

## Оцінка біологічної дії похідних 4-гідразинохіноліну

<sup>1</sup>Романенко Я. І., <sup>2</sup>Клімова О. О., <sup>2</sup>Бражко О. А.

ORCID: 0000-0001-9415-8391

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Запорізький національний університет, Україна

zmunchilo18@gmail.com

### Ключові слова:

хінолін, похідні  
4-гідразинохіноліну,  
біологічна активність,  
ліпофільність,  
гостра токсичність,  
цитотоксичність,  
PASS прогноз.

Ліпофільність, біологічна активність та гостра токсичність є важливими показниками перспективності лікарських препаратів. Ці показники насамперед залежать від хімічної структури сполук, різноманітності функціональних груп та їх кількості. За допомогою ChemDraw було створено комбінаторну бібліотеку і вивчено ліпофільність та розчинність похідних оксокислот 4-гідразинохіноліну. Ліпофільна неполярна речовина розчиняється у ліпідному шарі клітинної мембрани, і чим вища ліпофільність, тим здатність проникати через клітинну мембрану у речовини більша. Паралельно визначали розчинність речовин. Віртуальні дослідження, проведені за допомогою PASS Online, дозволили здійснити прогноз біологічної активності для 4-гідразиноподібних хіноліну та їхніх аналогів, що мають метильну групу в 2-му положенні азахетероциклу (4-гідразинохінальдини). Значення LD<sub>50</sub> є однією з важливих характеристик гострої токсичності. Метою вивчення гострої токсичності є визначення нешкідливих, токсичних, летальних доз речовини, її здатності до кумуляції, а також причин загибелі тварин. Експериментально досліджено гостру токсичність літію (E)-2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиніліден)пентандіоату, яку за токсикологічною класифікацією віднесено до малотоксичних речовин. Цитотоксичну дію сполук вивчено шляхом дослідження впливу сполук на поділ та ріст клітин у кореновому тесті на паростках *p. Cucumis sp.* (під час досліду використовували огірки сорту «Конкурент»). Вивчення рістрегулювальної активності літію (E)-2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиноліден)-пентандіоату показало, що ця сіль найбільш активна як цитокін. Проведені дослідження на прокариотах показали, що пігментстимулювальна здатність підсилюється пропорційно концентрації літію (E)-2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиноліден)пентандіоату у поживному середовищі для окремих культур.

## Assessment of the biological effects of 4-hydrazinoquinoline derivatives

<sup>1</sup>Romanenko Ya. I., <sup>2</sup>Klimova O. O., <sup>2</sup>Brazhko O. A.

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Zaporizhzhia National University, Ukraine

### Key words:

quinoline, derivatives  
of 4-hydrazinoquinoline,  
biological activity, lipophilicity,  
acute toxicity, cytotoxicity,  
PASS prediction

Lipophilicity, biological activity and acute toxicity are important indicators of the viability of drugs. These indicators primarily depend on the chemical structure of the compound, the diversity of functional groups and their quantity. Using ChemDraw, a combinatorial library was created and the lipophilicity and solubility of 4-hydrazinoquinoline oxo acid derivatives were studied. A lipophilic non-polar substance dissolves in the lipid layer of the cell membrane, and the higher the lipophilicity, the greater the ability to penetrate through the cell membrane into substances. In parallel, the solubility of the substances was determined. Virtual studies using PASS Online made it possible to predict biological activity for 4-hydrazinopochid quinoline and their analogues having a methyl group in the 2nd position of azaheterocycles (4-hydrazinoquinolindins). The LD<sub>50</sub> value is one of the important characteristics of acute toxicity. The goals of studying acute toxicity are to determine the harmless, toxic, lethal doses of a substance, its ability to cumulate, and also the causes of death of animals. Acute toxicity of lithium (E)-2-(2-(2-methylquinolin-4-yl)hydrazinylidene)pentanedioate

was experimentally investigated. The cytotoxic effect of the compounds was tested on cell division and cell growth of cucumber roots (kind «Konkurent»). The study of the growth-regulating activity of lithium (E)-2-(2-(2-methylquinolin-4-yl)hydrazinoylidene)pentanedioate showed that this salt is most active as a cytokine and is classified as a toxicological classification for low toxic substances. Studies on prokaryotes have shown that the pigment-stimulating ability is enhanced in proportion to the concentration of lithium (E)-2-(2-(2-methylquinolin-4-yl)hydrazinoylidene)pentanedioate in nutrient media for individual cultures.

## Вступ

Цифрова революція розширила межі біологічних і медичних технологій. Комп'ютерне моделювання та симуляція (CM & S) або *in silico* технології об'єднують обчислювальні засоби з біологією, щоб інтуїтивно та точно проводити складний аналіз прикладних наук про життя. За допомогою цієї моделі можуть бути створені експериментальні операції, які неможливо здійснити в реальних експериментах, зберігаючи експериментальний контроль: ідеальне доповнення до досліджень *in vivo* та *in vitro*. Використовуючи комп'ютерні програми, методи *in silico* виявляють, аналізують та узагальнюють отриману з різних джерел біологічну і медичну інформацію. Отриману інформацію можна використати у створенні комп'ютерних моделей, які є основою для прогнозування, формування гіпотез і здійснення відкриттів у біоорганічній хімії та фармакології<sup>1</sup>.

Із появою вільного доступу до програм та завдяки залученню їх до моделювання дослідники отримують інформацію про структуру та біологічну активність (БА) хімічних сполук, прогнозують профілі БА для нових речовин і створюють необхідні передумови для розвитку методів дизайну біорегуляторів, ліків, заснованих на структурі лігандів<sup>2</sup>.

*PASS Online* прогнозує понад 4000 видів БА, включаючи фармакологічні ефекти, механізми дії, токсичні та несприятливі ефекти, взаємодію з метаболічними ферментами і транспортерами, вплив на експресію генів тощо. Для отримання профілю прогнозованої біологічної активності речовин необхідна лише структурна формула<sup>3</sup>. Отже, прогнозування можливе навіть для віртуальної структури,

розробленої в комп'ютері, але ще не синтезованої.

Похідні 4-гідразінохінолінів проявляють себе як потенційні біологічно активні речовини (БАР). Серед хінолін-4-ілгідразонів привертають до себе увагу похідні оксокислот. Це пов'язано з тим, що вони беруть участь у важливих біохімічних процесах. Значний інтерес, як для синтезу, так і для біологічних досліджень, являє структурна схожість хінолін-4-ілгідразонів оксокислот з інтермедіатами (основами Шіффа) процесу трансамінування, який перебігає з участю вітаміну B<sub>6</sub><sup>4</sup>.

Метою роботи є вивчення біологічної дії похідних 4-гідразінохіноліну в умовах використання методів комп'ютерного прогнозування та експериментальних досліджень.

## Матеріали та методи

За допомогою ChemDraw (професійний редактор хімічної графіки) створено комбінаторну бібліотеку 4-гідразінохіноліну та його похідних оксокислот і визначено деякі їхні фізико-хімічні характеристики. Використовуючи PASS Online, проаналізовано БА цих сполук<sup>5</sup>. Характеристики молекул – ліпофільність (розчинність) водорозчинних сполук **17** та **18** (солей) – визначено за допомогою віртуального online-ресурсу Virtual Computational Chemistry Laboratory<sup>6</sup>.

Дуже важливою характеристикою будь-якої БАР є такий молекулярний дескриптор (MD), як ліпофільність (гідрофобність, Log P), модель розподілу досліджуваної речовини між двома фазами, що не змішуються (найчастіше використовують систему октанол-вода). Експериментально Log P визначається як логарифм відношення концентрації досліджуваної речовини в октанолі до концентрації цієї речовини у

воді при розчиненні та розрізненні її у цих двох незмішуваних фазах.

$$\text{Log } P = \lg (C_{\text{октанол}} / C_{\text{вода}}).$$

Отже, чим ліпофільніша сполука, тим вона буде краще розчинятися в октанолі, значить,  $\text{Log } P > 1$ . Ліпофільна неполярна речовина розчиняється в ліпідному шарі клітинної мембрани, і чим вища ліпофільність, тим здатність проникати через клітинну мембрану в речовини більша. Паралельно визначали розчинність речовин (гідрофільність,  $\text{Log } S$ )<sup>7,8</sup>.

Токсичність речовин оцінювали віртуально (*in silico*) та експериментально – на тваринах (гостра токсичність), рослинах (цитотоксичність), мікроорганізмах (антимікобактеріальна дія).

За допомогою програмного забезпечення GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) проведено *in silico* прогнозування значень середньолетальних доз ( $\text{LD}_{50}$ ) із чотирма типами введення (пероральний, внутрішньовенний (в/в), внутрішньоочеревний (в/о), підшкірний). GUSAR включає інформацію про ~ 10000 хімічних структур з даними про гостру токсичність<sup>9</sup>.

Експериментально гостру токсичність встановлено *in vivo* на 8-х білих безпородних мишах обох статей масою 16-22 г. Тварини харчувалися за стандартним раціоном віварію<sup>10,11</sup>. Досліджувані сполуки вводили тваринам у вигляді тонкої водної суспензії (стабілізатор Твін 80) в/о на фізіологічному розчині, в об'ємі не більше 1 мл (об'єм уведеної суспензії залежить від маси тіла піддослідної тварини). Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин із Твіном 80 в тому ж об'ємі, що і дослідним групам. Досліджували 4 групи тварин, кожна з яких складалася з 2-х тварин. Спостереження за тваринами проводили протягом 2 діб після одноразового введення речовин. Увесь цей час спостерігали за поведінкою тварин, станом їхньої шкіри та слизових оболонок, нервовою збудливістю, кількістю живих і загиблих тварин. Враховували кількість загиблих та тварин, що вижили, у кожній групі протягом

чотирнадцяти діб.  $\text{LD}_{50}$  визначали за методом В. Прозоровського<sup>8</sup>.

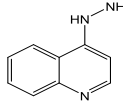
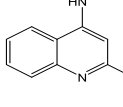
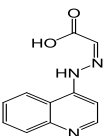
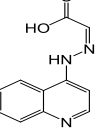
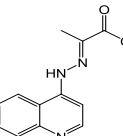
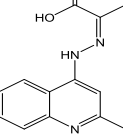
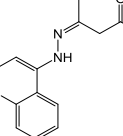
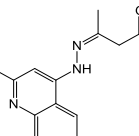
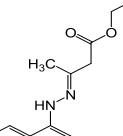
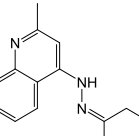
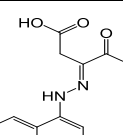
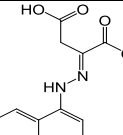
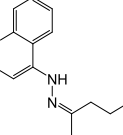
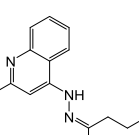
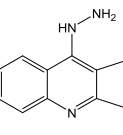
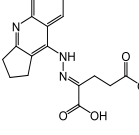
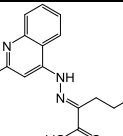
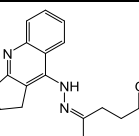
Антибактеріальну активність сполук досліджували *in vitro* за допомогою методики серійних двократних розведень у рідкому поживному середовищі – м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) (Бригер Е. Б., 1982) відносно референтних штамів бактерій *Pseudomonas fluorescens iodinum*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*<sup>12</sup>, отриманих із колекції лабораторії мікробіології кафедри загальної та прикладної екології біологічного факультету ЗНУ.

Фітотоксичну (цитотоксичну) дію сполук вивчали в кореновому тесті на паростках рослин огірка сорту «Конкурент». Концентрація тестованих сполук перебувала на рівнях 1, 5, 20, 100, 500 мкг/мл. По 10 мл кожного розчину вносили в чашки Петрі з 20 насінинами. Було використано по 3 повторюваності для кожної із концентрацій та контрольний експеримент (вода). Протягом 72 годин чашки з насінням знаходились у темряві при 30<sup>0</sup>С. Після цього вимірювали довжину гіпокотилля, головного кореня, зони росту бічних коренів та кількість бічних коренів. Цитотоксичність сполук оцінювали за зменшенням зазначених параметрів в експерименті та порівнювали з контролем<sup>5</sup>.

## Результати

У програмі ChemDraw побудовано комбінаторну бібліотеку похідних 4-гідразінохіноліну таким чином: виділили сполуку і натиснули: View → Show Chemical Properties window. В опублікованому вікні наведено основні розраховані характеристики та фізико-хімічні характеристики віртуальних сполук (MD). Структури сполук наведено в таблиці 1. Важливе значення для подальших досліджень (відповідність «правилу Ліпінського») мають такі MD – молекулярна маса, кількість донорів та акцепторів водню, показники ліпофільності (розчинності) –  $\log P$  ( $\log S$ ).

Таблиця 1 – Структура і властивості похідних 4-гідразинохінолінів

№	Структурна формула	Брутто-формула, М.м.	Ліпофільність (розчинність)	№	Сполука	Брутто-формула, М.м.	Ліпофільність (розчинність)
1		C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> 159,19	logP = 0,83 logS = -1,92	2		C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> 173,21	logP = 1,54 logS = -2,21
3		C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 215,21	logP = 1,27 logS = -3,20	4		C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 229,23	logP = 1,98 logS = -3,48
5		C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 229,23	logP = 1,04 logS = -3,45	6		C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 243,26	logP = 1,75 logS = -3,62
7		C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 243,26	logP = 0,99 logS = -2,97	8		C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 257,29	logP = 1,69 logS = -3,25
9		C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 271,31	logP = 1,59 logS = -3,62	10		C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 285,34	logP = 2,29 logS = -3,80
11		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 273,24	logP = 0,77 logS = -3,14	12		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 287,27	logP = 1,47 logS = -3,42
13		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 287,27	logP = 0,71 logS = -3,23	14		C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 301,30	logP = 1,41 logS = -3,60
15		C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> 199,25	logP = 2,01 logS = -2,48	16		C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 327,33	logP = 1,89 logS = -3,05
17		C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> Li <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 313,16	logP = 3,47 logS = -4,34	18		C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Li <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 339,20	logP = 3,63 logS = -4,59

Прогноз біологічної активності (БА) проведено для 4-гідразінопохідних хіноліну та їхніх аналогів, що мають метильну групу в 2-му положенні азагетероциклу (4-гідразінохінальдини). Віртуальні дослідження, що проведено за допомогою PASS Online, свідчать про широкий спектр дії досліджених сполук (Pa – наявність активності):

- протизапальна (Pa=0,4-0,5),
- антибактеріальна (Pa=0,3-0,4),
- противірусна (Pa=0,3-0,5),
- мембраностабілізуюча (Pa=0,4-0,6),
- протитуберкульозна (Pa=0,4-0,7),
- протипротозойна (Pa=0,3-0,6),
- антимікобактеріальна (Pa=0,6-0,8) тощо.

Аналіз залежності БА від ліпофільності (розчинності) показав, що найбільша дія прогнозується для сполук з  $\log P = 0,7-1,7$  (рис. 1). Залежність прояву антимікобактеріальної дії від розчинності

показує, що найбільш перспективними є речовини з  $\log S = (-3,0) - (-4,0)$ , що також вказує на їх доволі високу можливу ліпофільність для прояву БА.

Ще однією, досить важливою характеристикою біоактивних сполук є гостра токсичність. Для оціночної характеристики всього напряму досліджень було проведено вибіркові позаекспериментальні випробування. Віртуальні дослідження похідних 4-гідразінохіноліну (табл. 2) показують, що токсичність значною мірою визначається природою замісникової компоненти в гідразіногрупі (найбільш токсична при в/о введенні сполука **1** – 4-гідразінохінолін,  $LD_{50}=61,49$  мг/кг). Крім того, на токсичність впливають і шляхи введення. Так, похідні 4-гідразінохіноліну найбільш токсичні при в/о та в/в введенні.

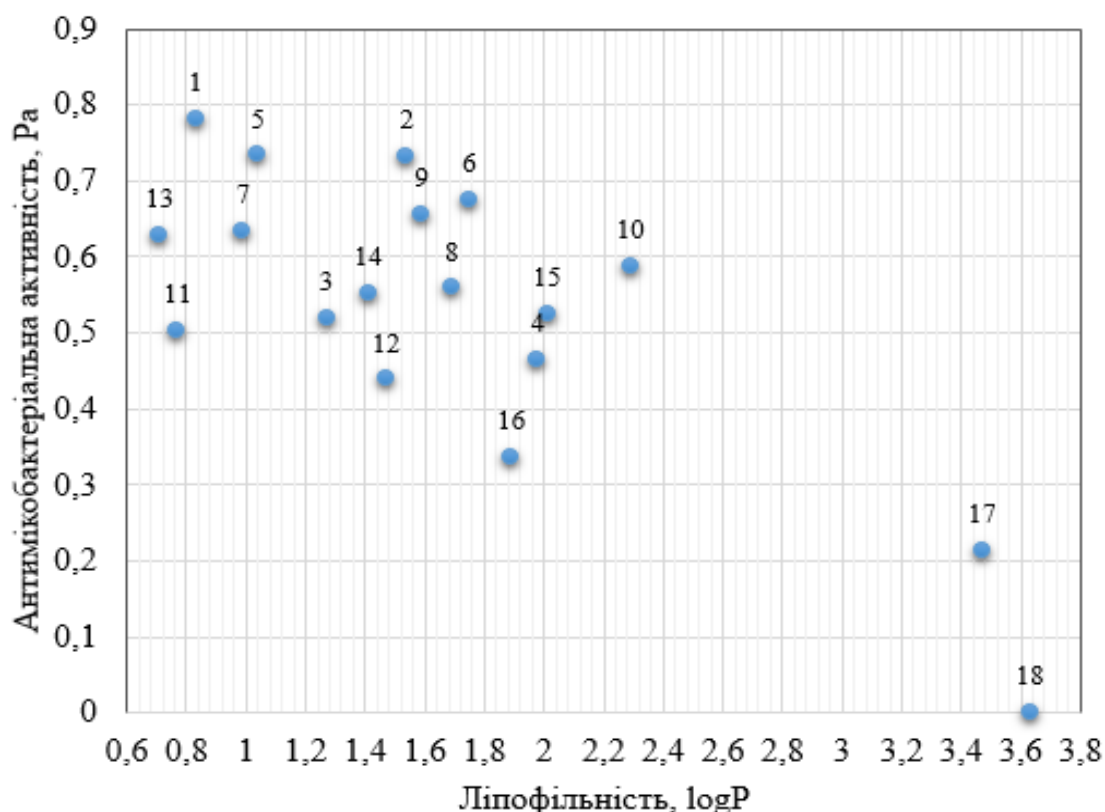


Рис. 1. Залежність ймовірності прояву антимікобактеріальної активності похідних 4-гідразінохіноліну від ліпофільності

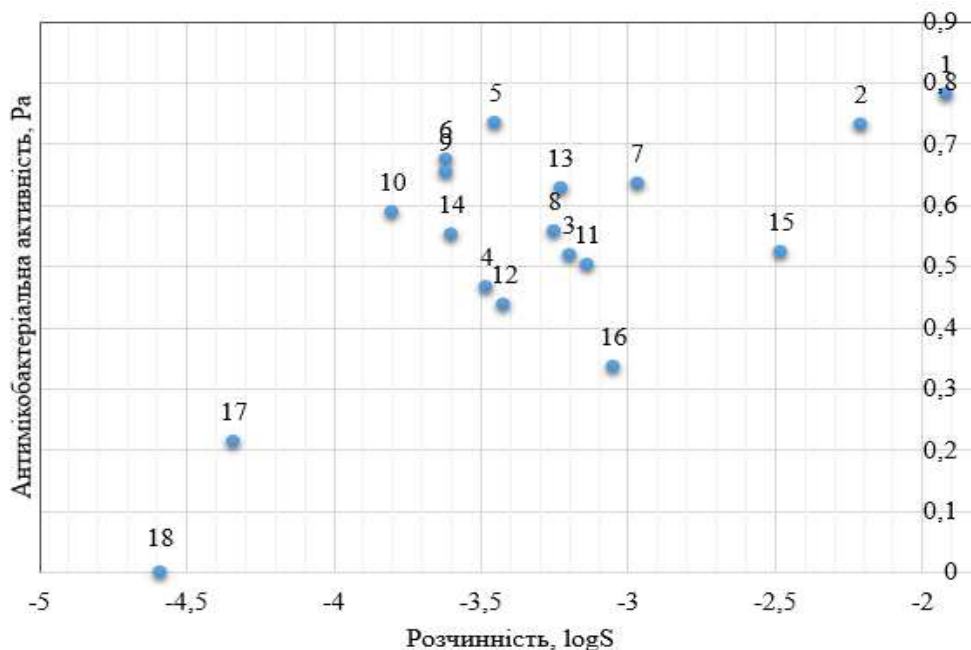


Рис. 2. Залежність ймовірності прояву антимікобактеріальної активності похідних 4-гідразинохіноліну від розчинності

Таблиця 2 – Гостра токсичність похідних 4-гідразинохіноліну ( $LD_{50}$ , mg/kg)

Сполука	В/о введення	В/в введення	Оральне введення	Підшкірне введення
1	61,49	95,9	319,6	250,2
5	96,6	230,9	661,9	318,2
9	500,9	89,15	669,1	1341,0
17	222,9	73,4	361,7	421,6

Експериментально досліджено при в/о введенні гостру токсичність сполуки **17** – літію (*(E)*-2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиніліден)пентандіоату).  $LD_{50}$  для неї складає  $357 \pm 28$  мг/кг. Ці дані доволі відрізняються від токсичності, що визначено *in silico* ( $LD_{50} = 222,9$  мг/кг).

Цитотоксичну та цитостатичну дію вивчено шляхом дослідження впливу сполуки на поділ та ріст клітин у кореновому тесті на паростках огірка (рис. 3.).

Дослідження на прокаріотах показали, що пігментстимулювальна здатність підсилюється пропорційно концентрації літію (*(E)*-2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиніліден)пентандіоату (**17**) у поживному середовищі. Ця тенденція спостерігається для культур *Ps. fluorescens*, *Ps. fluorescens*, *S. marcescens*, причому інтенсивність синтезу пігменту в цих бактерій залежить від методу посіву бактеріальної культури на середовище.

Необхідно зазначити, що незалежно від методу посіву культури, максимум синтезу пігменту спостерігається при концентрації сполуки (**17**) 100 мг/л.

Вплив речовини на ріст біомаси бактеріальних культур на МПБ при концентрації сполуки (**17**) 100 мг/л, при початковій оптичній щільності суспензій в інтервалі 0,1-0,2 одиниці показав, що через 22 години культивування для культур *Ps. fluorescens*, *Serratia marcescens* оптична щільність у контролі була меншою ніж у досліді. Так, для *Ps. fluorescens* оптична щільність у контролі була 1, а в досліді – 1,19; для *Serratia marcescens* 0,77 й 1,45 відповідно. А для культури *Ps. iodinum* спостерігалася практична рівність значень оптичної щільності – 1,6 у контролі, і 1,55 у досліді. У такий спосіб стимулюючий ефект росту біомаси викликаний присутністю сполуки (**17**), спостерігається тільки для однієї культури *S. marcescens*.

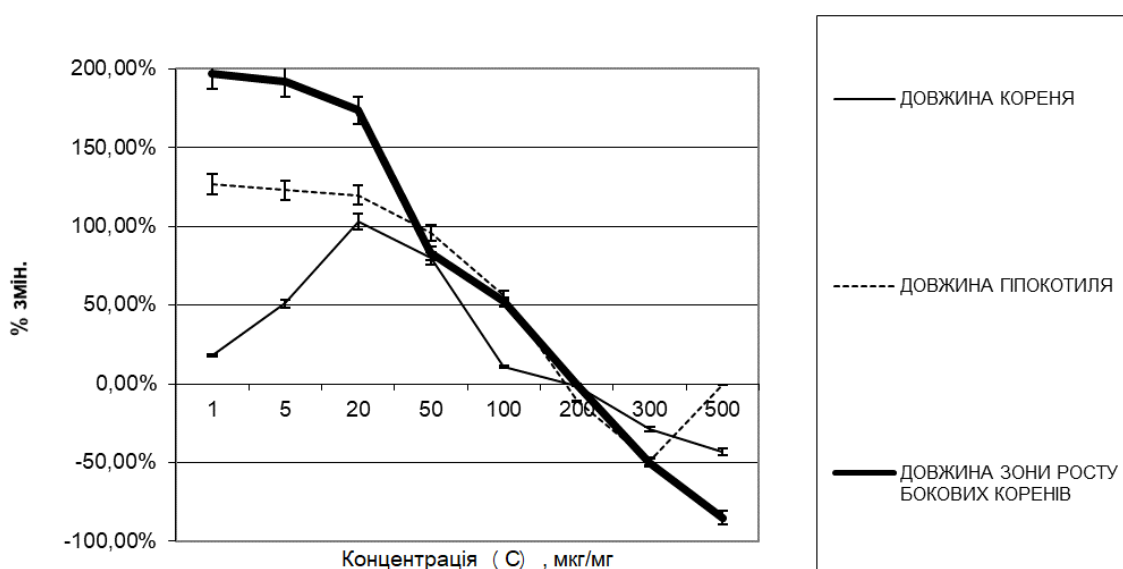


Рис. 3. Цитотоксична дія літію (*E*)-2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиніліден)пентандіоату (**17**)

### Обговорення

Біологічна активність розглядається як внутрішня властивість речовини, що залежить тільки від її структури. Сучасні комп'ютерні програми, що використовують однаковий опис хімічної структури та універсальний математичний алгоритм залежностей «структура–активність», дозволяють прогнозувати велику кількість імовірних видів для БАР. Система PASS прогнозує за структурною формулою хімічної речовини понад 1000 видів БА, включаючи основні та побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність і ембріотоксичність<sup>5</sup>.

Ліпофільність сполук має принципове значення при розробці потенційних ліків. Ця характеристика легко модулюється за допомогою використання відповідного MD (Log P) і найчастіше використовується для оцінки здатності речовини долати біологічні мембрани<sup>13</sup>. Для деяких речовин саме наявність цієї властивості є необхідною умовою прояву біологічної активності середовищем. LogP є компонентом відомого фільтра для потенційних БАР – «правила Ліпінського». Це емпіричне правило, що дозволяє оцінити біодоступність хімічної сполуки з певним набором фармакологічних активностей та його здатність бути потенційним лікарським препаратом.

Зазвичай ліпофільні групи являють собою вуглеводневі або флуорувуглецеві радикали<sup>14</sup>. У загальному випадку, збільшення ліпофільності можна спостерігати при введенні функціональних груп або радикалів у такий послідовності: карбоксильна > гідроксильна > альдегідна > кетогрупа > аміногрупа > аміногрупа > аміногрупа > імідогрупа (гідрофільні групи) і метил > метилен > етил > пропіл > вищий алкіл > феніл (гідрофобні радикали). Наявність полярних угруповань (-COOH, -OH) збільшує гідрофільність молекули. Також спостерігається збільшення ліпофільності при введенні галогенових замісників (Cl, Br, I), оскільки в їх присутності збільшуються дисперсійні сили, які відіграють досить важливу роль для взаємодій ліпофільних речовин з оточенням і всередині себе<sup>15,16</sup>. Тому важливе значення має дизайн потенційних БАР. Це було реалізовано шляхом уведення певних функціональних груп (насамперед CH<sub>3</sub> та COOH) до базової структури 4-гідразинохіноліну (сполука **1**).

Усі досліджувані 4-гідразинохіноліни можуть виявляти, згідно з результатами PASS online, антимікобактеріальну активність. Згідно з результатами, що наведено на рис. 1 та рис. 2, спостерігається тенденція до зменшення біодії шляхом уведення додаткового карбоксильного зв'язку -COOH (похідні кислоти) до залишку оксокарбонної кислоти (сполуки **11**, **12**, **16**)<sup>17</sup>.

Інтерес становить залежність «ліофільність/розчинність – біологічна активність». Спостерігається тенденція зниження ймовірності прояву біологічного ефекту для цього ряду сполук зі збільшенням ліпофільності вище ніж  $\text{Log } P = 2,0$  (рис. 1).

Гостра токсичність – це складне явище, яке включає дію хімічних речовин за допомогою різних біохімічних механізмів. Значення  $\text{LD}_{50}$  є однією з важливих характеристик гострої токсичності, яка відповідає дозі, що спричиняє 50% смертність протягом 24 годин після введення<sup>5,10</sup>. Гостра оральна, шкірна та інгаляційна токсичність, яку досліджують на експериментальних тваринах, є важливим параметром для загальної оцінки токсикологічного ризику. Водночас пероральна, в/о та в/в гостра токсичність є важливою при розробці препарату<sup>18</sup>. Вивчення гострої токсичності є обов'язковим етапом дослідження потенційних лікарських препаратів, оскільки дозволяє оцінити небезпечність речовин для здоров'я за умов короткотривалої дії та визначити клас токсичності й широту терапевтичної дії<sup>19,20</sup>.

4-Гідразинохіноліни – досить токсичні сполуки, і блокування в їхній структурі вільної первинної аміногрупи, як і для гідразидів кислот або гідразонів ацильних похідних, у більшості випадків сприяє зниженню гострої токсичності. Уведення електрондонорних замісників (6-OMe та 6-OEt) взагалі призвело до підвищення токсичності в 3-7 разів<sup>9</sup>. У зв'язку з цим важливе значення для прояву токсичного ефекту має природа оксокомпоненти в

структурі похідних 4-гідразинохіноліну<sup>21</sup>. Установлено, що літію (E)-2-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиноліден)пентандіоат відноситься за токсикологічною класифікацією до малотоксичних речовин<sup>11</sup> ( $\text{LD}_{50}$  складає  $357 \pm 28$  мг/кг). Експериментально доведено, що ця речовина є менш токсичною, ніж це було визначено *in silico* за допомогою програмного забезпечення GUSAR.

Вивчення рістрегулювальної активності сполуки **17** показало, що ця сіль літію найбільш активна як цитокін. Вона показала збільшення на 200% довжини зони росту бокових коренів, 125% довжини гіпокотилу та 100% довжини кореня. Цікаво, що перехід від рістетимулювальної дії до цитотоксичної на всіх 3-х показниках відбувається при одній концентрації – 200 мкг/мл.  $\text{ED}_{50}$  та  $\text{IC}_{50}$  знаходяться приблизно однаково для всіх показників, для довжини кореня їх два (8 та 75 мкг/мл).

### Висновки

Створено комбінаторну бібліотеку похідних оксокислот 4-гідразинохіноліну та хемометрично вивчено їхні фізико-хімічні характеристики й потенційні біологічні властивості. Експериментально встановлено, що похідні 4-гідразинохіноліну мають високий біологічний потенціал, проявляють рістрегуляторну і пігментоутворювальну дію при помірній токсичності та не шкодять мікроорганізмам. Сукупність фізико-хімічних показників та біологічної активності дозволяє цьому класу органічних сполук окреслити загальну картину їх перспективності для подальшого дослідження.

### Література

- (1) Ekins, Mestres, J., and Testa. B. *In silico* pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. *British Journal of Pharmacology*. **2007**, 152 (1), 21-37. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707306
- (2) Brazhko, A., Zavgorodniy, M., Karpun, E., Brazhko, E., Romanenko, Y., and Bogdan, A. Хемометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*. **2019**, 1 (54), 36-42. DOI: 10.15587/2313-8416.2019.155424
- (3) Savini, L., Chiasserini, L., Gaeta, A., and Pellerano, C. Synthesis and anti-tubercular evaluation of 4-quinolyldhydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2002**, 10 (7), 2193-2198. DOI: 10.1016/s0968-0896(02)00071-8



- (4) Thomas, J., Berkoff, C. E., Flagg, W. B., Gallo, J. J., Haff, R. F., Pinto, C. A., Pellerano, C., and Savini, L. Antiviral quinolinehydrazones. Modified Free-Wilson analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1975**, 18 (3), 245-250. DOI:10.1021/jm00237a005
- (5) Иванов В.Б. Клеточные основы роста растений. М.: Наука, **1982**. 185 с.
- (6) Virtual Computational Chemistry Laboratory - <http://146.107.217.178/lab/alogps/>
- (7) Musiol, R., Jampilek, J., Podeszwa, B., Finster, J., Tabak, D., Dohnal, J., and Polanski, J. RP-HPLC determination of lipophilicity in series of quinoline derivatives. *Open Chemistry*. **2009**, 7 (3). DOI: 10.2478/s11532-009-0059-2
- (8) Prozorovskiy V. B, Prozorovskaya M. P, Demchenko V. M. Express-method for evaluation of maen effective dose and it deviation. *Farmakologiya i toksykologiya*. **1978**, 4: 497. Russian.
- (9) Веб-сервіс для прогнозування гострої токсичності сполук для ссавців [Електроний ресурс]. – URL : <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>
- (10) Principles of general ethics for experiments on animals. *Endokrynolohiia*. **2003**, 8 (1): 142-5. Ukrainian.
- (11) Stefanov O. V., editor. Preclinical study of drugs (methodical recommendation). [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)] Kyiv: Avitsena; **2001**. Ukrainian.
- (12) Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам / Под ред. М. О. Бригера.-3-е изд. М.: Медицина, **1982**. 462 с.
- (13) Ciura, K., Fedorowicz, J., Andrić, F., Greber, K. E., Gurgielewicz, A., Sawicki, W., and Sączewski, J. Lipophilicity Determination of Quaternary (Fluoro)Quinolones by Chromatographic and Theoretical Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. **2019**, 20 (21), 5288. DOI: 10.3390/ijms20215288
- (14) Ferreira, M. D. L., Gonçalves, R. S., Cardoso, L. N. D. F., Kaiser, C. R., Candéa, A. L., Maria Das Graças M. De O. Henriques, Lourenço, M. C., Bezerra, F. A., and Souza, M. V. N. D. Synthesis and Antitubercular Activity of Heteroaromatic Isonicotinoyl and 7-Chloro-4-Quinoliny Hydrazone Derivatives. *The Scientific World JOURNAL*. **2010**, 10, 1347–1355. DOI: 10.1100/tsw.2010.124
- (15) Asif, M. A review on antitubercular activity of some 2-isonicotinoylhydrazinecarboxamide, 5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine, N-(E)-heteroaromatic-isonicotino-hydrazide and 1-(7-chloroquinolin-4-yl)-2-(heteroaromatic) methylene hydrazone derivatives. *Pakistan Journal of Chemistry*. **2014**, 4 (2), 132–141. DOI: 10.15228/2014.v04.i03.p06
- (16) Stańczak, A., Rzeszowska-Modzelewska, K., and Lewgowd, W. Determination of the lipophilicity of pyrimido[5,4-c]quinoline derivatives by reversed-phase thin-layer chromatography. Part 1. Lipophilicity of pyrimido[5,4-c]quinolin-4(3H)-ones and 1,2,3,4-tetrahydropyrimido[5,4-c]quinolin-2,4-diones. *Journal of Planar Chromatography – Modern TLC*. **2002**, 15 (3), 169–176. DOI: 10.1556/JPC.15.2002.3.2
- (17) Al-Sha'Alan, N. Antimicrobial Activity and Spectral, Magnetic and Thermal Studies of Some Transition Metal Complexes of a Schiff Base Hydrazone Containing a Quinoline Moiety. *Molecules*. **2007**, 12 (5), 1080–1091. DOI: 10.3390/12051080
- (18) Birkholz, D. A., Coutts, R. T., Hrudey, S. E., Danell, R., and Lockhart, W. Aquatic toxicology of alkyl-quinolines. *Water Research*. **1990**, 24 (1), 67–73. DOI: 10.1016/0043-1354(90)90066-F
- (19) Birkholz, D. A., Coutts, R. T., Hrudey, S. E., Danell, R., and Lockhart, W. Aquatic toxicology of alkyl-quinolines. *Water Research*. **1990**, 24 (1), 67–73. DOI: 10.1016/0043-1354(90)90066-F
- (20) Korotkova, E., Avramchik, O., Angelov, T., and Karbainov, Y. Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives. *Electrochimica Acta*. **2005**, 51 (2), 324–332. DOI: 10.1016/j.electacta.2005.04.031
- (21) Бражко О. А., Омельянчик Л. О., Коваленко Д. С., Завгородний М. П. Біологічна активність похідних 2- та 4-гідразиноїнолінів / Запорізький державний університет, Вісник ЗНУ. Фізико-метаматичні науки. Біологічні науки. **2004**, 2, 108-112.