

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра хімії

**Кваліфікаційна робота / проєкт
магістра**

на тему СИНТЕЗ ПОТЕНЦІЙНИХ БІОРЕГУЛЯТОРІВ НА ОСНОВІ
ПОХІДНИХ (7-ХЛОРОХІНОЛІН-4-СУЛЬФАНІЛ)КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Виконав: студент 2 курсу, групи 8.1029
спеціальності 102 Хімія

освітньої програми 102 Хімія

Сільванович О.О.

Керівник зав.каф. хімії, професор, д.б.н.
Бражко О.А.

Рецензент декан біологічного факультету,
професор, д.фарм.н. Омелянчик Л.О.

Запоріжжя
2020

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Біологічний факультет
Кафедра хімії
Рівень вищої освіти магістр
Спеціальність 102 Хімія
Освітня програма Хімія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри хімії,
д.б.н., проф.

О.А. Бражко

«28» жовтня 2019 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ (ПРОЄКТ) СТУДЕНТУ

Сільвановичу Олександр Олександровичу

1. Тема роботи Синтез потенційних біорегуляторів на основі похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот
керівник роботи Бражко Олександр Анатолійович, д.б.н., професор
затверджена наказом ЗНУ від « 13 » липня 2020 р. № 1027-с
2. Строк подання студентом роботи 10 грудня 2020 року
3. Вихідні дані до роботи огляд наукової літератури щодо методів синтезу, фізико-хімічних властивостей і біологічної активності 7-хлорохінолінів
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): розробити методи синтезу (7-хлорохінолін-4-кислот та їх функціональних похідних; провести їх ідентифікацію; вивчити фізико-хімічні властивості та біологічну активність
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 20 рисунків, 4 таблиці

6. Консультанти розділів роботи

| Розділ | Консультант | Підпис, дата | |
|--------|------------------------------|-------------------|---------------------|
| | | завдання видав | завдання прийняв |
| 4 | Петруша Ю.Ю., к.б.н., доцент | | |

7. Дата видачі завдання 28.10.2019 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи | Строк виконання етапів роботи | Примітки |
|-------|---|-------------------------------|----------|
| 1. | Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи. | жовтень 2019– листопад 2019 | Виконано |
| 2. | Вивчення, засвоєння методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи. | грудень 2019- жовтень 2020 | Виконано |
| 3. | Засвоєння правил техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. Написання відповідного розділу роботи. | травень 2020– жовтень 2020 | Виконано |
| 4. | Проведення експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту (таблиці, рисунки); написання відповідного розділу роботи. | травень 2020– листопад 2020 | Виконано |
| 5. | Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи. | вересень – листопад 2020 | Виконано |
| 6. | Рецензування кваліфікаційної роботи | грудень 2020 | Виконано |
| 7. | Захист кваліфікаційної роботи | грудень 2020 | Виконано |

Студент

О.О. Сільванович

Керівник роботи

О.А. Бражко

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер

Ю.Ю. Петруша

РЕФЕРАТ

В роботі 62 сторінки, 4 таблиці, 20 рисунків, було використано 64 літературних джерела, 39 з них на іноземній мові.

Об'єктом дослідження є (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонові кислоти та їх функціональні похідні.

Предметом дослідження є синтез, ідентифікація та фізико-хімічні властивості (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот та їх солей.

Мета роботи: синтезувати та вивчити фізико-хімічні властивості (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот та їх похідних, як потенційних біорегуляторів.

Методи досліджень та апаратура – теоретичний, розрахунковий, експериментальний, ваги, піщана баня, хімічний посуд, програмне забезпечення ACD-i-LABS, ChemOffice, PASS Online, MOLInspiration, GUSSAR.

В результаті експериментального дослідження було розроблено оптимальні методики синтезу (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот і їх функціональних похідних, також проведено ідентифікацію отриманих сполук. Було вивчено фізико-хімічні властивості синтезованих сполук та їх перспективність, як потенційних біорегуляторів.

7-ХЛОРОХІНОЛІНИ, (7-ХЛОРОХІНОЛІН-4-СУЛЬФАНІЛ) КАРБОНОВІ КИСЛОТИ, АНТИМАЛЯРІЙНІ ЗАСОБИ, СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

ABSTRACT

This work consists of 62 pages, 4 tables, 20 figures, 64 literary sources were used, of which 39 were in a foreign language.

The object of the study is (7-chloroquinoline-4-sulfanyl)carboxylic acids and their functional derivatives.

The subject of the study is the synthesis, identification and physicochemical properties of (7-chloroquinoline-4-sulfanyl)carboxylic acids and their salts.

The aim of the work was to synthesize and study the physicochemical properties (7-chloroquinoline-4-sulfanyl)carboxylic acids and their derivatives as potential bioregulators.

Research methods and equipment – theoretical, estimated, experimental, scales, sand bath, chemical utensils, melting temperature determination device, chromatographic chamber, ACD-i-LABS software, ChemOffice, PASS Online MOLInspiration, GUSSAR.

As a result of experimental research, optimal methods for the synthesis of (7-chloroquinoline-4-sulfanyl)carboxylic acids and their functional derivatives were developed, and the obtained compounds were identified. The physicochemical properties of the synthesized compounds and their prospects as potential bioregulators were studied.

7-CHLOROQUINOLINE, (7-CHLOROQUINOLINE-4-SULFANYL)CARBOXYLIC, ANTIMALARIAL AGENTS, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ | 8 |
| ВСТУП | 9 |
| 1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ..... | 11 |
| 1.1 Деривати хіноліну та їх антималярійні властивості | 11 |
| 1.2 Антималярійні препарати хлорохіноліну проти системного червоного вовчаку | 14 |
| 1.3 Препарати на основі хінолінів в боротьбі проти COVID-19 | 18 |
| 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 23 |
| 2.1 Похідні (7-хлорохінолін-4-сульфаніл) карбонових кислот | 23 |
| 2.2 Методи хемоінформатики | 24 |
| 2.2.1 Хемоінформатика..... | 24 |
| 2.2.2 Прогнозування властивостей хімічних сполук і матеріалів (QSAR)..... | 25 |
| 2.2.3 Біологічне застосування QSAR..... | 26 |
| 2.3 ЯМР-спектроскопія..... | 27 |
| 2.4 Якісні реакції функціональних груп | 30 |
| 2.4.1 Якісна реакція на галогени (проба Бейльштейна) | 30 |
| 2.4.2 Якісна реакція на Сульфур (реакція Фоля) | 31 |
| 2.4.3 Якісні реакції на ендочиклічний атом Нітрогену в хіноліновому гетероциклі | 31 |
| 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА | 33 |
| 3.1 PASS-Online прогнозування біологічної активності похідних (7- хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот | 33 |
| 3.2 Токсичність похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот..... | 34 |
| 3.3 Фізико-хімічні характеристики похідних (7-хлорохінолін-4- сульфаніл)карбонових кислот..... | 36 |
| 3.4 Синтез похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот..... | 38 |

| | |
|--|----|
| 3.4.1 Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти..... | 38 |
| 3.4.2 Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти..... | 39 |
| 3.4.3 Отримання натрієвих солей 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти та 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти..... | 40 |
| 3.4.5 Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфоліноетан-1-ону | 42 |
| 3.4.6 Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфолінопропан-1-ону..... | 43 |
| 3.3 ¹ H NMR-спектри синтезованих похідних (7-хлорохінолін-4- сульфаніл)карбонових кислот..... | 44 |
| 4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ | 47 |
| ВИСНОВКИ..... | 55 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 56 |
| ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ..... | 57 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

г – грам

кг – кілограм

мг – міліграм

мл – мілілітр

δ – хімічний зсув

ADME – Absorption Distribution Metabolism Excretion

CQ – Chloroquine

HCQ – hydroxychloroquine

LD₅₀ – летальна доза 50%

logP – ліпофільність

MERS – Middle East Respiratory Syndrome

Q – quinoline

QSAR – Quantitative Structure-Activity Relationship

SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome

TPSA – Topological Polar Surface Area

АМП – антималярійні препарати

СЧВ – системний червоний вовчак

ВСТУП

За останні декілька років достатньо сильно підвищується увага до модифікації сполук, що мають природне походження, для створення біологічно активних речовин, які мають сильніший ефект та наділені необхідним комплексом властивостей. Деривати Q – один з найперспективніших напрямків пошуку речовин протималарійної дії на основі алкалоїдів Q (хініну і його аналогів). Вони також проявляють протимікробну активність і в сучасній медицині займають важливе місце як антибактеріальні хіміотерапевтичні засоби. За останнє двадцятиріччя, з'явилась значна кількість публікацій як українських так і зарубіжних науковців.

Хінолінові препарати діють переважно на грамнегативну флору, а також мають антипротозойну дію (лямблія, трихомонади та ін.). Незважаючи на різну хімічну структуру і склад, препарати цієї групи характеризуються відсутністю перехресної стійкості до антибіотиків. Найперспективніші похідні Q використовують для розробки низки антимікробних препаратів, які мають високий рівень бактерицидної активності проти грам-негативними і грам-позитивними бактеріями, що мають позитивні фармакокінетичні властивості.

Тому можна сказати, що 4-S-заміщені 7-хлорохіноліну являються перспективними сполуками для створення нових речовин біорегуляторів і заслуговують на подальше їх дослідження. Вони можуть стати потенційними регуляторами росту рослин, лікарськими та ветеринарними препаратами.

Мета роботи: синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот як потенційних біорегуляторів.

Завдання:

1) огляд наукової літератури, відносно препаратів 7-хлорхінолінів, що вже існують, методів синтезу біологічної активності похідних 7-хлорохінолінів;

2) підібрати методу синтезу похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот;

3) розрахувати фізико-хімічні дескриптори за допомогою методів хемоінформатики.

Об'єктом дослідження є (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонові кислоти.

Предметом дослідження являється синтез, ідентифікація та фізико-хімічні показники (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот (ліпофільність, молекулярна рефракція, температура плавлення, тощо).

Методи досліджень та обладнання – теоретичний, експериментальний, розрахунковий, терези, хімічний посуд, водяна та піщана баня, пакети програмного забезпечення ACD-I-Labs, ChemBioOffice, Molinspiration, PASS та GUSSAR.

З проведених досліджень було опубліковано статтю в журналі «Природничий альманах» (Херсон, січень 2020 р.) [1] та тези доповіді на Університетській конференції «Молода наука – 2020» (м. Запоріжжя, квітень 2020 р.) [2].

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Деривати хіноліну та їх антималярійні властивості

Хіноліни та їх деривати присутні в численних природних продуктах і мають надзвичайно високу протималярійну, антиастматичну, протизапальну, антибактеріальну та антигіперчутливу активність [3]. Повідомляється про невелику кількість методів отримання похідних хінолінів, таких як синтез Скраупа, Дебнера фон Міллера та Комба [3, 4].

Малярія – заразна хвороба, що викликається найпростішими паразитами з роду плазмодій, що передається комарами роду *Anopheles*. *Plasmodium falciparum* і відповідають за найбільш смертельну форму малярії [5]. Хлорохін був найефективнішим протималярійним клінічно застосовуваним препаратом, але стійкість паразитів призвела до його заміщення Артемізиніном та його напівсинтетичними похідними таких як: Артеметер та Артесунат (рис. 1.1) [6, 7].

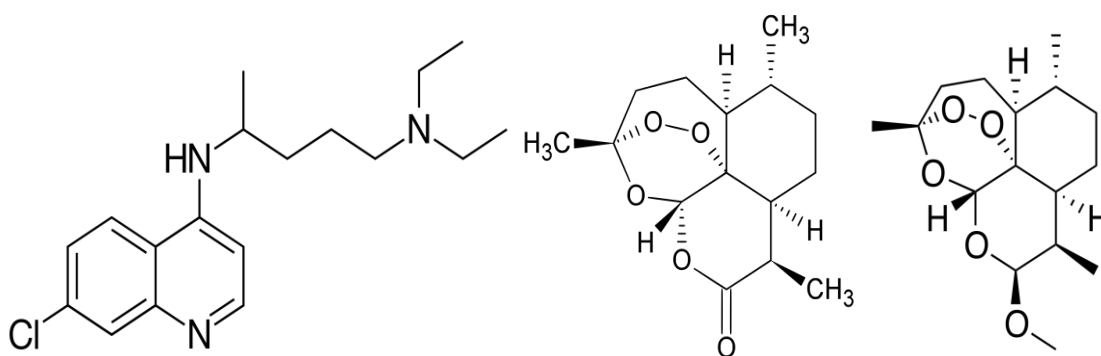


Рисунок 1.1 – Хлорохін, Артемізинін та Артеметер

Отже, нові препарати для лікування малярії вкрай необхідні. В даний час широко досліджується синтез молекулярних гібридів, що містять різні частини, які є представниками відомих або передбачуваних антималярійних сполук.

Нещодавно було досліджено синтез 1,2,3-триазолів [8], з метою поєднання різних молекул, що дає нові аналоги Хлорохіну [9], халконів [10], нафтохінонів [11] та інших антималярійних гібридних молекул [12–14].

Протягом декількох десятиліть проблема появи штамів *Plasmodium falciparum* з множинною лікарською стійкістю і його переносника комарів частково вирішувалася шляхом надання хіміотерапевтичних схем і оброблених інсектицидами сіток людям, схильним до ризику ендемічної малярії. Незважаючи на значний прогрес, є ще близько 109 країн, де малярія є ендемічною, з яких 99 мають поточні проблеми з передачею малярії [15].

Через швидку появу резистентності, використання комбінацій існуючих протималярійних препаратів практично є повсюдно. Тим не менш, систематичні дослідницькі зусилля з виявлення наступного покоління протималярійних препаратів залишаються нагальною необхідністю.

У зв'язку з цим дослідники продемонстрували, що 4-амінохінолінове ядро може бути використано як шаблон для відкриття нових агентів.

Речовини, такі як CQ (**a**), таким чином, залишаються надихаючими для альтернативних хіміотерапій малярії (рис. 1.2). Важливо те, що цей клас сполук отримує свою популярність з гідних профілів безпеки, ефективності та економічно ефективних синтезів. З точки зору сполук з цього класу, клінічні кандидати, такі як AQ-13 (**b**), Амодіахін (**c**), та GSK369796 (**d**), та багато інших були продемонстровані як ефективні протималярійні засоби проти численних CQ-стійких штамів *P. Falciparum*.

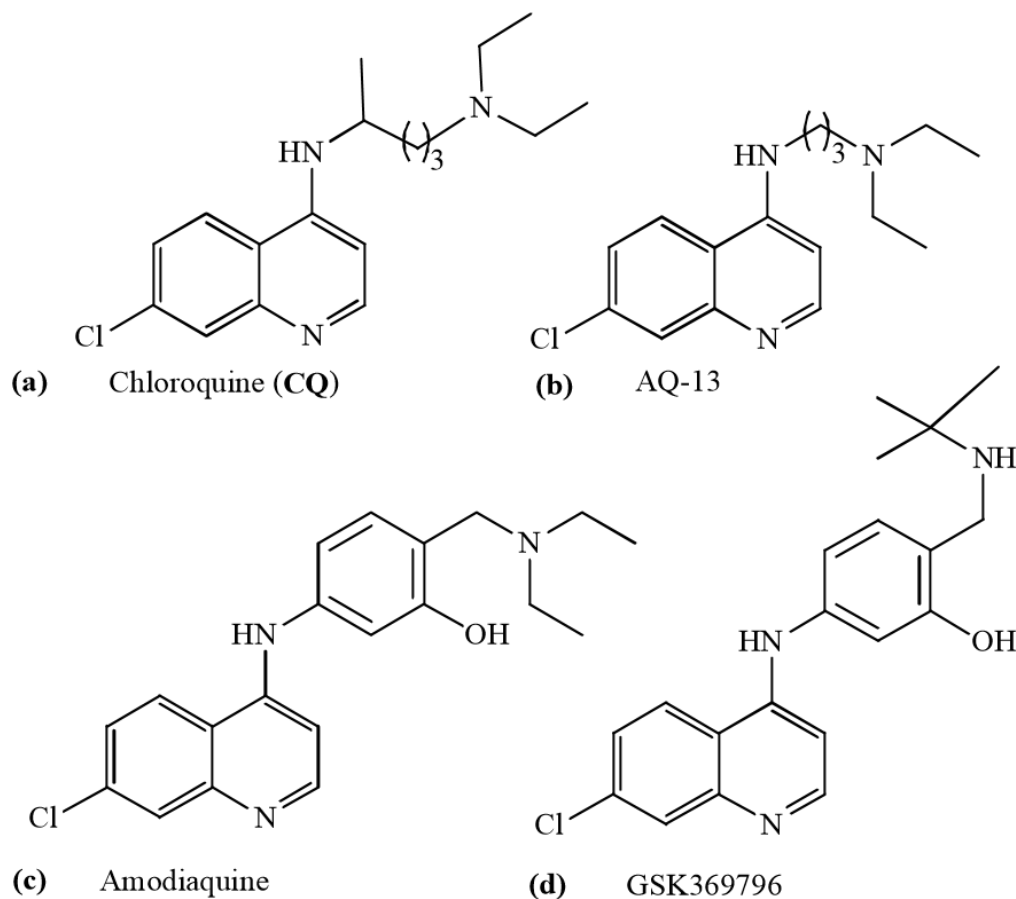


Рисунок 1.2 – CQ та інші ефективні протималарійні засоби

Ряд досліджень, спрямованих на зміну резистентності до CQ в ізолятах *P. falciparum*, включав ковалентне пов'язування привілейованих 4-амінохінолінових каркасів з CQ-модулюючими агентами. У цій області кілька гібридизованих молекул CQ (рис. 1.3), однак лише деякі з цих сполук досягли клінічних випробувань. Було показано, що гібриди, які складаються з хлорохінолінових каркасних і дибензильних або громіздких дистальних груп ариламину, є багатообіцяючими сенсibiliзаторами і оборотними агентами резистентності. У деяких випадках гібриди з дистальними амінними функціональними групами також були пов'язані зі здатністю індукувати чутливість і збільшувати накопичення ліків у CQ-резистентного паразита до рівнів, аналогічних, або близько до таких CQ-чутливих штамів. Більш ранні дослідження, однак, показали, що короткий ланцюг N, Аналоги N-діалкіламіну мають тенденцію піддаватися

деалкілюванню *in vivo*, яке також впливає на їх активність і властивості перехресної резистентності.

Хоча об'ємні дистальні групи амінів довели, що підвищують ефективність *in vivo*, невеликі гетероциклічні кільця мають метаболічну стабільність і значно покращують антималярійну діяльність [16].

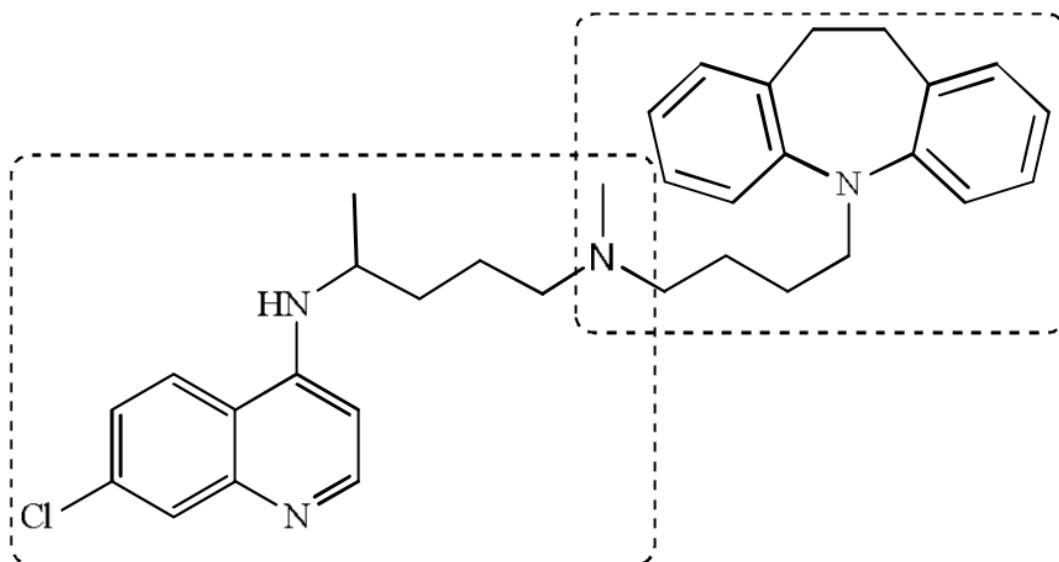


Рисунок 1.3 – Гібридизована молекула з хіноліновим каркасом та з CQ-моделюючим агентом

1.2 Антималярійні препарати хлорохіноліну проти системного червоного вовчаку

Перше застосування АМП у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) пов'язано з іменем англійського лікаря Дж. С. Пейном, який в 1894 р. продемонстрував у більшості позитивний ефект Хініну – найбільш активного алкалоїда з 25 виділених на початку ХІХ ст. з кори хінного дерева [17].

Більше ніж через 40 років (в 1938 г.) ці результати були підтверджені А. Девідсоном і А. Біртом, спостерігаючи розрішення кожних елементів під

впливом терапії хініном у 19 з 29 пацієнтів. Дещо раніше (1928) Х. Мартенштейн відзначив позитивний ефект у 22 з 28 пацієнтів, що лікували Памахіном (рис 1.4).

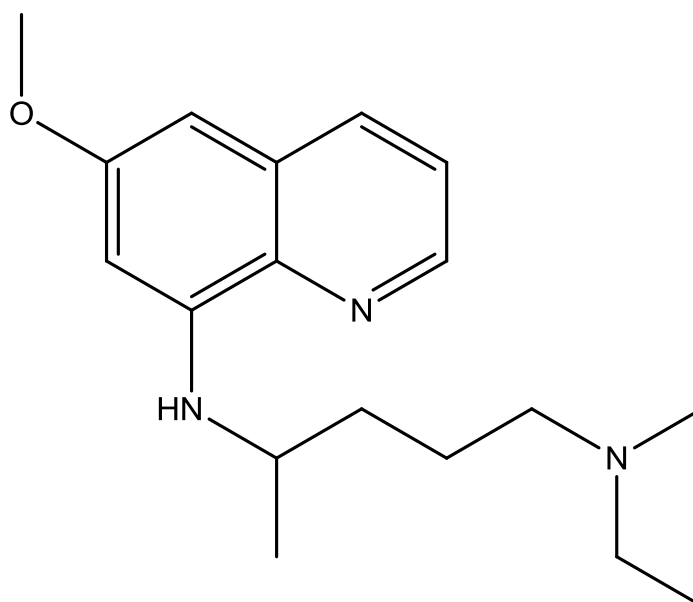


Рисунок 1.4 – Структурна формула памахіну

В 1930 р. німецькі спеціалісти Х. Йенш та О. Ейслеб оформили патент і почали виробництво синтетичного нітропохідного 9-аміноакридину, що отримав назву «Хінакрин» (рис. 1.5). В 1940 р. проф. А. Ю. Прокопчук опублікував дані про позитивний вплив Хінакрину на кожні прояви вовчаку [18].

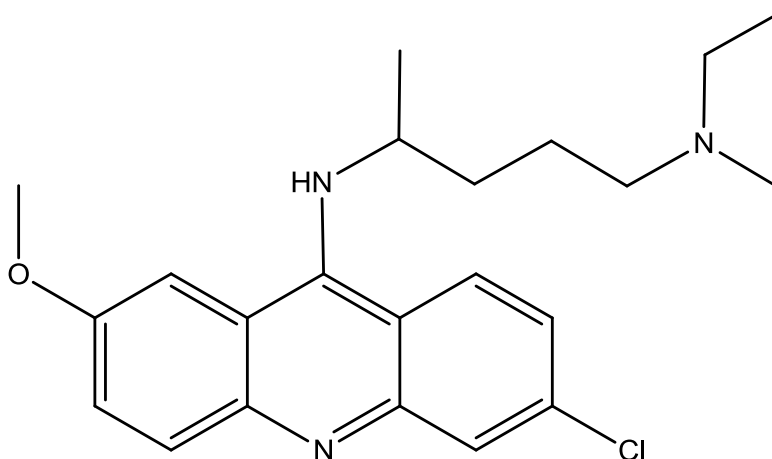


Рисунок 1.5 – Структурна формула хінакрину

В 1945 р. Хінін та Хінакрин з'явились у списку найважливіших лікарських препаратів, що використовуються у медицині, та зайняли почесне 3-є місце, поступаючи лише пеніциліну, сульфаніламидам та іншими антибіотиками, а також цільній крові, плазмі та препарату крові [17]. Як і більшість протиревматичних засобів, АМП мають різноманітні механізми дії, серед яких важко виділити один, що відповідає за зменшення симптомів і поліпшення перебігу хвороби [19]. До особливостей протиревматичної дії АМП в порівнянні з глюкокортикоїдами (ГК) та цитотоксиками відноситься по-перше, їх відстрочений клінічний ефект, який настає через 4-12 неділі після початку прийому препарату. По-друге, у пацієнтів, які отримують АМП, рідше розвиваються опортуністичні інфекції, в тому числі вірусні та грибові. Являючись слабкою основою, НСҚ здатний знаходитись у середовищі з нейтральним рН, зокрема, у сироватці в незмінному вигляді і може легко проникати через клітинні мембрани (рис. 1.6).

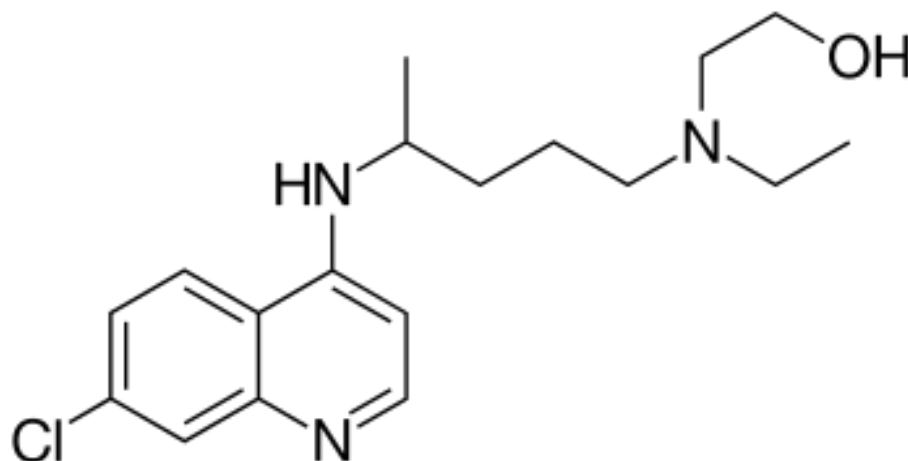


Рисунок 1.6 – Структурна формула HCQ

Потрапляючи в клітину і взаємодіючи з іонами водню кислого середовища внутрішньоклітинних лізосом, HCQ не здатний їх покинути. В залежності від рН клітини HCQ може дифундувати всередину у великій кількості, його концентрація всередині клітини може в 100 разів перевищити таку кількість у сироватці. У результаті утримання іонів водню HCQ підвищується внутрішньоклітинне рН, що призводить до важливих фізіологічних наслідків – знижується синтез ряду білків, у тому числі аутоантитіл, порушується взаємодія поряд з рецепторами, зменшуються проліферація лімфоцитів, взаємодія естетичних кілерів, знижується продукція цитокінів, інтерлейкіна (ІЛ) 1 і 6. Цим пояснюються імуномодельючий, протизапальний, анальгетичний, антиагрегантний, гіпоглікемічний, гіполіпідемічний, протимікробний і антипроліферативний ефекти HCQ [19, 20]. Відомий також фотопротективний ефект HCQ щодо ураження шкіри при СЧВ. Цей ефект, можливо, більшою мірою пов'язаний з антиоксидантною дією препарату.

За даними G. Ruiz-Irastorza і співавт. [21], що узагальнили світовий досвід застосування АМП у хворих СЧВ за останні 25 років, ці препарати, а найчастіше використовувався HCQ, більш ніж в 50% досліджень значно знижували активність СЧВ. При важких загостреннях СЧВ (з залученням

нирок, ЦНС, васкулітом, важкими гематологічними порушеннями) HCQ також надавав позитивний, але менш значимий ефект. У пацієнтів з люпус-нефритом HCQ призначається як допоміжний засіб, що дозволяє швидше досягти ремісії. Цікаво, що у пацієнтів, які не мали нефриту в дебюті СЧВ і отримували в подальшому HCQ, з плином часу нирки уражувались достовірно рідше, ніж у пацієнтів, які не отримували [22]. Епідеміологічне 24-тижневе подвійне сліпе рандомізоване дослідження, пов'язане з оцінкою впливу відміни HCQ на перебіг СЧВ, проведене в Канаді, показало, що у пацієнтів з мінімальною активністю захворювання, які припинили прийом HCQ, помірне клінічне загострення HCQ розвивалося в 2,5 рази частіше [23]. В роботі I.M. Meinao і співавт. загострення СЧВ зустрічалися в 4,5 рази рідше у пацієнтів, які отримували CQ. Цікаво, що у тих, хто тривалий час отримував CQ, достовірно рідше розвивався артрит [24]. Крім того, призначення АМП дозволяє значно знизити дозу ГК, яка підтримує ремісію при СЧВ [25, 26]. На думку М. Petri, HCQ необхідно призначати всім пацієнтам з СЧВ в дебюті захворювання і продовжувати терапію цим препаратом навіть при відсутності активності СЧВ для підтримання ремісії. Саме цей препарат здатний змінити перебіг СЧВ. З огляду на потенційну токсичність HCQ необхідні подальші дослідження його безпеки у пацієнтів, які отримують лікування понад 10 років.

1.3 Препарати на основі хінолінів в боротьбі проти COVID-19

Раптовий спалах коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), викликаний новим коронавірусом, що походить з Уханя, Китай, переросла в глобальну пандемію як третій великий спалах вірулентного коронавірусного сімейства після важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) і близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) [27]. Незважаючи на радикальні зусилля зі стримування SARS Coronavirus 2 (CoV 2). В даний час

терапевтична тактика підтримує тільки тому, що немає доведених фармакологічних агентів, активних проти вірусу [28]. Міжнародні зусилля зосереджені на пошуку ефективних методів лікування для протидії ефектам захворювання. Одна зі стратегій полягає в пошуку нобелівських агентів шляхом перепрофілювання старих ліків з відомою противірусною активністю, які були вивчені в минулому [29]. В цьому відношенні CQ і HCQ привернули велику увагу, оскільки вони були добре вивчені під час попередніх епідемій коронавірусів з SARS і MERS [30].

Хімічно CQ складається з 7-хлор-4-(4-диметиламіно-1-метилбутіламіно) хіноліну. CQ / HCQ відноситься до того ж сімейству слабких основ, алкільовані 4-амінохіноліни [31]. HCQ відрізняється через присутність гідроксильної групи в його бічному ланцюгу з N-етильним замісником, що є бета-гідроксильованим. Обидва вони можуть легко перетинати клітинні мембрани, при цьому HCQ є більш полярним з більш низьким ліпофільним ефектом.

CQ і HCQ мають схожу фармакокінетику з швидкою абсорбцією з поверхонь шлунково-кишкового тракту і видаляються нирково і печінково. Оскільки вони є слабкими підставами, вони збільшують рН кислих бульбашок. Зокрема, HCQ підвищує внутрішньоклітинні рівні рН, інгібуючи лізосомальну активність в імунних клітинах для запобігання взаємодії імунних клітин, процесингу антигена і цитокінових реакцій. Крім того, збільшення рН перешкоджає проникненню вірусу в ендосоми і блокує злиття вірус-ендосома [32].

Хоча CQ і HCQ відносно добре переносяться, обидва препарати пов'язані з системними побічними ефектами, включаючи QT-синдром, гіпоглікемію, гепатит, панкреатит, нейтропенію, ретинопатію, анафілаксію і серцеву токсичність [33].

Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) випустило попередження про CQ / HCQ, зокрема, на підставі пов'язаних побічних ефектів з боку серця [34] CQ / HCQ, окремо або в поєднанні з іншими препаратами, такими як Азитроміцин, може викликати

можливі серцеві ускладнення, включаючи дефекти провідності, такі як блокада ніжок пучка Гіса, атріовентрикулярна блокада, подовження інтервалу QT і навіть небезпечні шлуночкові аритмії. Хоча використання CQ і HCQ під час вагітності і годуючим матерям вважається безпечним, [35 36] їх слід уникати у дітей, через вузькі терапевтичні і токсичні вікна. Діти можуть страждати від апное, судом і аритмій, якщо вони перевищують рекомендовану терапевтичну дозу [37].

Кларк в 1952 році провів дослідження, що демонструють потенційну антимікробну активність CQ шляхом ефективного інгібування синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) на найпростіших паразитів *Plasmodium gallinaceum*. Це призвело до подальших досліджень Шелленберга і Коатні в 1960 р, які продемонстрували індуковане CQ інгібування включення радіоактивно мічених заступників нуклеїнових кислот в ДНК і рибонуклеїнової кислоти (РНК) *Plasmodium gallinaceum*. Ці дослідження показали, що CQ може пригнічувати нуклеїнові кислоти, і цей потенціал інгібування нуклеїнової кислоти може бути використаний у вірусах.

Маллуччі провів одне з перших досліджень на тваринах в 1966 році, щоб продемонструвати противірусну активність CQ на лізосомах інфікованих вірусом гепатиту клітин миші [38]. Механізм інгібування був невідомий до досліджень на тваринах, і вважалося, що CQ знижує вихід вірусу, що передбачалося запобіганням нового вірусного синтезу або вірусного розм'якшення. У 1972 році Shimizu та ін. досліджували противірусну дію CQ на неонкогенні віруси в культурі клітин тварин. Вони повідомили про противірусну дію CQ на клітини курячого ембріона, інфікованого вірусом везикулярного стоматиту, з подальшим зниженням виходу вірусу. Противірусна активність пояснювалася виборчим пригніченням вірусної РНК везикулярного стоматиту без порушення синтезу РНК в клітинах-господарях. У 1971 році Lancz та ін. показали, що CQ пригнічує реплікацію вірусу простого герпесу в культурах клітин HeLa, і Banfield і Kisch згодом підтвердили ці результати в 1973 р [39].

Однак вони не змогли довести інгібування *in vivo*. В інших дослідженнях, проведених в кінці 1970-х і середині 1980-х років, повідомлялося про CQ-індукованому пригніченні ендоцитозу і проникнення вірусних частинок в клітини, порушення активності лізосомальних ферментів і запобігання вірусного розплітання і розмноження і пригнічення ДНК-полімерази за допомогою інтеркаляції.

У 1994 році Пазімо Юхас і Теннант показали, що CQ / HCQ пригнічує ретровірусні інфекції в культурах клітин вірусу лейкемії Молоні. В той же період була проілюстрована противірусна активність проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) на лінії клітин H9 і вірусу ретикулоендотеліоза птахів на клітинах кісткового мозку курчат, що призводить до зниження виходу вірусу за рахунок пригнічення глікозилювання вірусного білка в комплексі Гольджі за допомогою CQ. Противірусна активність CQ була підтверджена подальшими дослідженнями, демонструючи втручання в реплікацію ВІЛ в Т-клітинах і моноцитах. Ці дослідження з'явилися фундаментальними засадами для перепрофілювання ліків CQ / HCQ на наступні вірусні епідемії. Вони відкрили двері для багатьох подальших досліджень CQ / HCQ, як окремо, так і в комбінації з іншими противірусними препаратами.

Багато фармацевтичних препаратів було випробувано емпірично під час епідемії атипової пневмонії в 2003 році. Savarino та ін. були першими, хто висунув гіпотезу про можливе використання CQ при SARS, що призвело до подальших досліджень Keyaerts et al. в 2004 р в Бельгійському католицькому університеті Левена по противірусній активності *in vitro* CQ проти штаму SARS-CoV Frankfurt 1. Це дослідження було проведено з використанням культури клітин Vero E6, і були отримані багатообіцяючі результати по інгібуванню реплікації вірусу. Незабаром CQ став кращим вибором для профілактики і лікування атипової пневмонії через його легку доступність, адміністрування і низьку вартість.

У 2005 році Вінсент і ін. Повторили результати, отримані Keyaerts та ін., демонструючи інгібування вірусу SARS в клітинах Vero E6. Ці інгібуючі

ефекти були відзначені при лікуванні CQ як до, так і після контакту з вірусом SARS, що вказує на його профілактичну, а також терапевтичну цінність. Вінсент і ін. виявили, що CQ втручається в процес термінального глікозилювання клітинних рецепторів, особливо ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2), з потенціалом запобігання взаємодії вірус-рецептор і перешкоджає поширенню вірусу за рахунок підвищення рівня везикулярного рН.

У 2006 році Саварин і ін. вказав на важливість CQ як противірусного агента широкого спектру дії. Вони заявили: «Противірусні ефекти широкого спектру дії CQ заслуговують на особливу увагу в той час, коли світові загрожує можливість нової пандемії грипу, і доступність ефективних ліків буде мати вирішальне значення при оцінці ефективної вакцини.»

У 2009 році Keyaerts та ін. далі досліджували противірусну активність CQ як *in vitro*, так і *in vivo* щодо штаму OC43 людського CoV (HCoV-OC43) у новонароджених мишей [40]. Вони прийшли до висновку, що CQ перешкоджає реплікації HCoV-OC43 *in vitro*, і показали 100% виживаність у новонароджених мишей, які отримували CQ до пологів. Їх результат показав, що CQ може бути надзвичайно корисний проти HCoV-OC43.

Хоча були отримані деякі багатообіцяючі результати щодо CQ / HCQ при SARS / MERS, більшість з цих достовірних доказів було засновано на дослідженнях *in vitro*. Доступні були тільки кілька клінічних досліджень, які були методологічно гіршими через невеликого розміру вибірки, високих показників відсіву, різних вихідних вірусних навантажень в порівнянні з монотерапією і комбінованою терапією CQ / HCQ і відмінностями в токсичності, що вплинуло на якість і достовірність результатів. отримано [50]. Оскільки спалаху SARS / MERS були обмежені в межах певного регіону і тривали недовго, не було ніяких подальших спостережень, більш великих досліджень обсервацій або контрольованих клінічних випробувань, що підтверджують ці докази[41].

2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

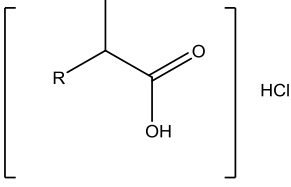
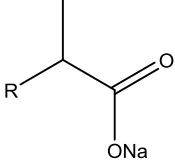
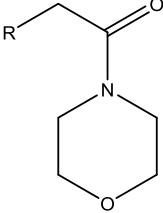
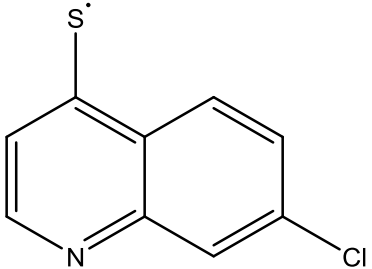
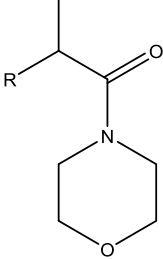
2.1 Похідні (7-хлорохінолін-4-сульфаніл) карбонових кислот

За об'єкт дослідження були взяті сполуки, основу яких складає хінолінове ядро з атомом хлору в 7-му положенні. Адже передбачається, що сполуки саме з такою конфігурацією ядра, як і в CQ та HCQ будуть проявляти найбільш виражену біологічну активність. Для досліджень було взято відносно невелику вибірку сполук з потенціалом біологічної активності, на основі похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Похідні (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

| Сполука | Назва | Сполука | Радикал |
|-----------|--|---------|---------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Сполука 1 | 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанова кислота | | |
| Сполука 2 | Гідрохлорид 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти | | |
| Сполука 3 | Натрій 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етаноат | | |
| Сполука 4 | 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанова кислота | | |

Продовження таблиці 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------|--|--|---|
| Сполука 5 | Гідрохлорид 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти |  | |
| Сполука 6 | Натрій 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропаноат |  | |
| Сполука 7 | 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфоліноетан-1-он |  |  |
| Сполука 8 | 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфолінопропан-1-он |  | |

2.2 Методи хемоінформатики

2.2.1 Хемоінформатика

Хемоінформатика (хімічна інформатика, молекулярна інформатика) застосування методів інформатики для вирішення хімічних проблем [42].

Сфери застосування хемоінформатики: прогноз фізико-хімічних властивостей хімічних сполук (зокрема, ліпофільності, водорозчинності), властивостей матеріалів, токсикологічна і біологічна активність, ADME / T,

екотоксикологічні властивості, розробка нових лікарських препаратів і матеріалів [43].

Хемоінформатика знаходиться на перетині хімії та інформатики. В основі хемоінформатики лежить уявлення про хімічний просторі – сукупності всіх доступних хімічних об'єктів (хімічних сполук, реакцій, сумішей, розчинів, каталітичних систем, матеріалів і ін.). Відмінною особливістю хемоінформатики є те, що в її рамках прогнозування властивостей хімічних об'єктів здійснюється шляхом перенесення (інтерполяції) відомих значень властивостей від подібних хімічних об'єктів. У більшості випадків хімічні об'єкти представимо у вигляді молекулярних графів, і тому методи теорії графів знаходять широке застосування у хемоінформатиці. Традиційний підхід до обробки хімічної інформації, однак, полягає в відображенні хімічного простору на дескрипторний простір, утворене обчислюється для кожного хімічного об'єкта векторами молекулярних дескрипторів - числових характеристик, що описують хімічні об'єкти (особливо, молекулярні графи). Це дає можливість застосовувати методи математичної статистики і машинного навчання (в тому числі, інтелектуального аналізу даних) для роботи з хімічними об'єктами [44].

2.2.2 Прогнозування властивостей хімічних сполук і матеріалів (QSAR)

Прогнозування властивостей хімічних сполук в хемоінформатиці засноване на застосуванні методів математичної статистики і машинного навчання для побудови моделей, що дозволяють за описом структур хімічних сполук передбачати їх властивості (фізичні, хімічні, біологічну активність). За моделями, що дозволяють прогнозувати кількісні характеристики біологічної активності, історично закріпилося англomовне назву Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR). Аббревіатура QSAR часто трактується розширено для позначення будь-яких моделей структура-властивість.

QSAR – процедура побудови моделей, що дозволяють за структурами хімічних сполук передбачати їх різноманітні властивості. За моделями, що дозволяють прогнозувати кількісні характеристики біологічної активності.

Абревіатура QSAR часто трактується розширено для позначення будь-яких моделей структура-властивість. За моделями, що дозволяють прогнозувати фізичні і фізико-хімічні властивості органічних сполук, закріпилася англійська назва Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR). При якісному описі співвідношень між структурами хімічних сполук і їх біологічною активністю вживають англійський термін Structure-Activity Relationship (SAR) [45].

2.2.3 Біологічне застосування QSAR

Біологічна активність молекул зазвичай вимірюється в аналізі, щоб встановити рівень гальмування певної трансдукції сигналу або метаболічних шляхів. Виявлення наркотиків часто передбачає використання QSAR для виявлення хімічних структур, які можуть мати гарні інгібуючі впливи на конкретні цілі та мають низьку токсичність (неспецифічна активність). Особливий інтерес представляє прогноз коефіцієнта розподілу $\log P$, який є важливою мірою, використовуваною для ідентифікації «наркологічності» згідно з Ліпінським «Правилом п'яти» [46].

Хоча багато кількісних аналізів зв'язків активності структури включає взаємодії сімейства молекул з сайтом, що зв'язує фермент або рецептор, QSAR також може бути використаний для вивчення взаємодії між структурними доменами білків. Білково-білкові взаємодії можна кількісно аналізувати для структурних варіацій, що виникають в результаті мутагенезу, орієнтованого на сайт [47].

2.3 ЯМР-спектроскопія

Ядерний магнітний резонанс (ЯМР) – резонансне поглинання або випромінювання електромагнітної енергії речовиною, що містить ядра з ненульовим спіном в зовнішньому магнітному полі, на частоті ν (званої частотою ЯМР), зумовлене переорієнтацією магнітних моментів ядер.

Одні і ті ж ядра атомів в різних середовищах в молекулі показують різні сигнали ЯМР. Відмінність такого сигналу ЯМР від сигналу стандартного речовини дозволяє визначити так званий хімічний зсув, який обумовлений хімічною будовою досліджуваного речовини. Методами ЯМР можливо визначати хімічну будову речовин, конформації молекул, ефекти взаємного впливу, внутрішньо-молекулярні перетворення.

Зразок часто є розчином досліджуваної речовини в дейтерованому розчиннику в скляній ампулі зовнішнім діаметром 5 мм. Її поміщають в датчик, який містить передавальну і приймальну котушки і турбіну для обертання ампули навколо її вертикальної осі для усереднення неоднорідності поля. Спектрометр ЯМР стаціонарного типу (рис. 2.1) складається з керуючої консолі, магніту і двох ортогональних дротяних котушок, які служать антенами для високочастотного випромінювання, зазвичай використовують електромагніти або постійні магніти. Котушка передавача з'єднана з високочастотним передавачем, приймальна котушка є високочастотним підсилювачем і з'єднана з електронним детектором [48].

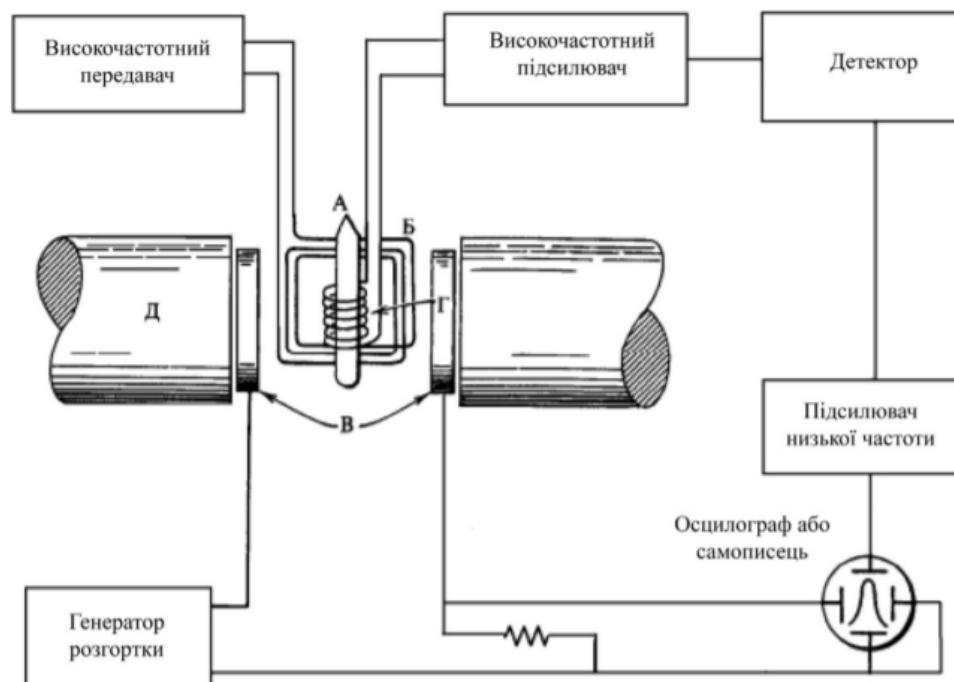


Рисунок 2.1 – Схема спектрометр ЯМР стаціонарного типу

У пристрої спектрометра з надпровідним магнітом (рис. 2.2) ампула в електромагнітах обертається під прямим кутом до осі z , яка розташована горизонтально, а ампула в надпровідних магнітах розташовується в осерді соленоїда і обертається навколо осі z , яка розташована вертикально. Приймальна й передавальна котушки пов'язані між собою через ядра зразка [49].

Протонний спектр, що отримується шляхом сканування в безперервному або імпульсному режимі в постійному магнітному полі, складається з серії сигналів, площі яких пропорційні числу протонів. Підрахунок кількості протонів за допомогою інтегрування корисний для визначення молярної формули, виявлення прихованих сигналів, контролю чистоти зразка і проведення кількісного аналізу [50].

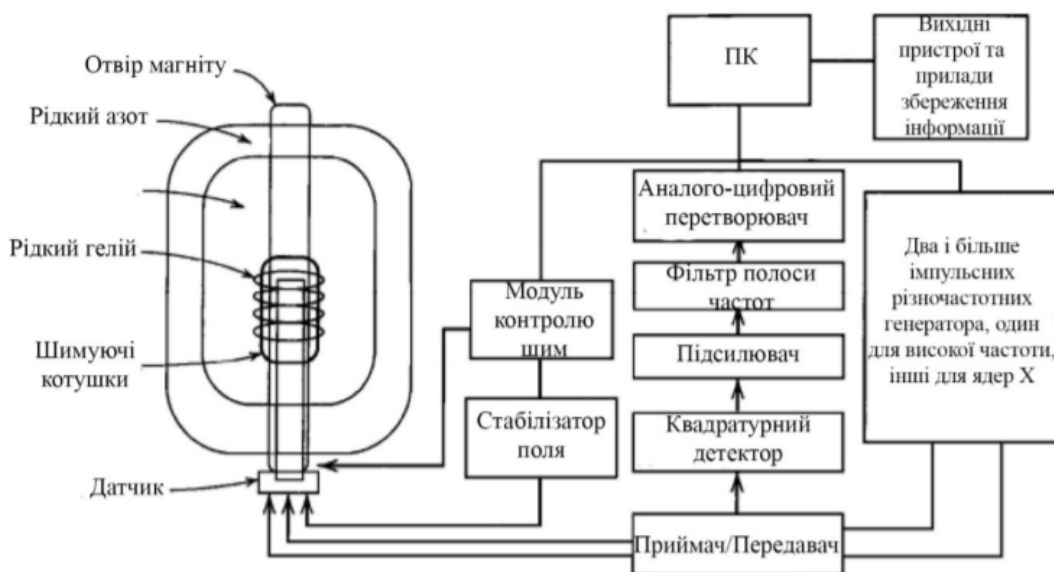


Рисунок 2.2 – Принципова схема спектрометра ЯМР з надпровідним магнітом

На сьогодні ЯМР-спектроскопія – важливий метод вивчення в хімії та біології. Одним з напрямків ЯМР-спектроскопії – структурне дослідження органічних сполук:

- дозволяє визначати просторову структуру молекули;
- дає можливість вивчати рухливість молекул;
- розрізняти окремі компоненти сумішей по їх рухливості;
- є важливим методом для встановлення правильності синтезованого препарату [51].

Крім того, явище ЯМР знайшло застосування в медицині – магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка є методом візуалізації для клінічної діагностики. Один з основних напрямків застосування МРТ – діагностика онкологічних захворювань, виявлення пухлин [52].

2.4 Якісні реакції функціональних груп

2.4.1 Якісна реакція на галогени (проба Бейльштейна)

Проба Бейльштейна – якісний метод визначення галогенів (окрім фтору) в зразку. Метод заснований на утворенні летких галогенідів міді, що забарвлюють полум'я в зелений колір, межа виявлення галогеновмісних сполук – менше 0.1мкг. Завдяки простоті проведення, така проба широко використовується для експрес-аналізу органічних сполук.

Метод запропонований російським вченим-хіміком Фрідріхом Конрадом Бейльштейн в 1872 р.

Сама проба полягає у внесенні зразка, що знаходиться на попередньо прокаленій мідній проволочці, в полум'я газового пальника або спиртової горілки. В випадку забарвлення полум'я в зелений колір проба вважається позитивною, в залежності від вмісту галогенів в пробі забарвлення після внесення проби в полум'я проявляється на короткий проміжок часу (до 1-2 секунд).

Поява забарвлення зумовлене взаємодією оксиду міді (II) з галогеновмісними органічними сполуками і продуктами їх окиснення, яке призводить до утворення летких галогенідів міді (I), що і забарвлюють полум'я (рис.2.3).



Рисунок 2.3 – Схема реакції проби Бейльштейна

2.4.2 Якісна реакція на Сульфур (реакція Фоля)

Реакція Фоля – якісна реакція на атом Сульфуру. Принцип методу: при нагріванні досліджуваних речовин в лужному середовищі від них легко відщеплюється сірка у виді сірководню, який в лужному середовищі утворює натрій сульфід (рис 2.3)

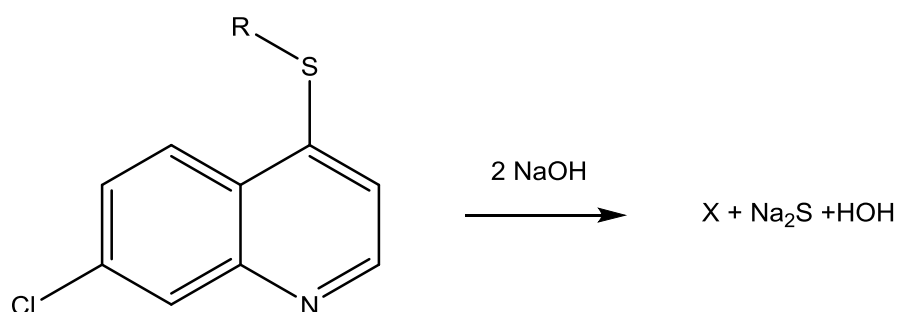


Рисунок 2.3 – Схема реакції гідролізу

(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот з натрій гідроксидом

Отриманий натрій сульфід можна підтвердити за допомогою іонів важких металів. Для виявлення атому Сульфуру використовують плюмбум (II) ацетат, який при взаємодії з натрій сульфідом утворює плюмбум (II) сульфід – осаду чорного кольору [53].

2.4.3 Якісні реакції на ендочиклічний атом Нітрогену в хіноліновому гетероциклі

Ендочиклічний атом Нітрогену в хіноліновому ядрі можна визначити загальними алкалоїдними реактивами, які є комплексними сполуками:

— Бушарда – розчин йоду в калій йодиді $K[I_3]$ – при взаємодії зі слабокислим водним розчином гетероциклічних сполук утворюється бурий осад;

— Майєра – розчин гідраргіум йодиду в калій йодиді $K_2[HgI_4]$ – при взаємодії зі слабокислим або нейтральним розчинами гетероциклів утворюються осади білого або жовтуватого кольору;

— Драгендорфа – розчин вісмут йодиду в калій йодиді $K[BiI_4]$ – при взаємодії з кислими розчинами гетероциклічних сполук утворює аморфні (рідко кристалічний) осади помаранчево-червоного або цегляного кольору.

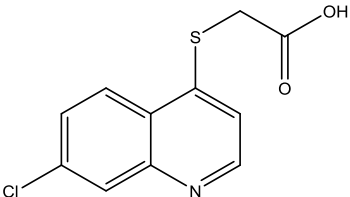
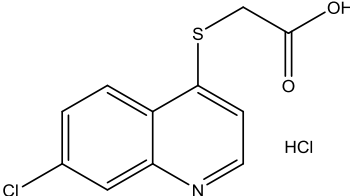
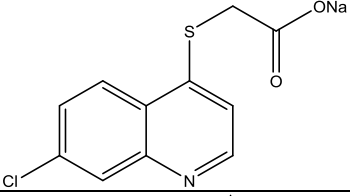
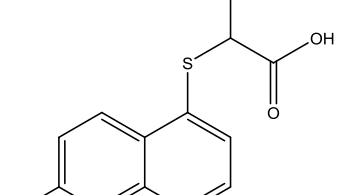
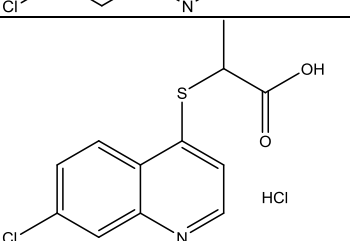
Реактиви групового осадження, які представляють собою комплексні сполуки, з досліджуваними сполуками утворюють осади, що є іонними асоціатами [54].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

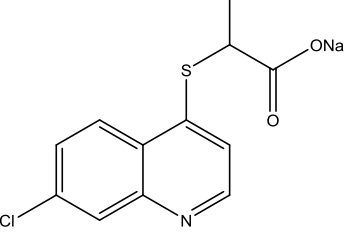
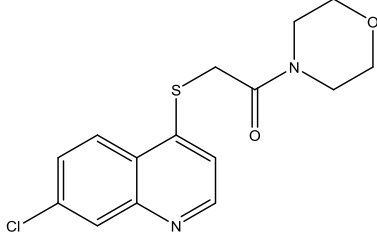
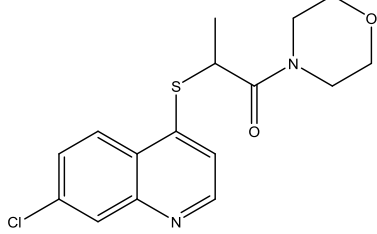
3.1 PASS-Online прогнозування біологічної активності похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

Для досліджуваної вибірки сполук, було проведено дослідження за допомогою сервісу PASS-Online на проявлення біологічної активності цими сполуками (табл.3.1).

Таблиця 3.1 – Біологічна активність сполук при $P_a > 0,7$

| Сполука | Активність | Структурна формула |
|---------|--|---|
| 1 | 2 | 3 |
| 1 | Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор фталат 4,5-діоксигенази; Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; Інгібітор фруктози 5-дегідрогенази; Антисеборейна; |  |
| 2 | Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор фталат 4,5-діоксигенази; Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; Антисеборейна; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); |  |
| 3 | Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор фталат 4,5-діоксигенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Агоніст нікотинового альфа-4-бета-4-рецептора; Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; |  |
| 4 | Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; Інгібітор фталат 4,5-діоксигенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор креатинізи; |  |
| 5 | Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор креатинізи; Інгібітор фруктози 5-дегідрогенази; |  |

Продовження таблиці 3.1

| 1 | 2 | 3 |
|---|--|---|
| 6 | Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор фталат 4,5-діоксигенази; Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; Інгібітор фруктози 5-дегідрогенази |  |
| 7 | Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Агоніст нікотинного альфа-4-бета-4-рецептора; Лікування фобічних розладів; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор гастрину |  |
| 8 | Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор) Лікування фобічних розладів Антиамілоїдогенна Антагоніст рецептора анафілатоксину |  |

Подібні дослідження проводять для того, щоб визначити чи варто далі працювати з обраними сполуками. Адже, якщо сполука не проявляє будь-якої біологічну активності на етапі *in silico*, то не має сенсу її синтезувати та продовжувати проводити інші дослідження.

3.2 Токсичність похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

Для встановлення доцільності синтезу нових хімічних структур та можливостей подальшого їх застосування проводять дослідження на гостру токсичність методами *in silico* на основі низки програмних розробок.

Таке дослідження показує залежність зміни можливої токсичності від варіювання замісників в кислотах. В свою чергу показник токсичності, з одного боку показує небезпечність впливу сполуки на живі організми, а з іншого боку токсичність це показник біодоступності речовин, бо якщо сполука проявляє достатню токсичність на організми, то це може бути сигналом про її гарні властивості транспортуватись через клітинні мембрани і досягати своєї цілі.

Тому з метою кращого дослідження і вивчення нових сполук, були проведенні розрахунки на прогноз гострої токсичності для щурів за допомогою софту GUSSAR (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Прогнозована гостра токсичність LD₅₀ похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

| Сполука № | Внутрішньочеревний шлях введення LD ₅₀ , мг/кг | Внутрішньовенний шлях введення LD ₅₀ , мг/кг | Оральний шлях введення LD ₅₀ , мг/кг |
|-----------|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | 292,3 | 355,4 | 758,5 |
| 2 | 354,0 | 314,1 | 869,1 |
| 3 | 385,4 | 217,3 | 589,0 |
| 4 | 312,8 | 271,1 | 308,4 |
| 5 | 278,5 | 262,6 | 463,0 |
| 6 | 542,6 | 118,5 | 235,1 |
| 7 | 300,5 | 138,2 | 499,4 |
| 8 | 485,0 | 137,8 | 934,5 |

Токсичність LD₅₀ при внутрішньочеревному введенні для сполук, що досліджувались варіюється в межах 278,5-542,6 мг/кг. При внутрішньовенному шляху введення LD₅₀ для щурів складає від 118,5 мг/кг до 355,4 мг/кг. Для орального введення показник LD₅₀ в межах 235,1-934,5 мг/кг.

Найбільшу токсичність при внутрішньочеревному введенні проявляє сполука 5 з показником 278,5 мг/кг, при внутрішньовенному та при оральному введенні сполука 6 – 118,5 мг/кг, та 235,1 мг/кг відповідно (рис. 3.1).

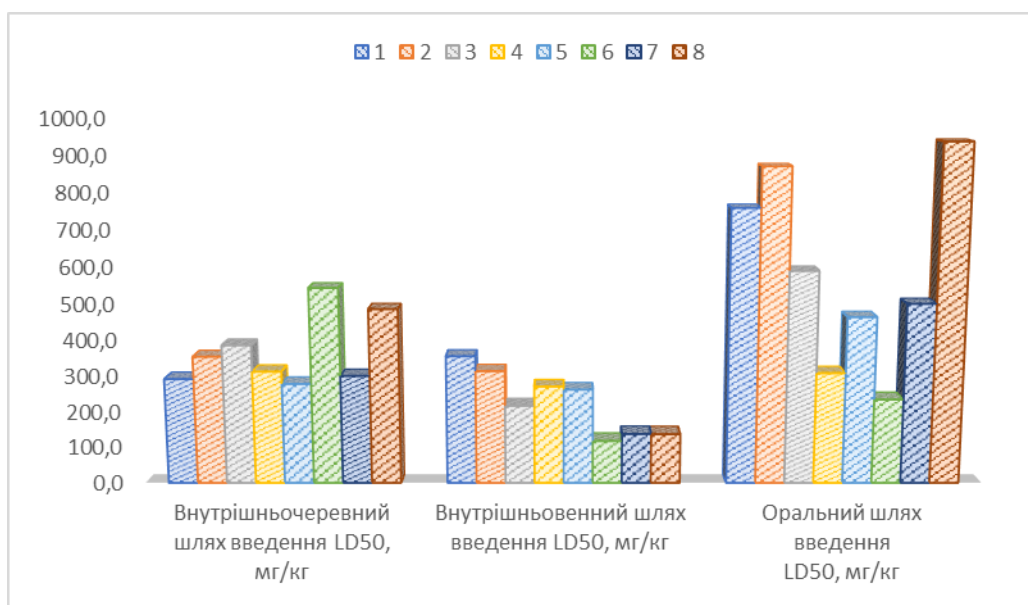
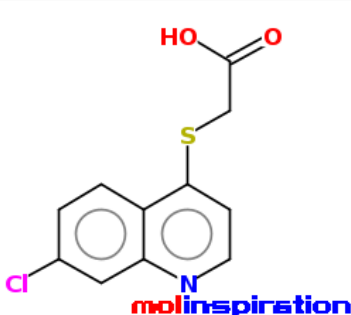
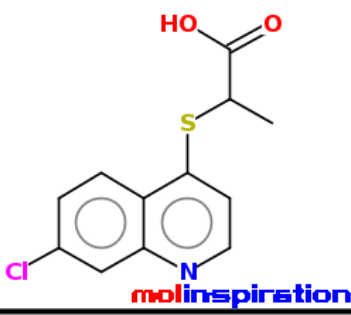
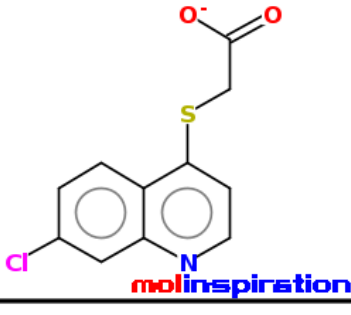
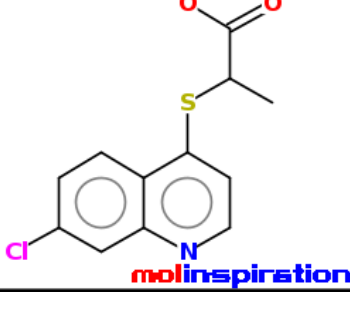


Рисунок 3.1 – Графік токсичності LD₅₀ похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

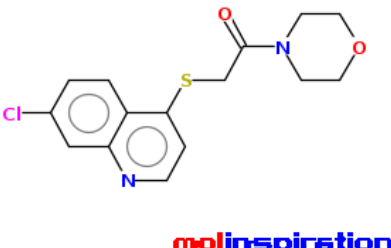
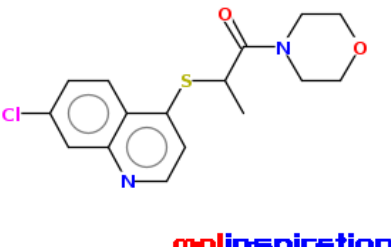
3.3 Фізико-хімічні характеристики похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

За допомогою онлайн сервісу MOLInspiration було розраховано деякі фізико-хімічні показники досліджуваних сполук, які мають важливий вплив на біодоступність, а саме ліпофільність (LogP), топологічна полярна площа поверхні молекули (TPSA), а також кількість атомів донорів та акцепторів водневих зв'язків (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Фізико-хімічні характеристики похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

| Сполука № | Структура | Показники | Числове значення |
|-----------|---|-------------------------------|------------------|
| 1 |  | LogP | 2,51 |
| | | TPSA | 50,19 |
| | | Молекулярна маса | 253,71 |
| | | Кількість атомів акцепторів Н | 3 |
| | | Кількість атомів донорів Н | 1 |
| 3 |  | LogP | 2,87 |
| | | TPSA | 50,19 |
| | | Молекулярна маса | 267,74 |
| | | Кількість атомів акцепторів Н | 3 |
| | | Кількість атомів донорів Н | 1 |
| 4 |  | LogP | -0,21 |
| | | TPSA | 53,02 |
| | | Молекулярна маса | 252,7 |
| | | Кількість атомів акцепторів Н | 3 |
| | | Кількість атомів донорів Н | 0 |
| 6 |  | LogP | 0,15 |
| | | TPSA | 53,02 |
| | | Молекулярна маса | 266,73 |
| | | Кількість атомів акцепторів Н | 3 |
| | | Кількість атомів донорів Н | 0 |

Продовження таблиці 3.3

| | | | |
|---|---|-------------------------------|--------|
| 7 |  | LogP | 2,46 |
| | | TPSA | 42,44 |
| | | Молекулярна маса | 322,82 |
| | | Кількість атомів акцепторів Н | 4 |
| | | Кількість атомів донорів Н | 0 |
| 8 |  | LogP | 2,82 |
| | | TPSA | 42,44 |
| | | Молекулярна маса | 336,84 |
| | | Кількість атомів акцепторів Н | 4 |
| | | Кількість атомів донорів Н | 0 |

Всі розраховані параметри відповідають правилу Ліпського (правилу п'яти).

3.4 Синтез похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

3.4.1 Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти

Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти проводили наступним чином:

В круглодонній колбі в 25 мл діоксану розчиняли 0,025 моль 4,7-дихлорохіноліну та додавали 0,025 моль 2-меркаптооцтової кислоти, колбу підключали до водяного холодильника та кип'ятили протягом 20-30 хвилин до випадіння осаду (гідрохлориду 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти. Потім осад відфільтровували, промиваючи невеликою кількістю діоксану. Далі гідрохлорид 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти

переносили в хімічний стакан і розчиняли в 30-40 мл води і невеликими порціями додавали NaOH до випадіння 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти. Очистку речовини проводили фільтруванням та перекристалізацією (рис. 3.2).

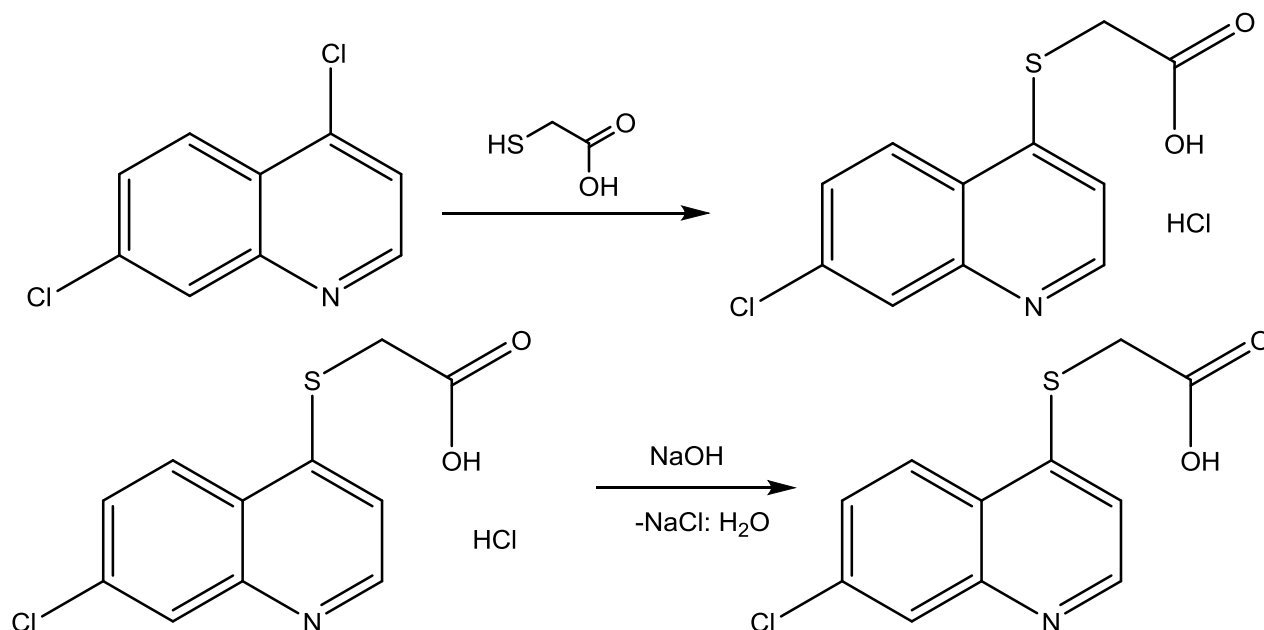


Рисунок 3.2 – Синтез гідрохлориду та 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти

3.4.2 Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти

2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанову кислоту отримували таким способом:

В круглодонній колбі в 20 мл діоксану розчиняли 0,01 моль 4,7-дихлорохіноліну та додавали 0,01 моль 2-меркаптопропанової кислоти, колбу підключали до водяного холодильника та кип'ятили протягом 30-35 хвилин до випадіння осаду (гідрохлориду 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової

кислоти). Потім осад відфільтрували, промиваючи невеликою кількістю діоксану. Далі гідрохлорид 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти переносили в хімічний стакан і розчиняли в 30 мл води і невеликими порціями додавали NaOH до випадіння 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти. Очистку речовини проводили фільтруванням та перекристалізацією (рис. 3.2).

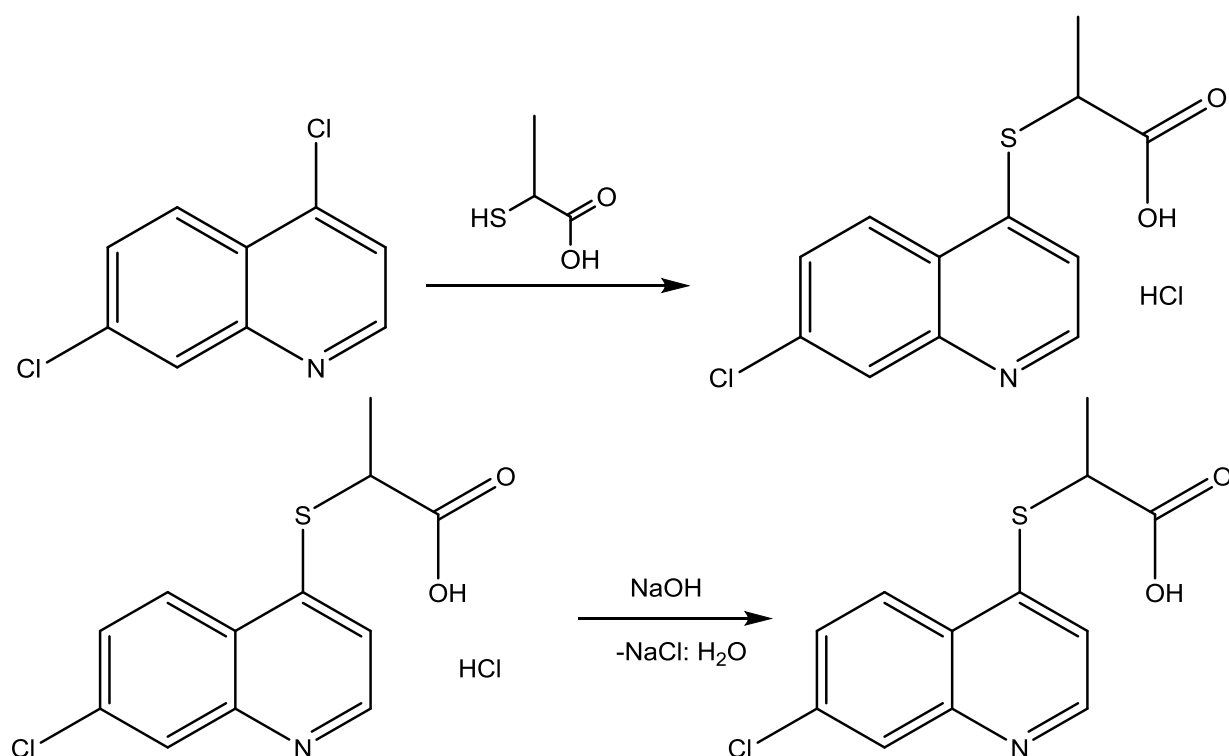


Рисунок 3.3 – Синтез гідрохлориду та 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти

3.4.3 Отримання натрієвих солей 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти та 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти

Натрієву сіль 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти отримували реакцією нейтралізації. Для цього у випарювальну чашу брали

наважку 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти, розчиняли в невеликій кількості метанолу, додавали відповідну кількість натрій карбонату, перемішували та залишали випаровуватись до повного висихання метанолу (рис. 3.4)

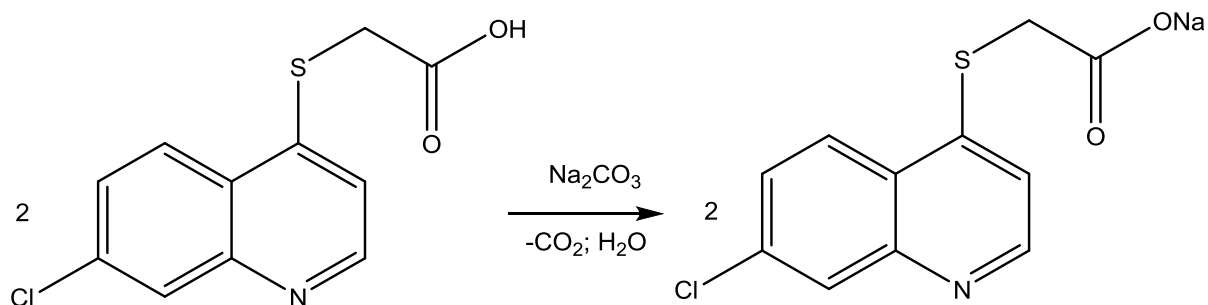


Рисунок 3.4 – Отримання натрієвої солі 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти

Таким самим чином отримували натрієву сіль 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти (рис. 3.5).

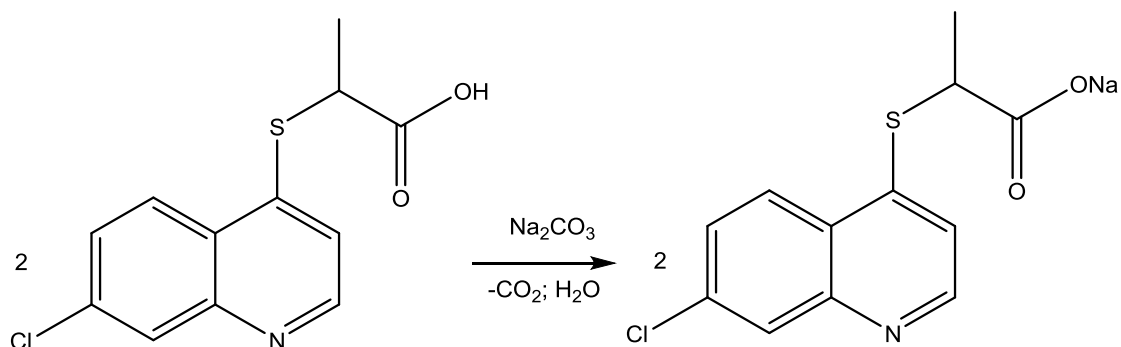


Рисунок 3.5 – Отримання натрієвої солі 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти

3.4.5 Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфоліноетан-1-ону

Для отримання 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфоліноетан-1-ону, спочатку з 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти було отримано відповідний хлорангідрид, для цього в круглодонну колбу брали 1 г 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти розчиняли в 15-20 мл діоксану, додавали подвійний надлишок тіонілхлориду та ставили кипіти на піщану баню протягом 4-5годин, при цьому кожну годину до суміші додавали таку ж саму кількість тіонілхлориду.

Далі в конічну колбу відміряли подвійний надлишок морфоліну і приливали гарячу суміш хлорангідриду. Після повного охолодження в колбі випадав осад, який відфільтровували, промивали, і потім перекристалізували (рис 3.6).

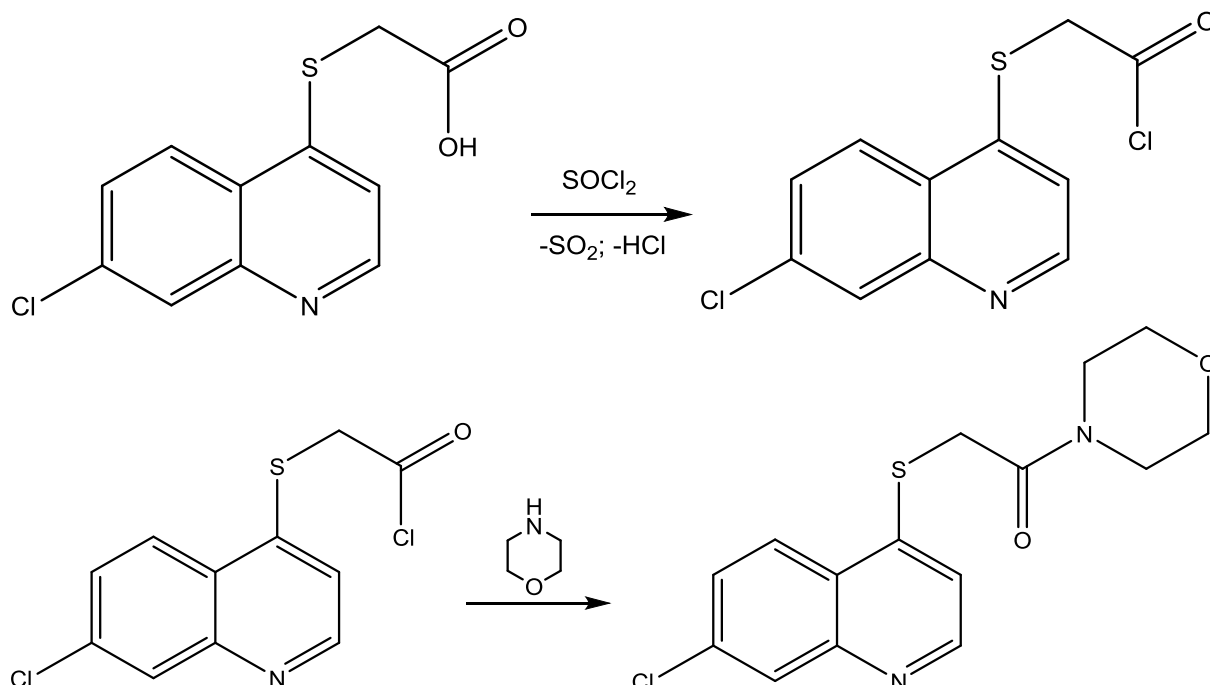


Рисунок 3.6 – Схема синтезу 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфоліноетан-1-ону

3.4.6 Синтез 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфолінопропан-1-ону

Для отримання 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфолінопропан-1-ону, спочатку з 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти було отримано відповідний хлорангідрид, для цього в круглодонну колбу брали 1 г 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти розчиняли в 15-20 мл діоксану, додавали подвійний надлишок тіонілхлориду та ставили кипіти на піщану баню протягом 4 годин, при цьому кожну годину до суміші додавали таку ж саму кількість тіонілхлориду.

Далі в конічну колбу відміряли подвійний надлишок морфоліну і приливали гарячу суміш хлорангідриду. Після повного охолодження в колбі випадав осад, який відфільтровували, промивали, і потім перекристалізували (рис 3.7).

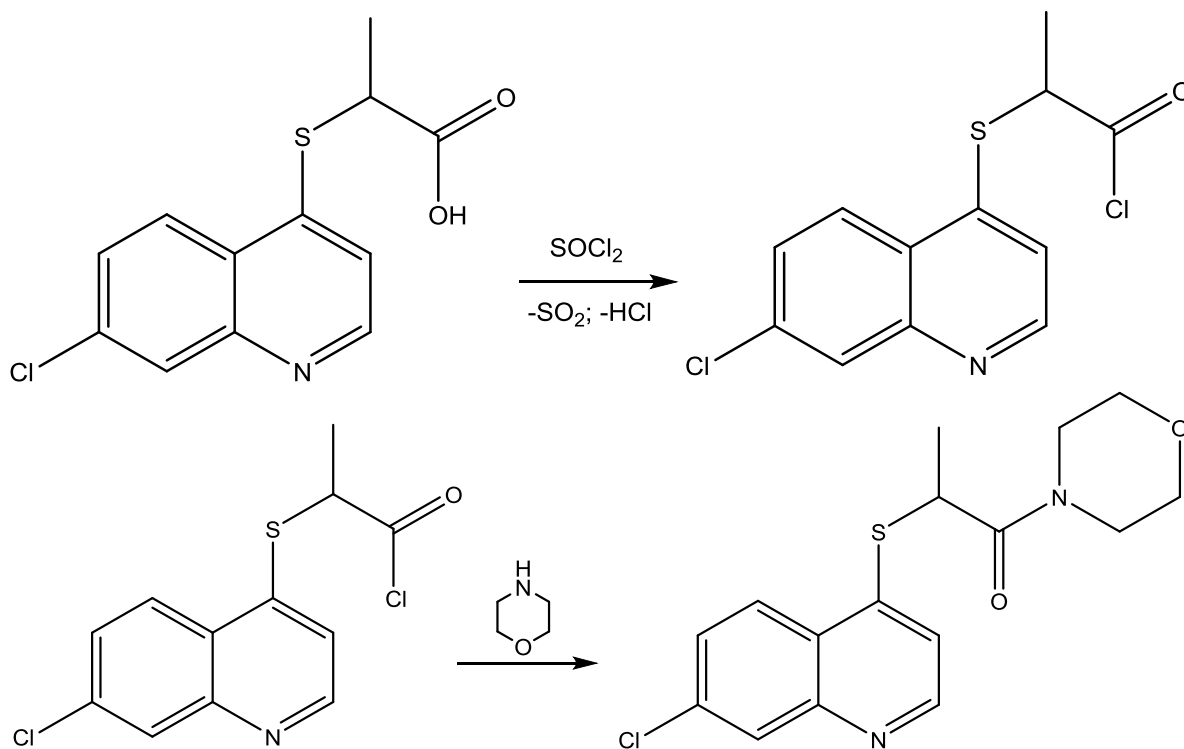


Рисунок 3.7 – Схема синтезу 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфолінопропан-1-ону

3.3 ^1H NMR-спектри синтезованих похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот

У ^1H NMR-спектрах похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот спостерігається складний мультиплет протонів конденсованої системи ароматики ($\delta = 7,13-8,78$), в (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти та 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфоліноетан-1-ону синглети протонів тіометиленової групи спостерігаються в діапазоні ($\delta = 4,00-4,13$), а в (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислоти та 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфолінопропан-1-ону дана область протонів виражена квартетами в діапазонах ($\delta = 3,93$ та $4,65$ відповідно), також в цих двох сполуках спостерігаються дуплети протонів метилу в діапазоні ($\delta = 1,50-1,54$). В спектрах (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот синглети карбоксильних груп спостерігаються в діапазоні ($\delta = 12,67-12,84$), а в морфолінзаміщених похідних в діапазоні ($\delta = 3,47-3,61$) – складний мультиплет протонів морфолінового ядра (рис 3.8-3.11).

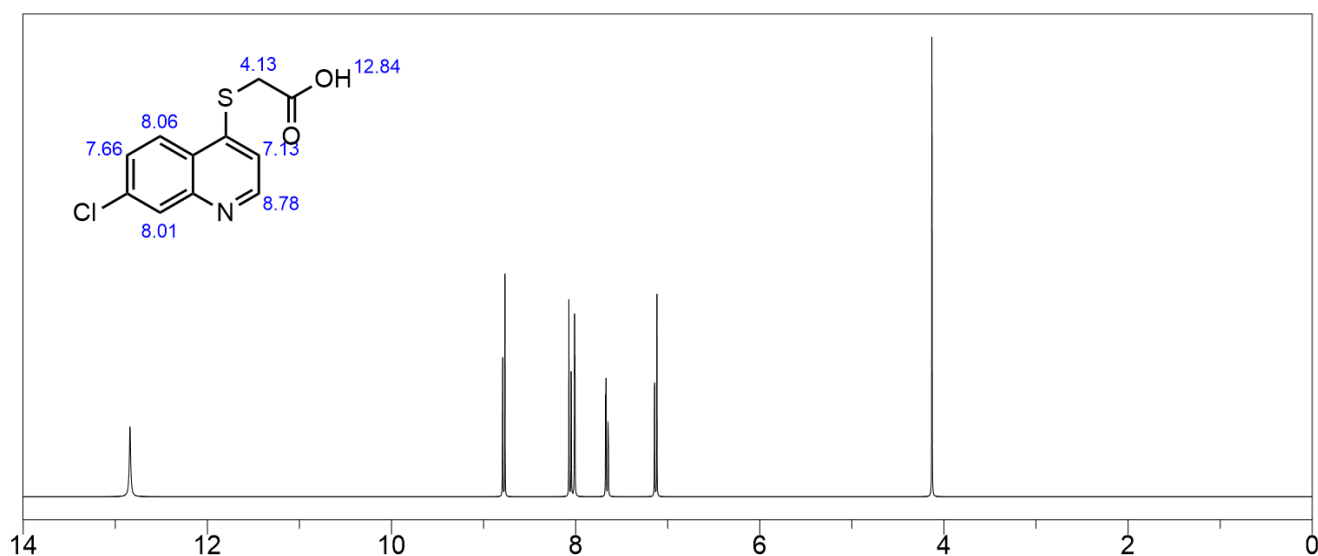


Рисунок 3.8 – ^1H NMR-спектр 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової кислоти

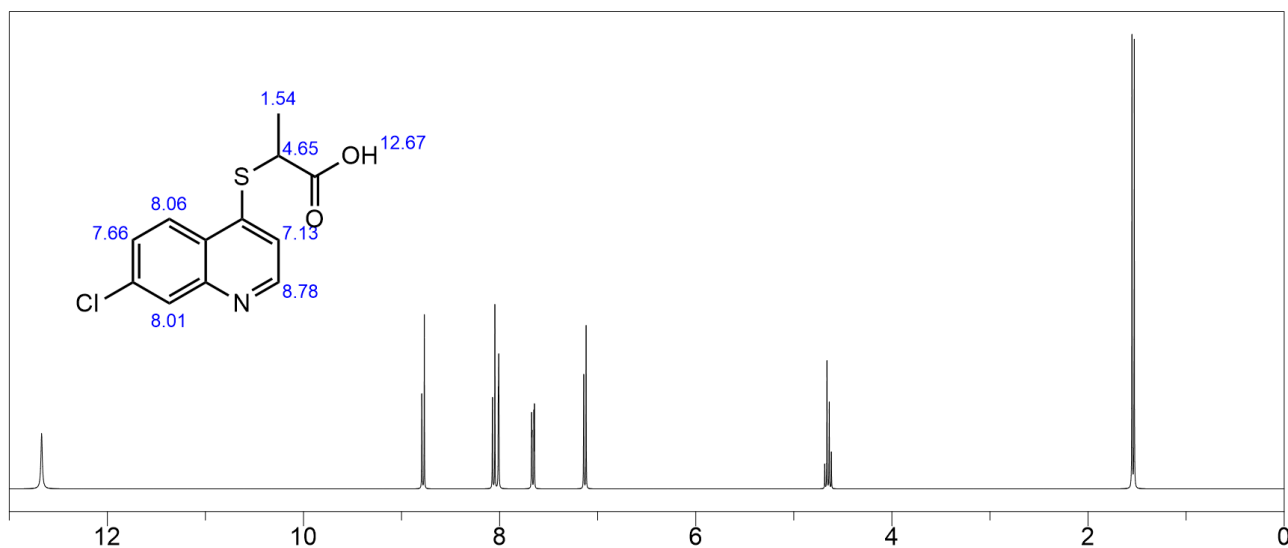


Рисунок 3.9 – ^1H NMR-спектр 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової
кислоти

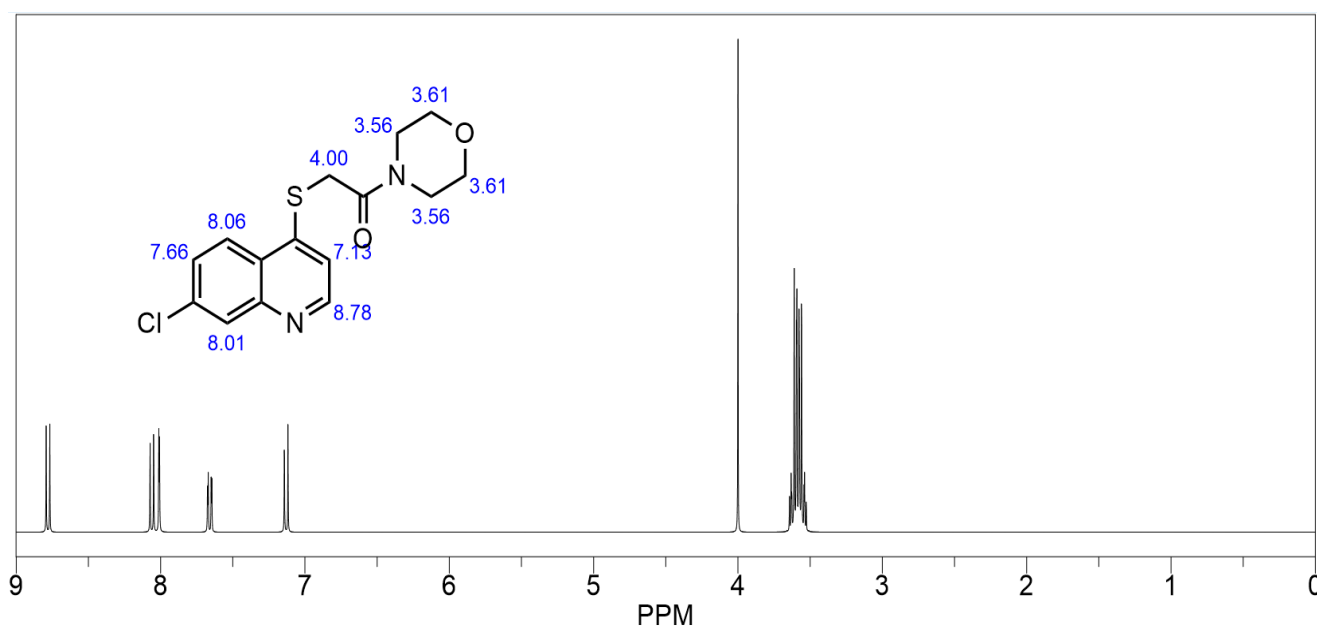


Рисунок 3.10 – ^1H NMR-спектр 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-
морфоліноетан-1-ону

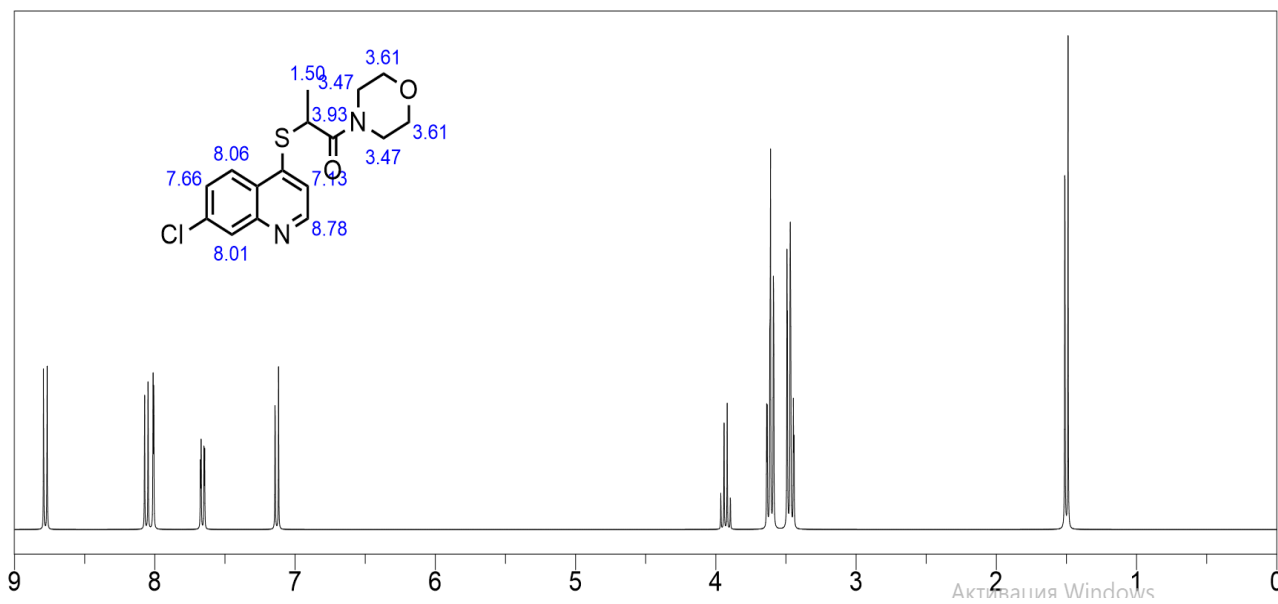


Рисунок 3.11 – ^1H NMR-спектр 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфолінопропан-1-ону

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Охорона праці являє собою систему законодавчих актів, соціально-економічних, організаційних, технічних і лікувально-профілактичних заходів та засобів, що забезпечують безпеку, збереження здоров'я і працездатності людини в процесі праці [55].

Тема роботи «Синтез потенційних біорегуляторів на основі (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот». Синтез та дослідження сполук, які були основою роботи, проводились в хімічній лабораторії. Небезпечними та шкідливими факторами були: електроприлади та електронагрівачі, скляний посуд, хімічні реактиви (органічні та неорганічні кислоти, розчинники), робота з комп'ютером.

Перед початком роботи зі мною був проведений інструктаж з охорони праці та пожежної безпеки моїм науковим керівником за інструкцією №60 та №62.

За правилами техніки безпеки, жодна людина не повинна працювати в хімічній лабораторії одна, тому виконання моєї кваліфікаційної роботи проходило під наглядом та чітким керівництвом наукового керівника. Виконання усіх дослідних робіт проходило з дотриманням загальних вимог безпечного проведення робіт [56].

В процесі виконання біохімічних досліджень доводиться мати справу з біологічними речовинами, електроприладами і лабораторним посудом. Основні небезпечні виробничі пошкодження при виконанні роботи, які можуть статися: термічні і хімічні опіки, електротравми, попадання хімічних і біологічних рідин на одяг, шкіру і слизові оболонки, а також виникнення задухи у лабораторії з неполадженими витяжками. При роботі в лабораторії можуть виникати травми різного характеру внаслідок невмілого та недбалого використання приладів та інструментів.

Лабораторія – це окреме приміщення, в ньому формується свій мікроклімат, який впливає на здоров'я людини. Під оптимальними мікрокліматичними умовами розуміють такі сполучення характеристик мікроклімату, які забезпечують при систематичній дії нормальне функціонування організму не напружуючи механізми терморегуляції. Відповідність санітарно-гігієнічного режиму лабораторії встановленим нормам є запорукою безпечної роботи.

У робочій зоні лабораторії повинні дотримуватися визначені параметри температури, вологості, освітлення, швидкості переміщення повітря відповідно вимог ДНАОП 0.03-3.15-86 [57].

Склад повітря робочої зони. В умовах роботи в лабораторії, що розглядаються, можливими забруднювачами повітря були органічні кислоти та розчинники. Для забезпечення необхідної чистоти повітря робочої зони згідно з 12.1.016-79 ССБТ «Повітря робочої зони» передбачено:

- 1) проведення робіт з даними речовинами у витяжній шафі (згідно з ГОСТ 22360-86 «Шафи демонстраційні, витяжні»;
- 2) використання природної вентиляції (СНіП 2.04.05-91).

Температура повітря повинна бути в оптимальному діапазоні 18-20 °С. Оптимальна швидкість руху повітря у приміщенні – 0,25-0,3 м/с.

Відносна вологість повітря 60-70%. Атмосферний тиск в лабораторії такий як і в навколишньому середовищі.

Оптимальним вважають атмосферний тиск 760 мм.рт.ст. [58].

Рівень шуму на робочому місці. Єдиним джерелом шуму в лабораторії є витяжна шафа, її шум не перевищує допустимі норми і не заважає при роботі.

Рівень вібрації на робочому місці. Джерелом вібрації в лабораторних умовах, що розглядаються, є робота витяжної шафи. Вібрації, які вона викликає, не перевищують допустимі норми і не заважають при роботі.

Освітленість робочих місць. Природне освітлення лабораторії повинно відповідати вимогам СНіП 11-479 «Природне і штучне освітлення». Коефіцієнт природного освітлення повинен складати не менше 1,5%.

Штучне освітлення повинно відповідати вимогам СНіП 11-4-79 «Природне і штучне освітлення» [59].

На всі види робіт, що являють собою потенційну небезпеку повинна бути підготовлена документація, що узгоджується з керівником робіт. Для запобігання виникнення нещасних випадків, пожеж і вибухів слід чітко виконувати правила з техніки безпеки.

Експерименти треба проводити акуратно, уважно та після ознайомлення із приладами, інструментами, властивостями речовин і правилами безпеки [57].

Перед початком роботи треба: отримати дозвіл на виконання роботи, одягти спеціальний одяг, ознайомитись із правилами безпеки робіт, обладнанням, матеріалами та інструментами. У лабораторії не можна працювати одному - наявність другої особи необхідна для надання допомоги при нещасних випадках.

При роботі використовувати колективні і індивідуальні засоби та заходи захисту. Працювати необхідно у зручному одязі, який не стримує рухів, мати окремий рушник для витирання рук, індивідуальні окуляри для захисту попадання різного хімічного матеріалу в очі.

Необхідно перевірити на справність прилади: цілісність дротів, заземлення (занулення) приладів. Упевнитись в наявності засобів гасіння вогню і надання першої долікарської допомоги [60].

Вимоги безпеки перед початком робіт:

1. Перевірити та одягти спецодяг, спецвзуття та засоби індивідуального захисту (за необхідності).
2. Включити припливно-витяжну вентиляцію за 10-15 хвилин до початку роботи.
3. Перевірити справність приладів, обладнання; наявність необхідних реактивів.
4. При необхідності включити вентиляцію у витяжній шафі.

Вимоги безпеки під час проведення робіт:

1. Кожен працівник лабораторії має закріплене за ним робоче місце.

2. При роботі зі скляними приладами необхідно:
 - захищати руки рушником при зборі скляних приладів;
 - при розламуванні скляних трубок притримувати лівою рукою трубку біля надпилу;
 - при закриванні колби, пробірки або іншої тонкостінної посудини пробкою, тримати посудину за верхню частину шийки ближче до місця, куди повинна бути вставлена пробка, захищаючи руку рушником.
3. Нагріту посудину не можна закривати притертою пробкою поки вона не охолоне.
4. Нагрівуючи рідину в пробірці або інших посудинах, їх тримають спеціальними утримувачами так, щоб отвір був спрямований від себе і працюючих поруч.
5. При переливанні рідин користуються лійкою.
6. При змішуванні (розведенні) речовин, що супроводжуються виділенням тепла, користуються термостійким хімічним посудом.
7. При роботі з кислотами та лугами дотримуються наступних заходів безпеки:
 - всю роботу з концентрованими кислотами та лугами проводять у витяжній шафі, користуючись при цьому окулярами, гумовими рукавичками та фартухом;
 - концентровану кислоту відбирають із посудини тільки за допомогою спеціальної піпетки з грушею або сифоном;
 - при приготуванні розчинів кислот, спочатку в посудину наливають необхідну кількість води, а потім додають кислоту;
 - при приготуванні розчинів лугів наважку лугу опускають у велику широкогорлу посудину, заливають необхідною кількістю води і перемішують;
 - концентровані кислоти і луги виливають у раковину після попередньої їх нейтралізації;
 - при митті посуду хромовою сумішшю запобігають попаданню її на шкіру, одяг, взуття.

8. При роботі з легкозаймистими речовинами (ефір, бензин, бензол, ацетон, спирт та іншими) дотримуються таких вимог:

- усі роботи проводяться у витяжній шафі при включеній вентиляції, вимкнених газових пальниках і нагрівальних електроприладах відкритого типу;
- нагрівання легкозаймистих речовин проводять у витяжній шафі на піщаній або водяній бані з закритим електронагрівом.

Вимоги пожежної безпеки.

Забезпечення пожежної безпеки в лабораторії визначається «Правилами пожежної безпеки в Україні»:

1. В лабораторії повинні бути справні первинні засоби пожежогасіння:

- вогнегасники вуглекислотні, пінні або порошкові, які розміщують безпосередньо в лабораторії;
- ящик або відро з піском (об'ємом близько $0,01 \text{ м}^3$) та совком;
- покривало з вогнетривкого матеріалу.

2. Загорання в лабораторії слід відразу ліквідувати. У разі пожежі необхідно: повідомити пожежну охорону, вжити заходів щодо евакуації людей з приміщення, вимкнути електромережу, вжити (по можливості) заходи для гасіння пожежі з використанням наявних засобів пожежогасіння [61].

Надання першої допомоги при теплових опіках. Спочатку треба остудити опечену поверхню шкіри за допомогою струмені води або тканини змоченої холодною водою не менше ніж 15 хвилин. Не можна проколувати пухирі на опеченій поверхні. Дати потерпілому знеболювальні препарати, дати випити велику кількість рідини (теплого солодкого чаю, мінеральної води). Накласти суху стерильну пов'язку або змочену розчином новокаїну. При опіках I, II ступенів нанести на уражену ділянку шкіри протиопіковий гель або мазь [62].

Правила електробезпеки.

Робота з електроприладами в хімічній лабораторії вимагає виконання правил електробезпеки згідно з ДНАОП 0.00-1.21.-98 «Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів».

В хімічній лабораторії потрібно використовувати електричні нагрівачі закритого типу. Використання іншого електричного обладнання можливе за умови його заводського виготовлення.

Заземлення електрообладнання необхідно проводити відповідно до ГОСТ12.1.030-81 ССБП «Електробезпека. Захисне заземлення, занулення» [63].

Вимоги безпеки в екстремальних ситуаціях. Перша медична допомога.

При ураженні електричним струмом потерпілого звільняють від контакту з електрострумом. Для цього вимикають джерело електроживлення, а якщо це неможливо, то скидають обірваний провід дерев'яним сухим предметом. При зупинці дихання роблять штучне дихання, яке не припиняють протягом певного часу. При зупинці серця – непрямий масаж.

На електроопікову рану потрібно накласти стерильну пов'язку для попередження зараження. При необхідності госпіталізації потерпілого транспортують лежачи на носилках.

Ознаками отруєння лугами є неприємний лужний смак у роті, кашель, різка печіння слизових оболонок очей і гортані, розширення зіниць, різка слабкість, загальні судоми. При появі таких симптомів потерпілому необхідно забезпечити приплив свіжого повітря, звільнити його від одягу, який ускладнює дихання, дати понюхати нашатирний спирт. У разі припинення дихання необхідно проводити штучне дихання.

При опіках шкіри I і II ступенів слід негайно покласти на уражене місце примочку зі спиртом, горілкою, одеколоном або слабким розчином калію перманганату. При опіках III-IV ступенів на уражені місця накладають стерильні пов'язки. При великих опіках використовують чисті, випрасувані простирадла. Потерпілого слід напоїти чаєм або мінеральною водою і терміново доставити до лікарні. При сильних опіках потрібно перевірити дихання і роботу серця. Якщо відсутнє дихання чи пульс, потрібно негайно зробити штучне дихання рот в рот і масаж серця. Потрібно переконатися, чи не перебуває потерпілий в стані шоку. Після цього промивають уражену ділянку тіла чистою водою; при відсутності достатньої кількості води опік накривають

вологим тампоном. Категорично забороняється змазувати опік кремом або маззю для уникнення появи твердої шкірки. Дозволяється використовувати дезінфікуючі засоби. На опік необхідно накласти чисту стерильну пов'язку [64].

Техніка безпеки під час роботи на ПК

Розпочинаючи працювати на ПК, необхідно пам'ятати, що це дуже складна апаратура, яка потребує акуратного й обережного ставлення до неї, високої самодисципліни на всіх етапах її експлуатації.

Перед початком роботи на комп'ютері необхідно отримати дозвіл на роботу в уповноважених осіб педагогічно-лаборантського складу. Під час роботи на комп'ютері необхідно: – суворо дотримуватися інструкції з експлуатації апаратури; – працювати на клавіатурі чистими сухими руками, не натискаючи на клавіші без потреби чи навмання;

У разі появи запаху горілого, самовільного вимикання апаратури, незвичних звуків треба негайно повідомити про це обслуговуючий персонал та вимкнути комп'ютер. Не можна працювати на комп'ютері при недостатньому освітленні, високому рівні шуму тощо.

Під час роботи комп'ютера екран дисплея є джерелом електромагнітного випромінювання, яке руйнує зір, викликає втому, знижує працездатність. Через це треба, щоб очі користувача знаходилися на відстані 60-70 см від екрана, а безперервна робота за комп'ютером тривала не більше 40-45 хв.

Напруга живлення ПК (220 В) є небезпечною для життя людини. Через це в конструкції блоків комп'ютера, міжблочних з'єднувальних кабелів передбачена достатньо надійна ізоляція від струмопровідних ділянок. Користувач практично має справу лише з декількома вимикачами живлення і, здавалось би, застрахований від ураження електричним струмом. Однак в практичній роботі можуть зустрічатись непередбачені ситуації, і щоб вони не стали небезпечними для користувача, необхідно знати та чітко виконувати ряд правил техніки безпеки.

Всі правила безпеки під час виконання робіт були дотримані.

Таким чином, при проведенні дослідів, які необхідні для виконання кваліфікаційної роботи: ризик роботи з реактивами, електричними приладами та ін., був зведений до самого мінімуму. Набуті знання з курсу «Охорона праці» та «Безпека життєдіяльності» активно використовувались на практиці.

ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд наукової літератури, щодо біологічної активності 7-хлорохінолінів та встановлено, що похідні 7-хлорохіноліну можуть бути потенційними біологічно активними речовинами з антималярійними, протиревматичними, противірусними та іншими ефектами.

2. Шляхом нуклеофільного заміщення 4,7-дихлорохіноліну меркаптокарбоновими кислотами (тіогліколева, тіолактатна кислота) синтезовано гідрохлориди 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)етанової, 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)пропанової кислот.

3. Методом нейтралізації кислот отримано їх відповідні натрієві солі: 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфоліноетан-1-он та 2-(7-хлорохінолін-4-сульфаніл)-1-морфолінопропан-1-он.

4. Проведено розрахунки потенціалу біологічної активності похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот та розраховано гостру токсичність LD_{50} для щурів у трьох шляхах введення сполук: внутрішньочеревне, внутрішньовенне та оральне. Та було виявлено що найбільшу токсичність проявляють сполуки у вигляді солей. За результатами вивчення токсичності похідних (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонових кислот встановлено, що всі отримані сполуки можна віднести до малотоксичних речовин.

5. Розраховано показник ліпофільності (LogP) та топологічної полярної площі поверхні (TPSA) синтезованих сполук, що дало можливість встановити їх відповідність критеріям правила Ліпінського і віднести до перспективних біорегуляторів із протиревматичною, антималярійною дією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Провести більш поглиблені синтетичні, фізико-хімічні дослідження отриманих сполук і вивчити інші (7-хлорохінолін-4-сульфаніл)карбонові кислоти та їх похідних з метою розширення вибірки речовин для виявлення потенційних біорегуляторів із сполук цього класу.

Отримані результати можуть бути впроваджено для викладання студентам-хімікам відповідних розділів у дисциплінах «Хемометричні та статистичні методи досліджень» освітньої програми бакалаврів та «Сучасні методи досліджень в хімії» освітньої програми магістрів.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Богдан А.М., Сільванович О.О., Завгородній М.П., Корнет М.М., Бражко О.А. Біологічна активність 7-хлорозаміщених хіноліну (огляд літератури). *Природничий альманах*. 2020. №27. С. 16-28.
2. Лагрон А. В., Сільванович О. О. Методи *in silico* при пошуку потенційних протирадіаційних субстанцій. *Молода наука-2020* : збірник наукових праць студентів, аспірантів і молодих вчених (м. Запоріжжя, 13-15 квітня 2020 р.). Запоріжжя : ЗНУ, 2020. Т. 3. С. 280-281.
3. Jégou G., Jenekhe S. A. Highly Fluorescent Poly (AryleneEthylyene)s Containing Quinoline and 3-Alkylthiophene. *Macromolecules*. 2001. 34. P. 7926-7928.
4. Theoclitou M.-E., Robinson L. A. Novel Facile Synthesis of 2,2,4-Substituted 1,2-Dihydroquinolines via a Modified Skraup Reaction. *Tetrahedron Lett.* 2002. 43. P. 3907–3910.
5. Gladiali S., Chelucci G., Mudadu M. S., Gastaut M.-A., Thummel R. P. Friedländer Synthesis of Chiral Alkyl-Substituted 1, 10-Phenanthrolines. *The J. Org. Chem.* 2001. 66. P. 400–405.
6. W.H. Organization. World Health Statistics 2010; World Health Organization: Geneva, 2010. P.16.
7. Dondorp A. M., Nosten F. Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. *N. Engl. J. Med.* 2009. 361. P. 455–467.
8. Ursos L., Roepe P. D. Chloroquine Resistance in the Malarial Parasite, Plasmodium falciparum. *Med. Res. Rev.* 2002. 22. P. 465–491.
9. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper (I)Catalyzed Regioselective «Ligation» of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem.* 2002. 114. P. 2708–2711.

10. Manohar S., Khan S. I., Rawat D. S. Synthesis of 4-Aminoquinoline-1,2,3-Triazole and 4-Aminoquinoline-1,2,3-Triazole-1,3,5-Triazine Hybrids as Potential Antimalarial Agents. *Chem. Biol. Drug Des.* 2011. 78. P. 124–136.
11. Guantai E. M., Ncokazi K., Egan T. J., Gut J., Rosenthal P. J., Smith P. J., Chibale K., Design, Synthesis and in Vitro Antimalarial Evaluation of Triazole-Linked Chalcone and Dienone Hybrid Compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2010. 18. P. 8243–8256.
12. Pereira G. R., Brandão G. C., Arantes L. M., de Oliveira H. A., de Paula R. C., do Nascimento, M. F. A. 7-Chloroquinolinotriazoles: Synthesis by the Azide–Alkyne Cycloaddition Click Chemistry, Antimalarial Activity, Cytotoxicity and SAR Studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. 73. P. 295–309.
13. Manohar S., Khan S. I., Rawat D. S. Synthesis, Antimalarial Activity and Cytotoxicity of 4-Aminoquinoline–Triazine Conjugates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. 20. P. 322–325.
14. Pérez B. C., Teixeira C., Figueiras M., Gut J., Rosenthal P. J., Gomes J. R., Gomes P. Novel Cinnamic Acid/4-Aminoquinoline Conjugates Bearing non-Proteinogenic Amino Acids: Towards the Development of Potential Dual Action Antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. 54. P. 887–899.
15. Guillon J., Mouray E., Moreau S., Mullié C., Forfar I., Desplat V., Belisle-Fabre S., Pinaud N., Ravanello F., LeNaour A., Léger J. M., Gosmann G., Jarry C., Déléris G., Sonnet P., Grellier P. New Ferrocenic Pyrrolo [1, 2-a] Quinoxaline Derivatives: Synthesis, and in Vitro Antimalarial Activity–Part II. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 2310–2326.
16. Tilley L., Loria P., Foley M. In Antimalarial chemotherapy: Mechanisms of action, resistance, and new directions in drug discovery. *Humana Press: Totowa N.Y.* 2001. P. 87.
17. Kiely P. D. W., Brown A. K., Edwards C. J. Contemporary treatment principles for early rheumatoid arthritis: a consensus statement. *Rheumatology* 2009, on line.

18. Чичасова Н. В., Имаметдинова Г. Р., Насонов Е. Л. Место плаквенила в современной терапии ревматоидного артрита. *PMЖ*. 2009. 17(7). С. 487-489.
19. Клюквина Н. Г., Насонов Е. Л. Применение аминохинолиновых препаратов в ревматологии. *PMЖ*. 2009. 17(3). С. 165-170.
20. Petri M. Hydroxychloroquine : past, present, future. *Lupus*. 1998. P. 65-67.
21. Avina-Zubieta J. A., Galindo-Rodriguez G., Newman S. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1998. Vol. 57. P. 582-587.
22. Rynes R .I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Brit J of Rheum*. 1997. Vol. 36. P. 799-805.
23. Fox R. Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus*. 1996. Vol.5. P. 4-10.
24. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010. Vol. 69. P. 20-28.
25. Borba E., Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001. Vol. 28. P. 780-785.
26. Tam L., Gladman D., Hallett D. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000. Vol. 27. P. 2142-2145.
27. Liu Y., Gayle A. A., Wilder-Smith A. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020.
28. Cascella M., Rajnik M., Cuomo. A. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In StatPearls, Treasure Island. 2020.
29. Ciliberto G., Mancini R., Paggi M. G. Drug repurposing against COVID-19: focus on anticancer agents. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020. Vol. 39. P. 86.

30. Cortegiani A., Ippolito M., Ingoglia. G. Chloroquine for COVID-19: rationale, facts, hopes. *Crit Care*. 2020. Vol. 24. P. 210.
31. Browning D. J. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. In: Hydroxychloroquine Chloroquine Retinopathy. Springer. New York. 2015. P.35–63.
32. Zhou D., Dai S. M., Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020. Vol. 75. P. 1667–1670.
33. Kalil. A.C. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. Epub a head of print. 2020.
34. The Food and Drug Administration. Aralen chloroquine phosphate. 5 May 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/006002s044lbl.pdf
35. Lexicomp Inc . Chloroquine. 2020. URL:<http://online.lexi.com>
36. Law I., Ilett K. F., Hackett L. P. Transfer of chloroquine and desethylchloroquine across the placenta and into milk in Melanesian mothers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008. Vol. 65. P. 674–679.
37. Kelly J. C., Wasserman G. S., Bernard W. D. Chloroquine poisoning in a child. *Ann Emerg Med*. 1990. Vol. 19. P. 47–50.
38. Clarke D. H. The use of phosphorus 32 in studies on Plasmodium gallinaceum. II. Studies on conditions affecting parasite growth in intact cells and in lysates. *J Exp Med*. 1952. Vol. 96. P. 451–463.
39. Schellenberg K. A., Coatney G. R. The influence of antimalarial drugs on nucleic acid synthesis in Plasmodium gallinaceum and Plasmodium berghei. *Biochem Pharmacol*. 1961. Vol. 6. P. 143–152.
40. Keyaerts E., Li S., Vijgen L. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009. Vol. 53. P. 3416–3421.

41. Sanders J. M., Monogue M. L., Jodlowski T. Z. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. Epub a head of print. 2020.
42. Brownc F. Editorial Opinion: Chemoinformatics – a ten year update. *Current Opinion in Drug Discovery & Development journal*. 2005. Vol. 8. P. 296—302.
43. Маджидов Т. И., Баскин И. И., Антипин И. С., Варнек А. А. Введение в хемоинформатику: учебное пособие. Часть 1. Компьютерное представление химических структур, Казань:Казанский университет. 2013.
44. Маджидов Т. И., Баскин И. И., Варнек А. А. Введение в хемоинформатику: учебное пособие. Часть 2. Химические базы данных, Казань:Казанский университет. 2015.
45. Баскин И. И., Маджидов Т. И., Варнек А. А. Введение в хемоинформатику: учебное пособие. Часть 3. Моделирование структура-свойство, Казань:Казанский университет. 2015.
46. Баскин И. И., Маджидов Т. И., Варнек А. А. Введение в хемоинформатику: учебное пособие. Часть 4. Методы машинного обучения, Казань : Казанский университет, 2016.
47. Varnek A., Baskin I. Chemoinformatics as a Theoretical Chemistry Discipline. *Molecular Informatics*. 2011. Vol. 30. P. 20-32.
48. Сліктер Ч. Основи теорії магнітного резонансу. Москва : Мир, 1981.
49. Ернст Р., Боденхаузена Дж., Вокаун А. ЯМР в одному і двох вимірах. Москва : Мир, 1990.
50. Гюнтер Х. Введення в курс спектроскопії ЯМР. Москва : Мир, 1984. 478 с.
51. Чижик В. І. Квантова радіофізика. Магнітний резонанс і його застосування. Санкт-Петербурк ун-ту, 2009. 700 с.
52. Амінова Р. М. Квантовохімічні методи обчислення констант ядерного магнітного екранування - в журн. Хімія та комп'ютерне моделювання. Бутлеровські повідомлення. 2002. № 6. С. 11.

53. Ермакова Т. А. Методы выделения и очистки органических соединений: Методическое пособие. Волгоград : ВолГУ, 2007. С. 29-31.

54. Малышева Ю. Б. Идентификация органических веществ: Электронное учебное пособие / Малышева Ю.Б., Федоров А.Ю., Старостина Т.И. Нижний Новгород: Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 2010. С. 8-10.

55. Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки: ДСТУ 3789-98. [Чинний від 14-05-99]. Київ : Держспоживстандарт України, 1999. С. 7-9.

56. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку : ДСН 3.3.6.037-99. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 1999. С. 2.

57. Шум. Загальні вимоги безпеки : ДСТУ 2325-95. [Чинний від 01-01-95]. Київ : Держспоживстандарт України, 1997. С. 76-78.

58. Державні санітарні норми виробничої, загальної та локальної вібрації : ДСН 3.3.6.039-99. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 1999. 10 с.

59. Природне і штучне освітлення : ДБН В.2.5-28-2006. [Чинний від 2008–10–01]. Київ : Мінрегіонбуд України, 2008. С. 5.

60. Правила охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях : НПАОП 73.1-1.11-12. [Чинний від 2012–09–25]. Київ : Міністерство юстиції України, 2012. С. 25, 27-28.

61. Правила пожежної безпеки в Україні. Київ : Форт, 2012. С. 37-38.

62. Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів : ДНАОП 0.00-1.21.-98. [Чинний від 1998–02–20]. Київ : Державний комітет України з нагляду за охороною праці, 1998. С. 86-87.

63. Грибан В. Г., Негодченко О.В. Охорона праці: навчальний посібник. Київ : Центр учбової літератури, 2009. С. 204-206.

64. Катренко Л. А., Кіт Ю. В., Пістун І. П. Охорона праці: навч. посіб. Суми : ВТД Університетська книга, 2009. 540 с.