є. Стадницька, Н. Я. Монька, І. І. Губицька, М. С. Курка, В. І. Лубенець
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
nataliia.y.stadnytska@lpnu.ua

ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-АЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ 8-ХІНОЛІНТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

<https://doi.org/>

Хінолін та його похідні є важливими сполуками для хімічного синтезу та розроблення на їх основі нових лікарських засобів. Відоме практичне застосування низки речовин із хіноліновим гетероциклом у медичній практиці. Виконано прогнозований скринінг біологічної активності, цитотоксичності та токсичної дії на щурах синтезованих S-алкілових естерів 8-хінолінтіосульфокислоти з використанням відповідних online програм. Виявлено, що вони є малотоксичними речовинами з широким спектром біологічної дії та високим значенням ймовірності активності, що засвідчує доцільність продовження експериментальних досліджень їх властивостей. Особливої уваги заслуговують метиловий та етиловий естери 8-хінолінтіосульфокислоти.

Ключові слова: хінолін, естери тіосульфокислот, прогнозована активність, цитотоксичність, токсичність.

Вступ

Сучасна хімія гетероциклічних сполук є одним із найперспективніших напрямів хімічної науки. Хіноліновий фрагмент є основою алкалоїду хініну, який був виділений з кори хінного дерева та проявляє антибактеріальну, жарознижуючу, протималарійну, знеболювальну та протизапальну активності. Особливий інтерес в органічній хімії викликає конструювання та синтез нових біологічно активних субстанцій, що містять у своїй структурі фармакофори різної гетероциклічної природи в поєднанні з іншими фармакологічно активними фрагментами. Хінолінова структура є важливою нітрогеновмісною гетероциклічною системою, що використовуються як структурний блок у складі фармацевтичних препаратів для лікування та профілактики інфекційних захворювань.

Хіноліни та їх похідні є важливими нітрогеновмісними гетероциклічними системами, які використовують як структурні фрагменти для отримання фармакологічно активних сполук. Серед цих похідних відомими є сполуки з антипротозойною [1, 5], антибактеріальною [8, 10], антиоксидантною [2] та іншими біологічними активностями [3, 5–7, 9, 10].

Похідні хіноліну, зокрема 8-гідрокси-хінолін ($LD_{50} = 100\text{--}1200$ мг/кг), 8-оксихінолят міді, хінозол (8-гідроксихінолін сульфат), використовуються в агрохімії як пестициди, а також рекомендовані для біологічного захисту неметалічних поверхонь від руйнування їх мікроорганізмами [4].

Нітрогеновмісні гетероциклічні системи цінні в синтезі нових діючих субстанцій лікарських засобів, що застосовують для лікування та профілактики захворювань різного походження. Увагу зосереджено на біологічних властивостях цих субстанцій як перспективних “будівельних” блоків для одержання нових, раніше не досліджених нітрогеновмісних гетероциклічних тіосульфонатних похідних.

Велику увагу привертає до себе також і протипухлинна активність деяких похідних хіноліну [11]. Зокрема дінеміцин А і Streptonigrin використовують як протипухлинні засоби [12, 13] під час лікування деяких злоякісних пухлин, включаючи лімфоми, меланому, рак молочної залози тощо [14].

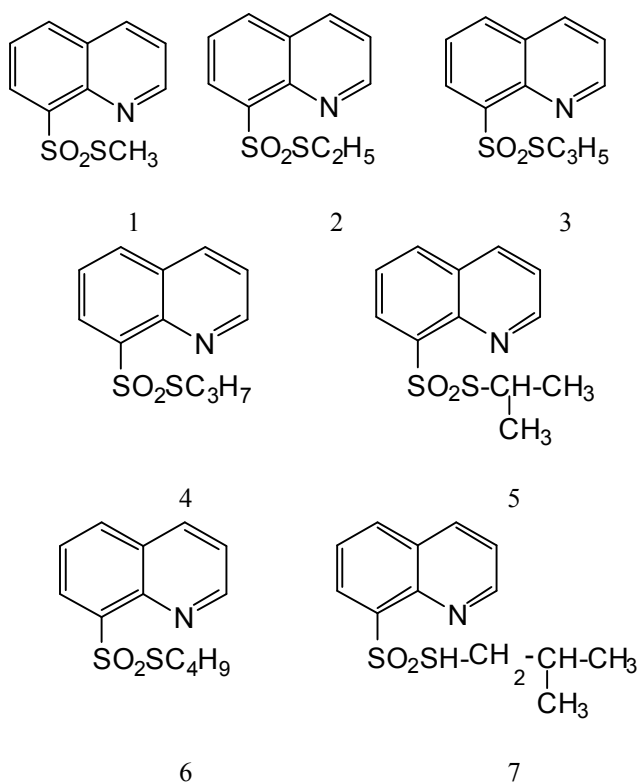
За останні десятиліття моно- та дисульфуровмісним речовинам приділяють значну увагу головно тому, що вони показали істотний внесок

у розвиток прикладної органічної хімії, зокрема, у фармацевтичній, агрохімічній [15], полімерній галузях. Промислово дисульфуровмісні сполуки багато застосовують як вулканізуючі агенти для канчуків. Реакції, у результаті яких утворюються S-S зв'язки, мають все більше значення у сучасній синтетичній органічній хімії [16,17].

Серед дисульфуровмісних сполук важливе місце займають тіосульфонати загальної формули $\text{RSO}_2\text{SR}'$, які є ефективними сульфенілюючими та сульфонілюючими реагентами та сполуками з широким спектром та високим індексом біологічної активності [18, 19, 20].

Матеріали та методи досліджень

Об'єктами досліджень обрано синтезовані раніше S-алкілові естери 8-хінолінтіосульфокислоти [21], котрі виявилися активними стосовно тест-культур бактерій та грибів [22].



Для поданих сполук проведено комп'ютерний скринінг біологічної активності (БА) з використанням програми Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS). Робота цієї програми ґрунтується на аналізі залежності "структура-активність" [23, 24]. В арсеналі PASS міститься інформація стосовно активності понад

80000 різноманітних біологічно активних речовин (БАР) – це субстанції відомих лікарських засобів та фізіологічно активні сполуки. Розширений скринінг БА нових синтезованих сполук здатний визначити напрями наступних експериментальних досліджень без істотних часових та фінансових затрат. Середня точність прогнозу програми PASS становить приблизно 85 %, що є достатнім для висновку про БА нових речовин. Результати прогнозу інформують про перелік ймовірних видів активності та розраховані оцінки ймовірності наявності (P_a) та відсутності (P_i) кожної із активностей. Числові значення ймовірностей P_a і P_i знаходяться в межах від 0 до 1, однак їх сума, зазвичай, не дорівнює одиниці, оскільки ймовірності наявності та відсутності певного типу БА розраховують незалежно. В поданому дослідженні наведено перелік ймовірних БА із значенням ймовірності $P_a \geq 0,700$.

Визначення токсичності виконувати за програмою GUSAR. Програмне забезпечення GUSAR розроблено для створення моделей QSAR / QSPR на основі відповідних навчальних наборів, представлених як SDfile, що містять дані про хімічні структури та кінцеві показники в кількісному вираженні.

Для моделювання гострої токсичності щурів на основі комбінації дескрипторів QNA (Кількісне сусідство атомів) використано метод CLC-Pred. Цей метод дає змогу прогнозувати значення LD_{50} для сполук за чотирма типами введення (пероральне Oral route of administration (Oral), внутрішньовенне Intravenous route of administration (IV), внутрішньочеревне Intraperitoneal route of administration (IP), підшкірне Subcutaneous route of administration (SC)).

Відомий поділ хімічних речовин за ступенем токсичності на подальші класи: надзвичайно токсичні, високотоксичні, сильно токсичні, помірнотоксичні, малотоксичні, нетоксичні. Гостра токсичність, визначена за умов зовнішнього, орального чи інгаляційного шляхів введення субстанції, є важливим параметром для оцінки загального токсикологічного ризику, тоді як гостра токсичність за умов внутрішньочеревного та внутрішньовенного введення субстанції є важливим параметром для розроблення лікарських засобів.

Результати досліджень та їх обговорення

Для визначення напрямів практичного застосування синтезованих похідних тіосульфокислот проведено дослідження їх біологічної активності відповідно до схеми рис. 1, а результати біологічного скринінгу будуть основою пропозицій щодо практичного застосування синтезованих тіосільфоестерів.

Біологічно активні субстанції можна використовувати у створенні нових медичних та ветеринарних препаратів, пестицидів, харчових добавок, консервантів та біоцидних препаратів, а також у косметології. Окрім цього, у деяких випадках біологічна активність речовини є причиною небажаних токсикологічних ефектів, зокрема канцерогенної та мутагенної дії, що перешкоджають виробництву і використанню цих речовин.



Рис. 1. Схема напрямів дослідження біологічної активності синтезованих сполук

Здійснено скринінг біологічної активності *S*-алкілових естерів 8-хінолінтіосульфокислоти за напрямками, поданими на рис. 1. Результати наведено нижче для окремих естерів.

S-Метилловий естер 8-хінолін тіосульфокислоти 1

$P_a = 0,99-0,999$ інгібітор глікозилфосфатиділіносітол фосфоліпази D.

$P_a = 0,800-0,899$ інгібітор металоендо пептидази, специфічний для IgA; інгібітор фталату 4,5-діоксигенази; (S)-6-гідроксинікотиноксидази; інгібітор таксі карбоксипептидази; інгібітор арилалкил ациламідази; (R)-6-гідроксинікотиноксидази; інгібітор ботролізину; інгібітор N-бензилоксикарбонілгліцин гідролази; інгібітор дегідро-L-гулонатдекарбоксилази; інгібітор гамма-гуанідинобутиральдегід-дегідрогенази; інгібітор арил-



ацетонітрилази; інгібітор альдегіддегідрогенази (піррохінолін-хінон); інгібітор креатинінази; інгібітор карнітінамідази.

$P_a = 0,700-0,799$ інгібітор пуллулазази; інгібітор рамнулози-1-фосфат-альдолази; інгібітор фра-гілізину; інгібітор глутатіону тиолестерази; інгібітор N-карбамоіл-L-амінокислоти гідролази; інгібітор нітрат-редуктази (цитохром); інгібітор тиреодоксину; інгібітор ендопептидази; інгібітор триптофанамидази; інгібітор лізостафіну; інгібітор tPHK-псевдоридин синтази; інгібітор нафталіну 1,2-діоксигенази; інгібітор ферредоксину-НАД + редуктази; інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; інгібітор супероксиддисмутази; інгібітор алкан-1-монооксигенази; інгібітор лейколізину; інгібітор нікотиндегідрогенази; інгібітор епімерази 4-гідроксипроліну; (S)-3-гідроксикислотний інгібітор ефіру дегідрогенази; хіміопротектор; кортикостероїдні інгібітори бічного ланцюга-ізомерази;

інгібітор псевдолізіну; інгібітор гідроксиламіну оксидази; інгібітор поліневридин-альдегіду естерази.

Таблиця 1

Цитотоксичність сполуки 1

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин/шифр	Pa	Pi
Гематопойдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих / SR	0.988	0.002
	Проміслобласт на лейкемія / HL-60	0.512	0.026
Легені	Карцинома легенів / A549	0.990	0.004
	Недрібноклітинний рак легенів / NCI-H522	0.954	0.003
	Недрібноклітинний рак легенів / HOP-92	0.937	0.003
Шкіра	Меланома / SK-MEL-5	0.935	0.003
	Меланома / UACC-257	0.809	0.005
	Меланома / Malme-3M	0.737	0.004
Яєчники	Аденокарцинома яєчників / IGROV-1	0.868	0.004
Кров	Гостра Т-лімфобластна лейкемія / MOLT-4	0.836	0.005
Товста кишка	Аденокарцинома товстої кишки / HCC 2998	0.795	0.005
Молочна залоза	Карцинома молочної залози / MCF7	0.755	0.014
Нирки	Карцинома нирки / 786-0	0.735	0.006

Гостра токсичність щурів

Rat IP LD₅₀ log10 – -0,051mmol/kg; 212,800mg/kg; Class4

Rat IV LD₅₀ log10 – 0,164mmol/kg; 348,800mg/kg; Class5

Rat Oral LD₅₀ log10 – 0,268mmol/kg; 443,700mg/kg; Class4

Rat SC LD₅₀ log10 – -0,027mmol/kg; 224,900mg/kg; Class4

S-Етиловий естер 8-хінолін тіосульфокислоти 2

Pa = 0,800–0,899 інгібітор металоендопептидази, специфічний для IgA; інгібітор глікозилфосфатиділінозитол-фосфоліпози D; інгібітор фрагілізіну; інгібітор арилацетонітрилази; інгібітор N-бензил-оксикарбонілгліцин гідролази; інгібітор нітратредуктази (цитохром);



Pa = 0,700–0,799 інгібітор Таq карбоксипептидази; інгібітор карнітінамідази; інгібітор ендопептидази; інгібітор дегідро-L-гулонат-декарбоксилази; інгібітор тиреодоксину; інгібітор арилалкил ациламідази; інгібітор лейколізіну; інгібітор гамма-гуанідино-бутиральдегіддегідрогенази; інгібітор фталату 4,5-діоксигенази; інгібітор супероксиддисмутази; (S)-6-гідроксинікотиноксидаза; інгібітор N-карбамоїл-L-амінокислоти гідролази; (R)-6-гідроксинікотиноксидаза; інгібітор крипто-фанамідази; інгібітор пуллуланази; інгібітор глутатіону тиолестерази; інгібітор редуктази сірки.

Таблиця 2

Цитотоксичність сполуки 2

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин/шифр	Pa	Pi
1	3	3	4
Гематопойдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих/ SR	0.987	0.002
Легені	Карцинома легенів / A549	0.966	0.004
	Недрібноклітинний рак легенів / NCI-H522	0.951	0.003
	Недрібноклітинний рак легенів / HOP-92	0.936	0.003

Продовження табл. 2

1	2	3	4
Шкіра	Меланома/ SK-MEL-5	0.931	0.003
	Меланома / UACC-257	0.828	0.004
	Меланома/ Malme-3M	0.766	0.004
Яєчники	Аденокарцином а яєчників / IGROV-1	0.869	0.004
Кров	Гостра Т- лімфобластна лейкемія / MOLT-4	0.847	0.004
Товста кишка	Аденокарцином а товстої кишки / HCC 2998	0.831	0.005
Молочна залоза	Карцинома молочної залози / MCF7	0.694	0.020
Нирки	Карцинома нирки / 786-0	0.764	0.005

Гостра токсичність шкурів

Rat IP LD₅₀ Log10 – -0,199 mmol/kg;
400,300mg/kg; Class4

Rat IV LD₅₀ log10 – 0,150 mmol/kg; 357,900mg/kg;
Class5

Rat Oral LD₅₀ log10 – 0,310 mmol/kg;
517,200mg/kg; Class4

Rat SC LD₅₀ log10 – 0,246mmol/kg; 445,900 mg/kg;
Class4

S-аліл-8-хінолінтіосульфат 3

Pa = 0,800–0,899 інгібітор глікозилфосфатид-ілінозитолфосфоліпази D; інгібітор альдегіддегідрогенази (піррохінолін-хінон); інгібітор фталату 4,5-діоксигенази.



Pa = 0,77–0,799 (S)-6-гідроксинікотиноксидази; IgA-специфічний інгібітор металоендопептидази; інгібітор таксі карбоксипептидази; (R)-6-гідроксинікотиноксидази; інгібітор ботролізину; інгібітор арилалкил ациламідози; інгібітор дегідро-L-гулонатдекарбоксилази; інгібітор N-бензилоксикарбонілгліцин гідролази; інгібітор

гамма-гуанідинобутиральдегіддегідрогенази; інгібітор карнітінамідази.

Таблиця 3

Цитотоксичність сполуки 3

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин / шифр	Pa	Pi
Гематопойдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих / SR	0.985	0.002
Легені	Карцинома легенів / A549	0.969	0.004
	Недрібноклітинний рак легенів / NCI-H522	0.943	0.003
	Недрібноклітинний рак легенів / HOP-92	0.925	0.004
Шкіра	Меланома/ SK-MEL-5	0.919	0.003
	Меланома / UACC-257	0.803	0.005
	Меланома / Malme-3M	0.738	0.004
Яєчники	Аденокарцинома яєчників / IGROV-1	0.839	0.004
Кров	Гостра Т-лімфобластна лейкемія / MOLT-4	0.850	0.004
Товста кишка	Аденокарцинома товстої кишки / HCC 2998	0.728	0.007
Молочна залоза	Карцинома молочної залози / MCF7	0.692	0.020
Нирки	Карцинома нирки / 786-0	0.721	0.007

Гостра токсичність шкурів

RatIPLD₅₀ Log10 – 0,261mmol/kg; 483,500 mg/kg;
Class4

Rat IV LD₅₀ log10 – 0,174mmol/kg; 396,000 mg/kg;
Class5

Rat Oral LD₅₀ log₁₀ – 0,319 mmol/kg;
553,400mg/kg; Class4
Rat SC LD₅₀ log₁₀ – 0,198 mmol/kg; 418,800
mg/kg; Class4

S-пропіл-8-хінолінтіосульфат 4



Pa = 0,800–0,899 інгібітор металоендопептидази, специфічний для IgA; інгібітор таксі карбоксипептидази; інгібітор глікозилфосфати-ділінозитолфосфоліпази D

Pa = 0,77–0,799 інгібітор нітрат-редуктази (цитохром); інгібітор тиреодоксину; інгібітор ендопептидази; інгібітор фрагілізину; інгібітор пуллулазази; інгібітор N-бензилоксикарбоніл-гліцин гідролази; інгібітор супероксид дисмутази; інгібітор карнітінамідази; інгібітор редуктази сірки; інгібітор перенесення електронів-флавопротеїну дегідрогенази.

Таблиця 4

Цитотоксичність сполуки 4

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин / шифр	Pa	Pi
1	2	3	4
Гематопойдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих / SR	0.980	0.002
Легені	Карцинома легенів / A549	0.942	0.005
	Недрібноклітинний рак легенів / NCI-H522	0.909	0.003
	Недрібноклітинний рак легенів / HOP-92	0.892	0.004
Шкіра	Меланома / SK-MEL-5	0.889	0.004
	Меланома / UACC-257	0.709	0.006
	Меланома / Malme-3M	0.731	0.005
Яєчники	Аденокарцинома яєчників / IGROV-1	0.817	0.004
Кров	Гостра Т-лімфобластна лейкемія / MOLT-4	0.730	0.007

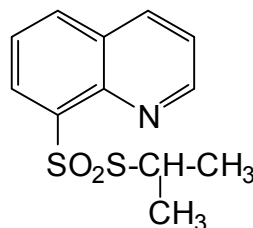
Продовження табл. 4

1	2	3	4
Товста кишка	Аденокарцинома товстої кишки / HCC 2998	0.687	0.008
Молочна залоза	Карцинома молочної залози / MCF7	0.684	0.021
Нирки	Карцинома нирки / 786-0	0.719	0.007

Гостра токсичність щурів

Rat IP LD₅₀ Log₁₀ – 0,26 5mmol/kg; 492,400 mg/kg; Class4
Rat IV LD₅₀ log₁₀ – 0,172mmol/kg; 397,200 mg/kg; Class5
Rat Oral LD₅₀ log₁₀ – 0,427 mmol/kg; 713,900 mg/kg; Class4
Rat SC LD₅₀ log₁₀ – 0,217 mmol/kg; 440,800 mg/kg; Class4

S-ізо-пропіл-8-хінолінтіосульфат 5



Pa = 0,800–0,899 інгібітор металоендопептидази, специфічний для IgA; інгібітор таксі карбоксипептидази; інгібітор нітрат-редуктази (цитохром).

Pa = 0,77–0,799 інгібітор ендопептидази; інгібітор глікозилфосфати-ділінозитолфосфоліпази D; інгібітор пуллулазази; інгібітор тиреодоксину; інгібітор супероксиддисмутази; інгібітор фрагілізину; інгібітор редуктази сірки; інгібітор рамнулози-1-фосфат-альдолази.

Таблиця 5

Цитотоксичність сполуки 5

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин / шифр	Pa	Pi
1	2	3	4
Гематопойдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих / SR	0.984	0.002
Легені	Карцинома легенів / A549	0.903	0.005
	Недрібноклітинний рак легенів / NCI-H522	0.918	0.003
	Недрібноклітинний рак легенів / HOP-92	0.896	0.004

Продовження табл. 5

1	2	3	4
Шкіра	Меланома / SK-MEL-5	0.895	0.004
	Меланома / UACC-257	0.693	0.006
	Меланома / Malme-3M	0.668	0.007
Яєчники	Аденокарцинома яєчників / IGROV-1	0.741	0.005
Кров	Гостра Т-лімфо-бластна лейкемія / MOLT-4	0.800	0.005
Товста кишка	Аденокарцинома товстої кишки / HCC 2998	0.637	0.009
Молочна залоза	Карцинома молочної залози / MDA-MB-231	0.604	0.014
Нирки	Карцинома нирки / 786-0	0.626	0.011

Гостра токсичність щурів

Rat IP LD₅₀ Log10 – 0,234 mmol/kg; 482,500 mg/kg; Class 4

Rat IV LD₅₀ log10 – 0,004 mmol/kg; 284,300 mg/kg; Class4

Rat Oral LD₅₀ log10 – 0,499 mmol/kg; 887,400 mg/kg; Class4

RatSCLD₅₀log10 – 0,323 mmol/kg; 591,700 mg/kg; Class4

S-бутил-8-хінолінтіосульфат 6:

Pa = 0,800–0,899 інгібітор

тиреодоксину; інгібітор глікозилфосфатиділінозитолфосфоліпази D; IgA-специфічний інгібітор металоендопептидази; інгібітор таксікарбоксіпептидази



Pa = 0,700–0,799 інгібітор арилалкил

ациламідози; інгібітор дегідро-L-гулонатдекарбоксілази; інгібітор гамма-гуанідинобутиральдегід-дегідрогенази; інгібітор фталату 4,5-діоксигенази; (S)-6-гідроксинікотиноксидаза; (S)-6-гідроксинікотиноксидаза; інгібітор супер-оксиддисмутази; (R)-6-гідроксинікотиноксидаза; інгібітор ендопептидази; інгібітор глутатіону тиолестерази; інгібітор фрагілізину; інгібітор креатинінази; інгібітор N-карбамоїл-L-амінокислоти гідролази; інгібітор лізостафіну;

інгібітор ботролізину; інгібітор альдегід-дегідрогенази (піррохінолін-хінон); інгібітор тРНК-псевдоридин синтази; інгібітор рамнулози-1-фосфат-альдолази; інгібітор наф-таліну 1,2-діоксигенази; інгібітор ферредоксину-НАД + редуктази; інгібітор нітрат-редуктази (цитохром); інгібітор арилацетонітрилази; інгібітор алкан-1-монооксигенази.

Таблиця 6

Цитотоксичність сполуки 6

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин / шифр	Pa	Pi
Гематопоїдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих/ SR	0.974	0.002
Легені	Карцинома легенів / A549	0.938	0.005
	Недрібноклітинний рак легенів / NCI-H522	0.901	0.003
	Недрібноклітинний рак легенів/ HOP-92	0.886	0.004
Шкіра	Меланома / SK-MEL-5	0.883	0.004
	Меланома/ UACC-257	0.701	0.006
	Меланома / Malme-3M	0.687	0.005
Яєчники	Аденокарцинома яєчників / IGROV-1	0.830	0.004
Кров	Гостра Т-лімфо-бластна лейкемія/ MOLT-4	0.713	0.008
Товста кишка	Аденокарцинома товстої кишки / HCC 2998	0.674	0.008
Молочна залоза	Карцинома молочної залози / MCF7	0.748	0.015
Нирки	Карцинома нирки / 786-0	0.651	0.010

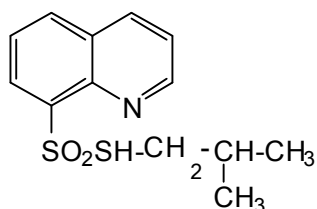
Гостра токсичність щурів

Rat IP LD₅₀ Log10 – 0,302 mmol/kg; 536,500 mg/kg; Class 5

Rat IV LD₅₀ log10 – 0,189 mmol/kg; 412,900 mg/kg; Class5

Rat Oral LD₅₀ log10 – 0,399 mmol/kg; 670,800 mg/kg; Class4
 Rat SC LD₅₀log10 – 0,143 mmol/kg; 371,900 mg/kg; Class4

S-ізо-бутил-8-хінолінтіосульфонат 7



Pa = 0,800–0,899

інгібітор фрагілізину.

Pa = 0,700–0,799

інгібітор глікозит фосфатиділінозитолфосфоліпази D; IgA-специфічний інгібітор металоендопептидази; антисеборейна дія.

інгібітор глікозит фосфатиділінозитолфосфоліпази D; IgA-специфічний інгібітор металоендопептидази; антисеборейна дія.

Таблиця 7

Цитотоксичність сполуки 7

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин / шифр	Pa	Pi
Гематопоїдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих / SR	0.977	0.002
Легені	Карцинома легенів / A549	0.955	0.005
	Недрібно-клітинний рак легенів / NCI-H522	0.912	0.003
	Недрібно-клітинний рак легенів / HOP-92	0.932	0.004
Шкіра	Меланома / SK-MEL-5	0.891	0.004
	Меланома / UACC-257	0.705	0.006
	Меланома / Malme-3M	0.690	0.005
Яєчники	Аденокарцинома яєчників / IGROV-1	0.859	0.004
Кров	Гостра Т-лімфобластна лейкемія / MOLT-4	0.830	0.005
Товста кишка	Аденокарцинома товстої кишки / HCC 2998	0.696	0.007
Молочна залоза	Карцинома молочної залози / MCF7	0.669	0.023
Нирки	Карцинома нирки / 786-0	0.672	0.009

Гостра токсичність щурів

RatIPLD₅₀ Log10 – 0,278 mmol/kg; 533,600 mg/kg; Class 5
 Rat IV LD₅₀ log10 – 0,044 mmol/kg; 311,700 mg/kg; Class5
 Rat Oral LD₅₀ log10 – 0,253 mmol/kg; 503,900 mg/kg; Class4
 RatSCLD₅₀log10 – 0,197 mmol/kg; 442,500mg/kg; Class4

Висновки

Для низки S-алкілових естерів 8-хінолінтіосульфокислоти спостерігається загальна закономірність зменшення показників активності з ростом довжини алкілового ланцюга. Відповідно лідером серед них є S-метиловий естер 8-хінолінтіосульфокислоти. Для усіх естерів виявлено інгібуючу активність стосовно тиоредоксину, су пероксиддисмутази, фталат 4,5-діоксигенази, нітратної редуктази (цитохрому), N-карбамоїл-L-амінокислоти гідролази, лейколізину, IgA-специфічної металоендопептидази, глікозилфосфатиділінозит-олфосфоділфасдесфазу, арилацетонітрилази, арилалкіл акіламідаси, (R)-6-гідроксинікотиноксидази, (S)-6-гідроксинікотиноксидази.

Під час аналізу результатів прогнозованої цитотоксичності S-алкілових естерів 8-хінолінтіосульфокислоти виявилося, що лише S-ізопропіловий естер 8-хінолінтіосульфокислоти проявляє активність стосовно ліній Breastcarcinoma (T47D) та Breastadenocarcinoma (MDA-MB-231). Проте по ширині спектра цитотоксичної дії та значенню прогнозованої активності (Pa) лідером є S-метиловий естер 8-хінолінтіосульфокислоти. Загалом спостерігається зниження показників Pa із ростом довжини вуглеводневого радикалу.

За даними гострої токсичності усі протестовані сполуки відповідно до класифікації речовин за токсичністю, згідно з СОУ 85.2-37-736:2011, належать до 4-го та 5-го класів токсичності, тобто до помірно- та малотоксичних речовин, що залежить від способу введення. Наведені результати свідчать про доцільність проведення експериментальних досліджень біологічної активності S-алкілових естерів 8-хінолінтіосульфокислоти.

References

1. Pietro O. D., Vicente-García E., Taylor M. C., Berenguer D., Viayna E., Lanzoni A., Sola I., Sayago H.,

- Riera C., Fisa R., Clos M. V., Pérez B., Kelly J. M., Lavilla R., Muñoz-Torrero D. (2015) Multicomponent reaction-based synthesis and biological evaluation of tricyclic heterofusedquinolines with multi-trypanosomatid activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 105, 120–137.
2. Juan Carlos Coa, Wilson Castrillón, Wilson Cardona, Miguel Carda, Victoria Ospina, July Andrea Muñoz, Iván D. Vélez, Sara M. Robledo. (2015) Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 746–753.
3. Abdel-Wahab B. F., Khidre R. E. and Farahat A. A. (2011) Pyrazole-3(4)-carbaldehyde: synthesis, reactions and biological activity. *Arkivoc*, 1, 196–245.
4. Mel'nikov N. N. (1987). *Pestitsidi.Khimiya, tekhnologiya i primeneniye.*/ Mel'nikov N.N. Moskva: Khimiya, 712.
5. Mashkovs'kiy M. D. (2001) *Lekarstvennyye sredstva: V 2t T. 2. – 14-ye izd.pererab., isp. i dop.-M.: OOO "Izdatel'stvo Novaya Volna": Izdatel' S.B. Davidov*, 2. 286.
6. Cziaky Z., Korodi F., Frank L and Czink I. (1996) Synthesis and antimycotic activity of new 2-chloro-3-(2-nitro)ethyl- and (2-nitro)vinylquinolines. *Heterocyclic Communications*, 2(1), 63–70.
7. Delgado J. N., Remers W. A. Wilson and Gisvold's (1998). *Text Book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 10 th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Text Book*, 235–252.
8. Farghally A. M., Habib N. S., Hazzaa A. A. B. and El-Sayed O. A. (1985) Synthesis of substituted quinoline-3-carbaldehyde (2,3-dihydrothiazol-2-ylidene) hydrazones of potential antimicrobial activity. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 40(6), 366–372.
9. Fournet A., Barrios A. A., Munoz V., Hocquemiller R., Cave A., Richomme P., Bruneton J. (1993). 2-Substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, 37, 859.
10. Bekhit A. A., El-Sayed O. A., Aboulmagd E., Park J. Y. (2004). Tetrazolo[1,5-a]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem*, 39(3), 249–255.
11. Gupta R., Gupta A. K., Paul S. and Kachroo P. L. (1998). Synthesis and biological activities of some 2-chloro-6/8-substituted-3-(3-alkyl/aryl-5,6-dihydro-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl)quinolines. *Indian Journal Of Chemistry B.*, 37, 1211–1213.
12. Nicolaou K. C., Gross J. L., Kerr M. A. (1996). Synthesis of novel heterocycles related to the Dynemicin A ring skeleton. *J. Heterocycl. Chem.* 33(3), 735–746.
13. Bringmann G., Reichert Y., Kane V. (2004). The total synthesis of streptonigrin and related antitumor antibiotic natural products. *Tetrahedron*. 60, 3539–3574.
14. Davis H. L., Von Hoff D. D., Henney J. T., Rozenzweig M. (1978). The role of antitumor antibiotics in current oncologic practice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1(2), 83–90.
15. Kuz'menko L., Avdeenko A., Konovalova S., Vasylyuk S., Fedorova O., Monka N., Krychkovska A., Lubenets V. (2019). Synthesis and study of pesticidal activity of some N-arylthio-1,4-benzoquinone imines. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 9(5), 4232 – 4238.
16. Mandal B., Basu B., RSC Adv. 2014, 4, 13854–13881; D. Witt, *Synthesis* 2008, 2491–2509; b) J. Yuan, C. Liu, A. Lei, *Org. Chem. Front.* 2015, 2, 677–680.
17. Mampuy P., McElroy C. R., Clark J. H., Orru R. V. A., Maesa B. U. W. Thiosulfonates as Emerging Reactants: Synthesis and Applications. *Adv. Synth. Catal.* 2020, 362, 3–64 DOI: 10.1002/adsc.201900864
18. Lubenets V. I., Stadnitskaya N. E., Novikov V. P. (2000). **Synthesis of thiosulfonates belonging to quinoline derivatives.** *Russian Journal of Organic Chemistry*, 36(6), 851–853.
19. Lubenets V., Stadnitska N., Baranovych D., Vasylyuk S., Karpenko O., Havryliakand V., Novikov V. (March 15th 2019). Thiosulfonates: The Prospective Substances against Fungal Infections. In: *Fungal Infection. Eds. Érico Silva de Loreto and Juliana Simoni Moraes Tondolo, IntechOpen, London.* DOI:10.5772/intechopen.84436.
20. Lubenets V., Vasylyuk S., Monka N., Bolibruch K., Komarovska-Porokhnyavets O., Baranovych D., Musyanovych R., Zaczynska E., Czarny A., Nawrot U., Novikov V. (2017). Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylaminobenzenethiosulfoacid S-esters. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(2), 266–274. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.06.007>
21. Лубенець В. І., Стадницька Н. Е., Новіков В. П. (2000). Синтез тиосульфатів – производних хіноліна. *Журн. орг. Хім*, 36(6), 883–885.
22. Стадницька Н. Е., Лубенець В. І., Новіков В. П., Комаровська О. З., Вовк Н. І., Криворучко О. М. (2000). Синтез та біологічна активність S-алкіл(8-хінолін)тіосульфатів. *Журн. фізіологічно активних речовин.*, 2(30), 27–30.
23. Глоріозова Т. А., Філімонов Д. А., Лагунін А. А., Поройков В. В. (1998) Тестирование компьютерной системы для предсказания биологической активности PASS на выборке новых химических соединений. *Хим.-фарм. журнал*. 32(12), 32–39.
24. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biological lyactive substances. *Bioinformatics*. 16 (8), 747–748.

Н. Є. Стадницька, Н. Я. Монька, І. І. Губицька, М. С. Курка, В. І. Лубенець

N. Ye. Stadnytska, N. Ya. Monka, I. I. Hubytska, M. S. Kurka, V. I. Lubenets

Lviv Polytechnic National University,

Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

**PREDICTIVE SCREENING OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY
OF S-ALKYL ESTERS OF 8-QUINOLINSULFONIC ACID**

Quinoline and its derivatives are important compounds for the chemical synthesis and development of novel drugs. Practical application of a number of substances with quinoline heterocycle is already known in medical practice. We performed predictive screening for biological activity, cytotoxic and toxic effects on rats of synthesized 8-quinoline thiosulfonic acid S-alkyl esters using appropriate on-line programs. They have been found to be low-toxic substances with a broad spectrum of biological action and a high probability of activity, which indicates the expediency of continuing experimental studies of their properties. Particular attention should be paid to the methyl and ethyl esters of 8-quinolintiosulfonic acids.

Key words: quinoline, thiosulfonic acid esters, predictive activity, cytotoxicity, toxicity.