

DOI: 10.32999/ksu2524-0838/2019-27-2

УДК 54.057:542.8:544.165:547.831

Богдан А. М.^{1,2}, Сільванович О. О.¹,
Завгородній М. П.¹, Корнет М. М.¹, Бражко О. А.¹

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 7-ХЛОРОЗАМІЩЕНИХ ХІНОЛІНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹ Запорізький національний університет, Запоріжжя, Україна

² Донецький національний медичний університет, Донецька область, Україна
aney.bogdan@gmail.com; aasilvanovi428@gmail.com;
zm311270@gmail.com; kornetmarina77@gmail.com;
brazhko.o.a@gmail.com

В останні роки значно підвищилася увага саме до модифікації природних сполук з метою отримання більш ефективних біологічно активних субстанцій, що наділені необхідним комплексом властивостей. Похідні нітрогенмісного хіноліну (quinoline, Q) є одним з перспективних напрямів пошуку біологічно активних речовин з протималярійною дією на основі хінолінових алкалоїдів (хінін та його аналоги). Вони також наділені антимікробною активністю і посідають важливе місце в сучасному арсеналі антибактеріальних хіміотерапевтичних засобів. Хінолінові препарати діють, головним чином, на грамнегативну флору, а також чинять антипротозойну дію (дизентерійна амеба, лямблії, трихомонади та ін.).

Проаналізовано дані по біологічній активності галогенопохідних хіноліну. Було виявлено, що вони є перспективними біологічно активними речовинами з різними видами біологічної дії, такі як: антималарійна, антибактеріальна, антиоксидантна та іншими ознаками біологічної дії. Також є сполуки з протираковими та імуномодулюючими властивостями, перспективні структури для лікування вірусу герпесу. Було встановлено пригнічення антимікробної активності грамозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Серед похідних хінолінів були виявлені речовини, що демонструють не тільки бактеріостатичну та фунгістатичну активність, але й знеболюючу. Хінолінові деривати з атомами галогенів демонструють значний потенціал антималарійних, антимікробних, та протипаразитичних препаратів. Введення атому(ів) хлору або(та) бром у структуру молекули 8-гідроксихіноліну призвело до значного підвищення їх біодії, а флуору – для хінолінів-4 – взагалі створило передумови для розробки цілої низки синтетичних антибіотиків. На основі хінолінових похідних розроблено ряд антимікробних препаратів, зокрема, синтетичні антибіотики – флуорхінолони

Крім того, похідні хіноліну використовуються як пестициди, ветеринарні препарати, барвники, хімічні реактиви та інші.

Ключові слова: похідні хіноліну, біологічна активність, синтетичні антибіотики.

**Bohdan A. M., Silvanovych O. O.,
Zavhorodnii M. P., Brazhko O. O., Kornet M. M.**

**BIOLOGICAL ACTIVITY 7-CHLOROSUBSTITUTED OF
CHINOLINE (REVIEW)**

In recent years, much attention has been paid specifically to the modification of natural compounds in order to obtain more effective biologically active substances, which are endowed with the necessary complex of properties. Nitrogen-containing quinoline derivatives (quinoline, Q) is one of the promising directions for the search for biologically active substances with antimalarial action based on quinoline alkaloids (quinine and its analogs). They are also endowed with antimicrobial activity and occupy an important place in the modern arsenal of antibacterial chemotherapeutic agents. Quinoline preparations act mainly on the gram-negative flora, and also have antiprotozoal action (dysentery amoeba, giardia, trichomonas, etc.).

The data on the biological activity of quinoline halogens are analyzed. They have been found to be promising biologically active substances with various types of biological action, such as: antimalarial, antibacterial, antioxidant and other signs of biological action. There are also compounds with anti-cancer and immunomodulatory properties, promising structures for the treatment of herpes virus. The inhibition of antimicrobial activity of gram-positive and gram-negative microorganisms was established. Among quinoline derivatives, substances have been found that demonstrate not only bacteriostatic and fungistatic activity but also analgesic. Quinoline derivatives with halogen atoms demonstrate the considerable potential of antimalarial, antimicrobial and antiparasitic drugs.

The introduction of chlorine or bromine atoms into the structure of the 8-hydroxyquinoline molecule led to a significant increase in their biodiversity, and fluorine – for quinolones-4 – generally created the preconditions for the development of a number of synthetic antibiotics. A number of antimicrobials have been developed based on quinolone derivatives, in particular synthetic antibiotics – fluoroquinolones. In addition, quinoline derivatives are used as pesticides, veterinary drugs, dyes, chemical reagents and others.

Keywords: *quinoline derivatives, biological activity, synthetic antibiotics.*

В останні роки значно підвищилася увага саме до модифікації природних сполук з метою отримання більш ефективних біологічно активних субстанцій, що наділені необхідним комплексом властивостей. Похідні нітрогенвмісного хіноліну (quinoline, Q) є одним з перспективних напрямів пошуку біологічно активних речовин з протималярійною дією на основі хінолінових алкалоїдів (хінін та його аналоги). Вони також наділені антимікробною активністю і посідають важливе місце в сучасному арсеналі антибактеріальних хіміотерапевтичних засобів [1, 2, 3, 4, 5]. За останнє двадцятиріччя у літературі з'явилась значна кількість публікацій українських (О.А. Бражко, А.В. Туров, І.В. Українець, С.М. Ярмолюк) і закордонних (Robert Schwarcz, Gilles Guillemin, Zhe-Shan Quan, Diane Baschelli, Ajay Kumar) науковців про різноманітні види біологічної дії похідних хінолінового ряду. Серед них відомі різноманітні лікарські, ветеринарні препарати, пестициди, аналітичні реагенти тощо [6, 7, 8].

Хінолінові препарати діють, головним чином, на грамнегативну флору, а також чинять антипротозойну дію (дизентерійна амеба, лямблії, трихомонади та ін.). Не дивлячись на різну хімічну будову і склад, препарати цієї групи характеризуються відсутністю перехресної стійкості з антибіотиками. Найбільш перспективні з хінолінових похідних використано для розробки низки антимікробних препаратів, які проявляють високий рівень бактерицидної активності відносно грамнегативних та грампозитивних бактерій, наділені позитивними фармакокінетичними властивостями [9, 10, 11].

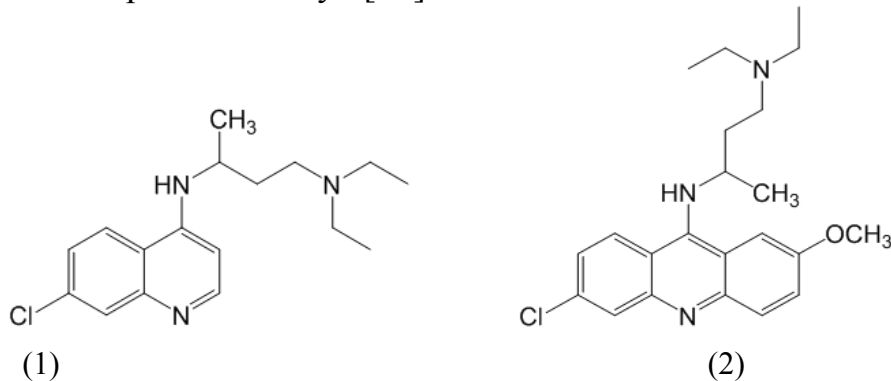
Метою роботи є систематизація наукових публікацій, які відображають біологічний потенціал галогенопохідних хіноліну, та обґрунтування створення нових ефективних біорегуляторів на основі 7-хлорозаміщених хіноліну.

Хінолінові сполуки, що мають гетероциклічне хінолінове кільце з універсальним функціональним атомом Нітрогену, отримали увагу дослідників серед інших сполук завдяки їхнім важливим фармакологічним діям. Q та його похідні присутні у чисельних природних продуктах і володіють високою антибактеріальною, протималярійною, антиастматичною, протизапальною та антигіперсенсорною активністю [12]. Повідомлялося про декілька синтетичних методів отримання похідних Q, таких як синтези Скраупа, Дьобнера-Міллера, Комбе, Конрада-Лімпаха, Кнорра тощо, що не втратили свого магістрального напрямку для створення біологічно активних речовин серед хінолінів і натепер [13, 14].

Одним із важливих аспектів модифікацій та дизайну біорегуляторів на основі Q стало відкриття серед хінолінових алкалоїдів їх антималарійної дії. Малярія є заразною хворобою, що викликається найпростішими паразитами з роду *Plasmodium*. Як правило, це викликано чотирма видами плазмодію включаючи *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, і *Plasmodium ovale*, і передаються людям укусами *Anophelesspp.* комарів. *P. falciparum* є найбільш важливою вірулентною формою і знищує еритроцити [15, 16]. У 2017 році в усьому світі відбулося приблизно 219 мільйонів випадків малярії, порівняно з 217 млн. випадків у 2016 році та 239 мільйонами випадків у 2010 році. Незважаючи на те, що в 2017 році кількість випадків малярії на 20 мільйонів менше, ніж у 2010 році, дані за період 2015–2017 рр. підкреслюють, що значного прогресу в скороченні глобальних випадків малярії немає в цей термін [17].

Хіноліни є важливим класом фармакологічно активних агентів та історично серед найбільш важливих протималярійних препаратів, що коли-небудь використовувалися. Похідні Q показали безліч біологічних властивостей, включаючи протималярійний [18], лейшманіцидний [19], антибактеріальний та протипухлинних активностей [20].

У минулому сполуки, отримані з Q, широко вивчалися для розробки нових хіміотерапевтичних засобів, що призвело до створення деяких перспективних антималярійних препаратів, а саме, хлорохіну (хінгамін) (1) та акрихіну (мепакрін) (2) [21]. У даний час існує низка ефективних протималярійних препаратів і засобів лікування, але швидке розповсюдження лікарської стійкості залишається проблемою, яка підкреслюється необхідністю виявлення альтернативних дешевих і ефективних антималярійних сполук [22].



Одним із найважливіших препаратів, що використовується при лікуванні малярії, є хлорохін. Спектр дії хлорохіну не обмежується впливом на малярійний плазмодій. Він гальмує синтез нуклеїнових кислот, знижує активність деяких ферментів, уповільнює імунологічні процеси. Хлорохін широко застосовують при лікуванні колагенозів: системного червоного вовчаку, склеродермії та особливо ревматоїдного артриту, при якому він розглядається як один з базисних препаратів [23, 24]. Хлорохін також застосовують для корекції патології кальцієвого обміну при саркоїдозі [25].

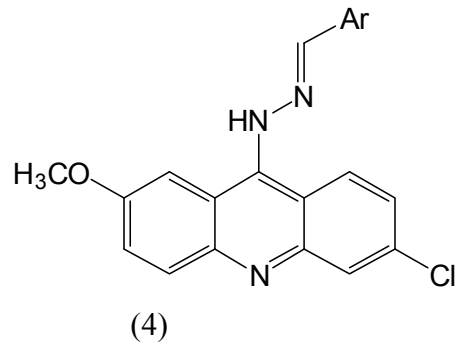
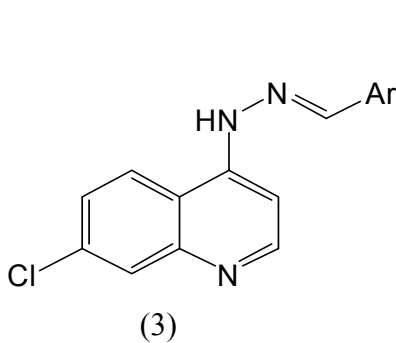
Вважають, що основою терапевтичної дії хлорохіну при ревматоїдному артриті є імуносупресивна дія, переважний вплив на метаболізм імунокомпетентних клітин, а також на метаболізм сполучної тканини. Є дані про успішне застосування хлорохіну при хворобі Бехтерева (анкілозивний спондилоартрит), хворобі Боровського, гломерулонефриті та амілоїдозі нирок, червоному плоскому лишайі.

При системному червоному вовчаку хлорохін ефективніший при гострому його перебігу з перевагою шкіряно-суглобового синдрому. При гострому перебігу він діє зазвичай слабше. У цих випадках хлорохін слід обережно застосовувати в комплексі з гормональною терапією в період стихання гострих проявів хвороби. Препарат має також антиаритмічну активність. У хворих з екстрасистолією та пароксизмальною формою миготливої аритмії сприяє відновленню синусового ритму. За характером дії відноситься до антиаритміків I класу [26].

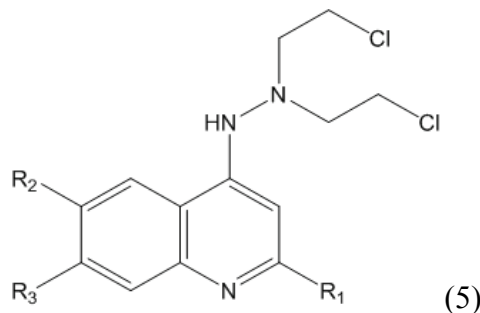
Одними із найважливіх представників гідразинозаміщених Q є похідні 7-хлоро-4-гідразинохіноліну, які проявляють протитуберкульозну та

антималарійну активності, є гарними протигрибковими засобами [7-11].

Антималарійну активність щодо хлорохіночутливого штаму *Plasmodium falciparum* оцінено за допомогою серії (хінолін-4-іл)-гідразонів. Один із гідразонів виявив активність у 6 разів вище, ніж хлорохін, і жодна з активних речовин не інгібувала утворення β -гематину *in vitro* в тому ж діапазоні, що і хлорохін [29]. Сполуки ряду N₍₁₎-ариліден-N₍₂₎-хіноліл-(3) та N₍₂₎-акриніл-(4) гідразонів ефективні як потенційні антималарійні препарати і виявили антиплазмодичну активність по відношенню до хлорохіночутливого штаму [24].



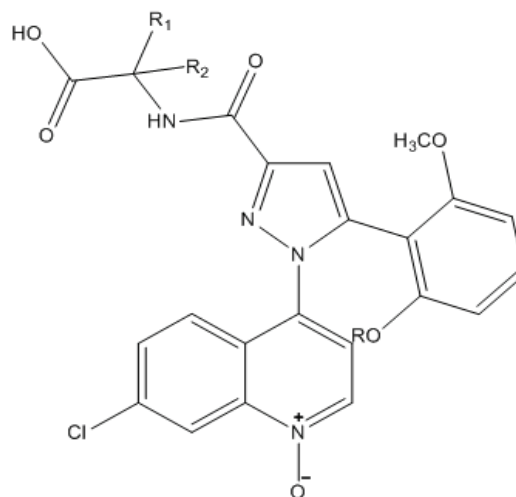
Протипухлинну активність було виявлено у похідних 4-[2,2-біс-(2-хлороетил)гідразиніл]хіноліну (5) [25].



Описуються нові похідні заміщених 1-(7-хлорхінолін-4-іл)-піразол-3-карбоксамід- N-оксидів (6). Нові заміщені 1-(7-хлорохінолін-4-іл)-піразол-3-карбоксамід-N-оксиду мають значну спорідненість до рецептора нейротензину. Перші синтетичні непептидні лікарські засоби, здатні зв'язуватися з рецептором нейротензину - амід піразол-3-карбонової кислоти, по-різному заміщених амінокислотами, які зміщують йодований нейротензин з його рецептора при дозах нижче 1 мкмоль на мембранах мозку людини.

З цієї серії отриманих речовин слід зазначити одну сполуку, 2-{[(7-хлорохінолін-4-іл)-5-(2,6-диметоксифеніл)-піразол-3-іл]-карбоніл-аміно}-адамантан-2-карбонову кислоту (SR48692), яка володіє потужною і селективною активністю антагоніста нейротензину [27].

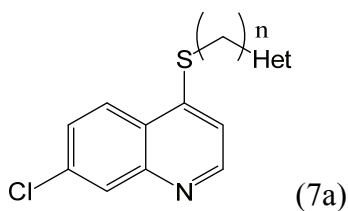
При окисненні в м'яких умовах гетероциклічного азоту похідних 1-(7-хлорхінолін-4-іл)-піразол-3-карбоксаміду отримано N-оксидні (6) молекули, які володіють у порівнянні з їх неокисненими попередниками принаймні такою ж активністю по відношенню до рецепторів нейротензіна. Ці речовини мають кращу розчинність, зокрема у воді, і є особливо цікавими, тому що дозволяють отримувати розчини для ін'єкцій. Крім того, вони сумісні з численними лікувальними препаратами, які вводяться оральним шляхом, і мають кращу біодоступність [28].



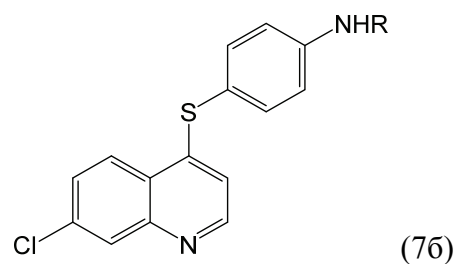
(6)

R = H1C1 – C1-C4-алкіл, C3-C8-циклоалкіл, метоксиетил, R1 = H1C1-C5-алкіл, C3-C15 неароматичний карбоциклічний замісник, R3 = H

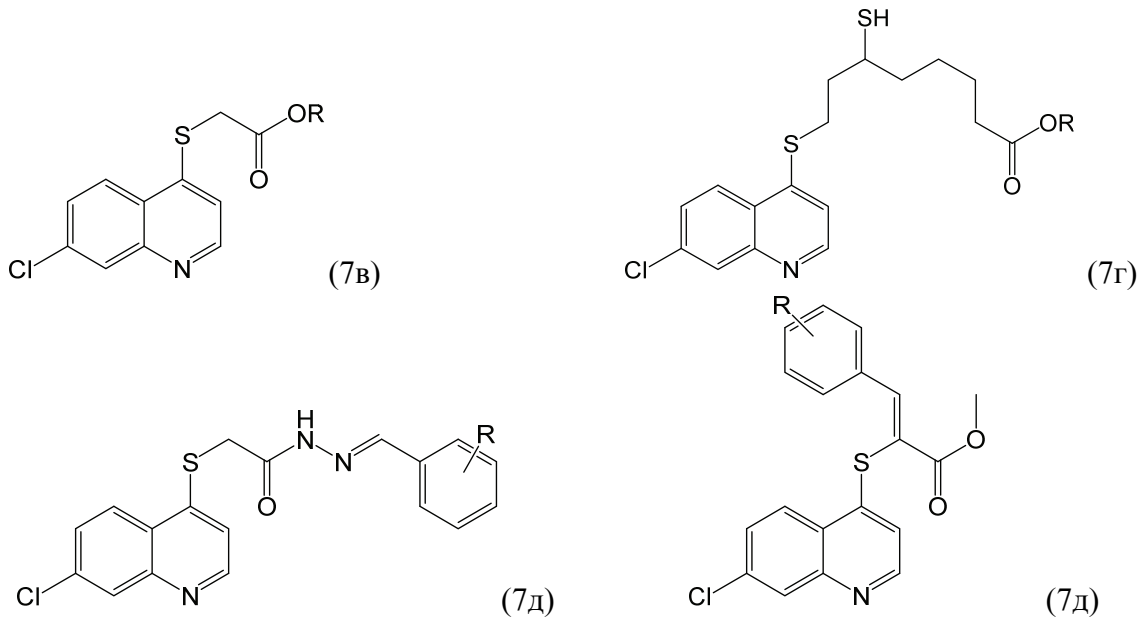
Також було проаналізовано низку публікацій з новосинтезованими похідними 7-хлорохінолін-4-тіолу (7a-e). Було з'ясовано, що ці сполуки володіють різноманітним спектром біологічної активності. Вони є перспективними біорегуляторами, та досить часто поряд із протималарійною дією володіють одночасно і протипухлинною активністю. Крім того, сполуки цього класу можуть виявляти антибактеріальну та фунгіцидну активності [29, 30, 31].



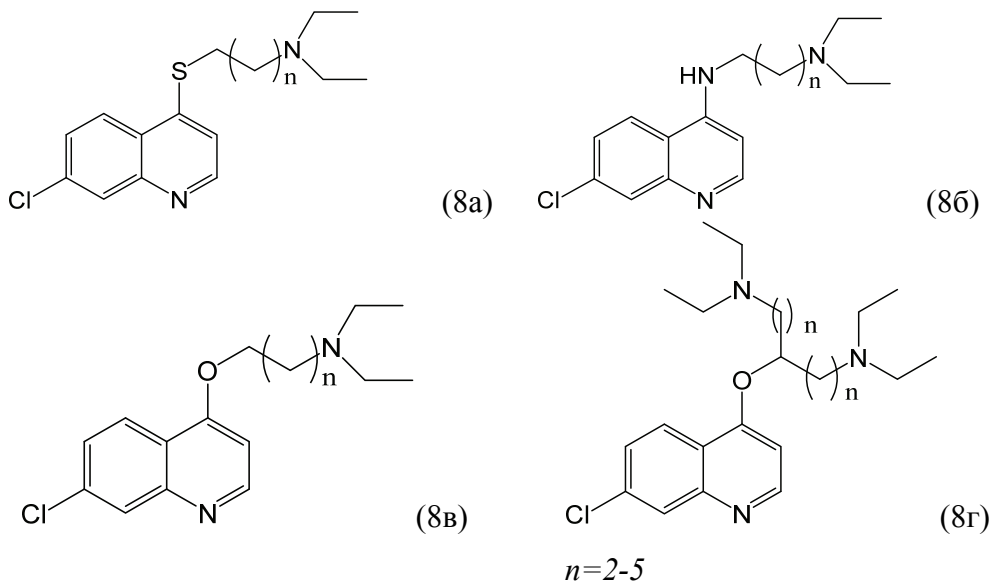
(7a)



(7b)



Одним з масштабних досліджень біологічно активності похідних 7-хлорохіноліну на предмет потенційних антималярійних властивостей є 4-Q-похідні сульфідів та їх оксигені і нітрогензамісні аналоги (8а-г), які було синтезовано в одну стадію з 4,7-дихлорохіноліну і відповідних аліфатичних амінів.

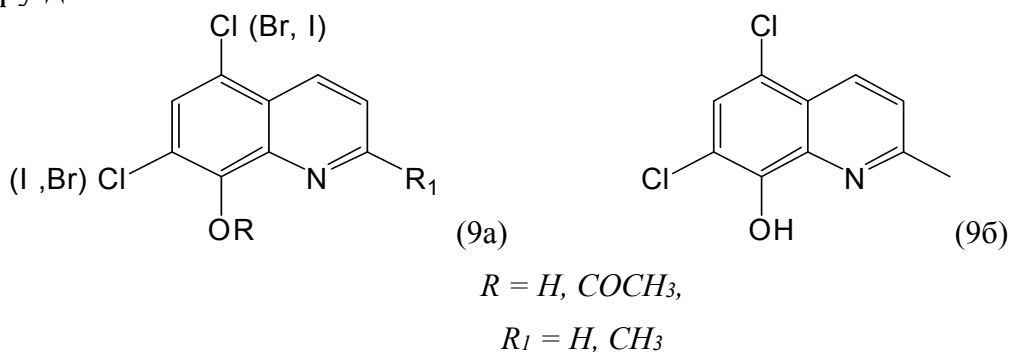


Ці сполуки синтезовано для інспектування комбінованих ефектів заміщення гетероатома в 4-му положенні і модифікації бічного ланцюга [32]. Таким чином, структури 4-S-хлорохіноліну є дійсними відправними точками для створення антималярійного препарату на основі хіноліну, у якій мета полягає у підвищенні активності проти штамів *Plasmodium*, отже, переваги для комплексів димер-лікарських засобів [33].

Деякі дослідники вказують на імунодепресивну дію препаратів цього ряду внаслідок пригнічення проліферації лімфоїдних клітин та зниження

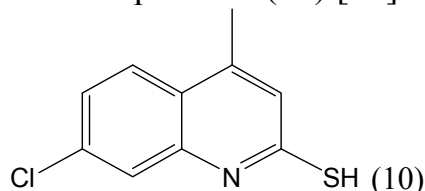
рівня імуноглобулінів класів *M*, *G*, *A* і протистрептококових антитіл [34]. Хіноліни також вивчали в інгібуванні АТФ-зв'язуючої касети транспортера лікарського препарату, модуляції стійкості до множини лікарських засобів [35], націлювання на гіпоксію пухлини та інгібування тирозинкінази [36]. Ці препарати діють переважно в крові життєвого циклу паразита, але деякі з них також націлюються на печінкову стадію [37, 38].

Серед низки різноманітних хінолінових антибактеріальних та протипаразитарних агентів на увагу заслуговують 7-галогено- та 5,7-дигалогенозаміщені 8-гідроксихіноліну. Значне місце серед них посідає хлорохінальдол (5,7-дихлоро-2-метил-8-хінолінол,(9а-б)) – синтетичний антибіотик, антипротозойний препарат і протигрибковий препарат широкого спектру дії.



Механізм дії препарату полягає у блокуванні кофакторів – металів, що входять до складу деяких ферментів бактерій і грибків. До препарату активні більшість грампозитивних та грамнегативних бактерій: стафілококи, стрептококи, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, сальмонели, шигели, *Pseudomonas spp.*, а також трихомонади, амеби та лямблії.

Проведені нещодавно дослідження галогенозаміщених *S*-похідних 2(4)-меркаптохінолінів свідчать про перспективність пошуку серед цього ряду не тільки сполук з антибактеріальною дією, а й із ранозагоюючою, аналгетичною, протизапальною та іншими видами біологічної активності [39]. Серед низки 2-тіохінолінів значний антиоксидантний та аналгетичний ефект виявив 7-хлорозаміщений гетерилтіол (10) [40].



Крім того, галогенозаміщені 4-тіохінолінів є перспективними речовинами з антирадикальною, антиоксидантною, нейротропною, протиішемичною, мембраностабілізуючою, діуретичною та іншими видами біологічної дії [41].

Таким чином, 4-S- та 4-N-заміщені 7-хлорохіноліну є дуже перспективними сполуками для створення нових біологічно активних речовин і заслуговують на увагу для їхнього подальшого дослідження. Вони можуть стати потенційними біорегуляторами, лікарськими та ветеринарними препаратами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alarcon RT, dos Santos GC, de Oliveira AR, da Silva LC, Bannach G. Synthesis of luminescent polymers in the UV light region from dimethacrylate monomer using novel quinoline dyes. *Journal of Applied Polymer Science*. 2019;136(19):8.
2. Boschelli DH, Wang D, Wang Y, Wu BQ, Honores EE, Sosa ACB, et al. Optimization of 7-alkene-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20(9):2924-2927.
3. Chen ZK, Wang BJ, Zhang JT, Yu WL, Liu ZX, Zhang YH. Transition metal-catalyzed C-H bond functionalizations by the use of diverse directing groups. *Organic Chemistry Frontiers*. 2015;2(9):1107-1295.
4. De Bie J, Lim CK, Guillemin GJ. Kynurenines, Gender and Neuroinflammation; Showcase Schizophrenia. *Neurotoxicity Research*. 2016;30(3):285-294
5. Guan LP, Quan ZS. 3,4-DHQLO and Triazole and Its Related Analogues with Anticonvulsant Effects. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2016;16(4):323-342.
6. Brazhko, Olena A. The biological activity of 4-thioquinolines (review). *Visnyk ZNU. Serija: Biological sciences*, 2014;2:225-236
7. Guidetti P, Luthi-Carter RE, Augood SJ, Schwarcz R. Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*. 2004;17(3):455-461.
8. Omelianchyk L, Brazhko O, Labenska I, Zavgorodniy M, Petrusha Yu. Biological activity and physicochemical properties N-acid derivatives S-(2-methylquinolin-4-yl)-L-cysteine: monograph: Zaporizhzhia National University: Zaporizhzhya, 2018.
9. Guidetti P, Schwarcz R. 3-hydroxykynurenine potentiates quinolinate but not NMDA toxicity in the rat striatum. *European Journal of Neuroscience*. 1999;11(11): 3857-63.
10. Jain S, Kumar A, Saini D. Novel arylidene derivatives of quinoline based thiazolidinones: Synthesis, in vitro, in vivo and in silico study as antimalarials. *Experimental Parasitology*. 2018;185:107-14.
11. Kang SK, Woo J, Cho S, Lee SE, Kim YK, Yoon SS. Synthesis of Benzo g quinoline Derivatives and Their Electroluminescent Properties. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2019;19(8):4543-8.
12. Jégou G, Jenekhe SA, Highly Fluorescent Poly (AryleneEthynylene) s Containing Quinoline and 3-Alkylthiophene. *Macromolecules*. 2001;34:7926-28.
13. Theoclitou ME, Robinson LA, Novel Facile Synthesis of 2, 2, 4 Substituted 1, 2-Dihydroquinolines via a ModifiedSkraup Reaction. *Tetrahedron. Lett*. 2002;43:3907-3910.
14. Gladiali S, Chelucci G, Mudadu MS, Gastaut MA, Thummel RP. Friedländer Synthesis of Chiral Alkyl-Substituted 1, 10-Phenanthrolines. *The J. Org. Chem*. 2001;66:400-405.
15. Ridley RJ. Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature*. 2002;415:686.
16. Kumar N, Singh R, Rawat DS. Tetraoxanes: synthetic and medicinal chemistry perspective. *Med. Res. Rev*. 2012 May;32(3):581-610. Review.

17. WHO. World malaria report 2018 [Интернет]. World Health Organization; 2018. Доступно на: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>.
18. LaMontagne MP, Markovac A, Khan MS. *J. Med. Chem.* 1982;25:964.
19. Dade J, Provot O, Moskowitz H, Mayrargue J, Prina E. *Chem. Pharm. Bull.* 2001;49:480.
20. Cnubben NHP, Wortelboer HM, Van Zanden JJ, Rietjens IMCM, Van Bladeren PJ. *Expert Opin. Drug Metab. & Toxicol.* 2005;1:219.
21. Coatney GR, Cooper WC, Eddy NB, Grennberg J. *Survey of Antimalarial Agents. Public Health Monogr.* 1953;15:1-322.
22. Greenwood D. *Conflicts of Interest: The Genesis of Synthetic Antimalarial Agents in Peace and War. J. Antimicrob. Chemother.* 1995;36:857-872.
23. Машковский МД. *Лекарственные средства.* 16-е изд. перераб, испр. и доп. Москва: РИА «Новая Волна»; 2010. 1216 с.
24. Туркевич ММ. *Фармацевтична хімія. Підручник.* 2-е видання, перероблене і доповнене. Київ: Вища школа; 1973. 496 с.
25. Кански Дж, Милевски С, Дамато Б, Тэннер В. *Заболевания глазного дна: пер. с англ.; под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Аветисова СЭ.* 2009; 2-е изд. 424 с.
26. Коваленко СІ, Кривошей ОВ, Воскобойнік ОЮ, Берест ГГ, Білий АК. *Протималарійні лікарські засоби: хінін та його аналоги за фармакологічною дією: Навч-метод. Посібник. Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ; 2014. 322 с.*
27. Gully D., Canton M, Voigegrain R, Jeanjean F, Molimard JC, Poncelet M, et al. *Biochemical and pharmacological profile of a potent and selective nonpeptide antagonist of the neurotensin receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1993;90:65-69.
28. Производные замещенных 1-(7-хлорхинолин-4-ил)пиразол-3-карбоксамид-N-оксидов, способ их получения, промежуточные соединения и фармацевтическая композиция: пат. RU2145323C1; заявл. 07.07.1995; опубл. 10.02.2000. 9.
29. Romero Jesús A, Acosta María E, Gamboa Neira D, Mijares Michael R, De Sanctis, Juan B, Charris Jaime E. *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* 2018; 26(4):815-823.
30. Abuzar, Rashmi Dubey, Satyavan Sharma. *European journal of medicinal chemistry.* 1986;21(1):5-8.
31. Marciniec Krzysztof, Latocha Małgorzata, Kurczab Rafał, Boryczka Stanisław. *Medicinal Chemistry Research.* 2017;26(10):2432-2442.
32. Natarajan Jayakumar K, Alumasa John N, Yearick Kimberly, Ekoue-Kovi Kekeli A, Casabianca Leah B, De Dios Angel C, Wolf Christian, Roepe Paul D. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2008;51(12):3466-3479.
33. Leed A, DuBay K, Ursos LM, Sears D, de Dios AC, Roepe PD. *Solution structures of antimalarial drug-heme complexes. Biochemistry.* 2002;41:10245-55.
34. He YH, Schut HA. *Inhibition of DNA adduct formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline by dietary indole-3-carbinol in female rats. Journal of biochemical and molecular toxicology.* 1999;13(5):239-247.
35. Boyle RG, Travers S. *Anti-Cancer Agents. Med. Chem.* 2006;6:281.
36. Levitt ML, Koty PP. *Invest. New Drugs.* 1999;17:213.
37. Baird JK, Reickmann KH. *Trends Parasitol.* 2003;19:115.
38. Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37:1659.
39. Lakshmi VM, Schut HAJ, Zenser T. *2-Nitrosoamino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline activated by the inflammatory response forms nucleotide adducts. Food and chemical*

- toxicology an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. 2005;43(11):1607-1617.
40. Бражко ОА, Рильський ОФ, Корнет ММ. Дослідження біологічної активності деяких похідних хінолін. Вісник ЗНУ. Біологічні науки. 2005;1:146-151.
41. Корнет ММ, Бражко ОА, Завгородній МП. Біологічна активність деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну. Медична хімія. 2007;9(2):65-69.

REFERENCES

1. Alarcon RT, dos Santos GC, de Oliveira AR, da Silva LC, Bannach G. Synthesis of luminescent polymers in the UV light region from dimethacrylate monomer using novel quinoline dyes. *Journal of Applied Polymer Science*. 2019;136(19):8.
2. Boschelli DH, Wang D, Wang Y, Wu BQ, Honores EE, Sosa ACB, et al. Optimization of 7-alkene-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20(9):2924-7.
3. Chen ZK, Wang BJ, Zhang JT, Yu WL, Liu ZX, Zhang YH. Transition metal-catalyzed C-H bond functionalizations by the use of diverse directing groups. *Organic Chemistry Frontiers*. 2015;2(9):1107-295.
4. De Bie J, Lim CK, Guillemin GJ. Kynurenines, Gender and Neuroinflammation; Showcase Schizophrenia. *Neurotoxicity Research*. 2016;30(3):285-94.
5. Guan LP, Quan ZS. 3,4-DHQLO and Triazole and Its Related Analogues with Anticonvulsant Effects. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2016;16(4):323-42.
6. Brazhko, OlenaA. The biological activity of 4-thioquinolines (review). *Visnyk ZNU. Serija : Biological sciences*, 2014, 2:225-236.
7. Guidetti P, Luthi-Carter RE, Augood SJ, Schwarcz R. Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*. 2004;17(3):455-61.
8. Omelianchuk L, Brazhko O, Labenska I, Zavgorodniy M, Petruscha Yu. Biological activity and physicochemical properties N-acid derivatives S-(2-methylquinolin-4-yl)-L-cysteine: monograph: Zaporizhzhia National University: Zaporizhzhya, 2018.
9. Guidetti P, Schwarcz R. 3-hydroxykynurenine potentiates quinolinate but not NMDA toxicity in the rat striatum. *European Journal of Neuroscience*. 1999;11(11):3857-63.
10. Jain S, Kumar A, Saini D. Novel arylidene derivatives of quinoline based thiazolidinones: Synthesis, in vitro, in vivo and in silico study as antimalarials. *Experimental Parasitology*. 2018;185:107-14.
11. Kang SK, Woo J, Cho S, Lee SE, Kim YK, Yoon SS. Synthesis of Benzo g quinoline Derivatives and Their Electroluminescent Properties. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2019;19(8):4543-8.
12. Jégou G, Jenekhe SA, Highly Fluorescent Poly (AryleneEthynylene) s Containing Quinoline and 3-Alkylthiophene. *Macromolecules*. 2001;34:7926-8.
13. Theoclitou ME, Robinson LA, Novel Facile Synthesis of 2, 2, 4 Substituted 1, 2-Dihydroquinolines via a ModifiedSkraup Reaction. *Tetrahedron. Lett*. 2002;43:3907-3910.
14. Gladiali S, Chelucci G, Mudadu MS, Gastaut MA, Thummel RP. Friedländer Synthesis of Chiral Alkyl-Substituted 1, 10-Phenanthrolines. *The J. Org. Chem*. 2001;66: 400-405
15. Ridley RJ. Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature* 2002;415:686.
16. Kumar N, Singh R, Rawat DS. Tetraoxanes: synthetic and medicinal chemistry perspective. *Med. Res. Rev*. 2012 May;32(3):581-610. Review.

17. WHO. World malaria report 2018 [Electronic resource]. World Health Organization. 2018 Resource Access Mode: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>.
18. LaMontagne MP, Markovac A, Khan MS, J. Med. Chem. 1982;25:964.
19. Dade J, Provot O, Moskowicz H, Mayrargue J, Prina E. Chem. Pharm. Bull. 2001; 49: 480.
20. Cnubben NHP, Wortelboer HM, Van Zanden JJ, Rietjens IMCM, Van Bladeren PJ. Expert Opin. Drug Metab. & Toxicol. 2005;1:219.
21. Coatney GR, Cooper WC, Eddy NB, Grennberg J. Survey of Antimalarial Agents. Public Health Monogr. 1953;15:1-322.
22. Greenwood D. Conflicts of Interest: The Genesis of Synthetic Antimalarial Agents in Peace and War. J. Antimicrob. Chemother. 1995;36:857-872.
23. Mashkovsky MD. Drugs. 16th ed. Overrun, use And dopp M RIA «New Wave,» 2010; 1216. [in Russian].
24. Turkevych MM. Farmatsevychna khimiia. Pidruchnyk. 2-e vydannia, pereroblene i dopovnene. K.Vyshcha shk, 1973;496. [in Ukrainian].
25. Kanski J, Milewski C, Damato B, Tanner B. Diseases of the eye floor: per. c.; Under total ed. RAMN, Prof. Avetisova SE, 2009; 2nd ed., 424. [in Russian].
26. Kovalenko SI, Kryvoshei OV, Voskoboinik OIu, Berest HH, Bilyi AK. Protymaliariini likarski zasoby: khinin ta yoho analohy za farmakolohichnoiu diieiu: Navch-metod. Posibnyk,Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 2014;322. [in Ukrainian].
27. D. Gully et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993;90:65-69.
28. Derivatives of substituted 1- (7-chloroquinolin-4-yl) pyrazol-3-carboxamide-N-oxides, method of their preparation, intermediate compounds and pharmaceutical composition: RU2145323C1; заявл. 07.07.1995; опубл. 10.02.2000;9. [in Russian].
29. Romero Jesús A, Acosta María E, Gamboa Neira D, Mijares Michael R, De Sanctis, Juan B, Charris Jaime E, Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2018; vol. 26: nb4, 815-823.
30. Abuzar, Rashmi Dubey, Satyavan Sharma, European journal of medicinal chemistry; 1986:21(1);5-8.
31. Marciniac Krzysztof, Latocha Małgorzata, Kurczab Rafał, Boryczka Stanisław, Medicinal Chemistry Research, 2017;26(10):2432-2442.
32. Natarajan Jayakumar K, Alumasa John N, Yearick Kimberly, Ekoue-Kovi Kekeli A, Casabianca Leah B, De Dios Angel C, Wolf Christian, Roepe Paul D. Journal of Medicinal Chemistry. 2008;51(12):3466-3479.
33. Leed A, DuBay K, Ursos LM, Sears D, de Dios AC, Roepe PD. Solution structures of antimalarial drug-heme complexes. Biochemistry 2002;41:10245-10255.
34. He YH. Inhibition of DNA adduct formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine and 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline by dietary indole-3-carbinol in female rats YH. He, H A. Schut Journal of biochemical and molecular toxicology. 1999;13(5):239-247.
35. Boyle RG, Travers S. Anti-Cancer Agents Med. Chem. 2006;6:281.
36. Levitt ML, Koty PP. Invest. New Drugs 1999;17:213.
37. Baird JK, Reickmann K H. Trends Parasitol. 2003;19:115.
38. Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL. Clin. Infect. Dis. 2003;37:1659.
39. Lakshmi VM. 2-Nitrosoamino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline activated by the inflammatory response forms nucleotide adducts. Lakshmi VM, Schut HAJ, Zenser T. Food and chemical toxicology an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. 2005;43(11):1607-1617.



40. Brazhko OA, Rylskiy OF, Kornet MM, ta in Doslidzhennia biolohichnoi aktyvnosti deiakykh pokhidnykh khinolin. Visnyk ZNU. Biolohichni nauky. 2005;1:146-151. [in Ukrainian].
41. Kornet MM, Brazhko OA, Zavhorodnii MP, ta in. Biolohichna aktyvnist deiakykh S-(khinolin-4-il)zamishchenykh tsysteinu. Medychna khimii. 2007;9(2):65-69. [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 14.11.2019.

The article was received 14 November 2019.