

УДК 547.831:6

Романенко Я.І. <http://orcid.org/0000-0001-9415-8391>

Лагрон А.В. <http://orcid.org/0000-0001-6076-8386>

Бражко О.А. <http://orcid.org/0000-0002-5212-2689>

ПОХІДНІ 4-ГІДРАЗИНОХІНОЛІНУ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

© Романенко Я.І.¹, Лагрон А.В.², Бражко О.А.²

¹Донецький національний медичний університет, м. Лиман,
E-mail: zmunchilo18@gmail.com

^{2,3} Запорізький національний університет, м. Запоріжжя,
E-mail: alicelagron@gmail.com; a.brazhko@mail.ru

<https://doi.org/10.34142/2708-583X.2019.21.01>

Проведено літературний аналіз біологічної активності похідних 4-гідразинохіноліну. Показано різноманітність дії даного класу органічних сполук. Найбільш перспективними є види, що пов'язані з антимікобактеріальною та антималярійною активністю. Встановлено, наявність замісників у 6-му та/або 8-му положенні хінолінової системи підвищує, а в положенні 5 і 7 – знижує антималярійну та протибактеріальну активності. Дослідження показали, що 4-гідразинхіноліни мають досить високу токсичність, а ведення електронодонорних замісників призводить до підвищення токсичності в 3-7 разів. Також токсичність зростає в ряду $H < K < Na$, що пов'язують із зростанням розчинності у вищезгаданих сполуках. 4-гідразинохіноліни проявляють виражену антиоксидантну дію, за рахунок блокування гідразиногрупи на залишку α -кетоглутарової кислоти антиоксидантний ефект зменшується, це також пов'язано з їх поганою розчинністю в середовищах. Хіноліногідразони було досліджено в якості інгібіторів транскриптази, ферменту перетворення ретровірусів. Інгібуюча активність отриманих сполук зменшується в ряді $M-MuIV > RAV-2 > ВІЧ-1$. Цитотоксичність цих сполук було оцінено за допомогою аналізу Мосманса на лінії клітин J774, інфікованих BCG (*bacille Calmette-Guerin*). У цьому аналізі при $RI=4-O$ Me виявлено нецитотоксичним для клітин-господарів в ефективних концентраціях (МІК 2,5 мг/мл) для інгібування зростання *M. Tuberculosis*. Вивчено вплив динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти на синтез пігменту в пігментуючих бактеріях родів *Pseudomonas* та *Serratia*. Максимальний ефект спостерігався при концентрації 100 мг/л. Пігментстимулююча здатність підсилюється пропорційно концентрації 2-метил-4-іл-гідразон α -кетоглутарової кислоти в живильному середовищі (демонструють цю тенденцію для культур *Ps. fluorescens iodinum*, *Pseudomonas fluorescens*, *S. Marcescens*). Вивчені речовини можна розглядати як основи для створення нових біологічно активних сполук.

Ключові слова: 4-гідразинохіноліни, похідні 4-гідразинохінолінів, біологічна активність.

ВСТУП

Гідразин та його похідні використовуються в якості лікарських препаратів, але через особливості будови деякі з них займають одне з перших місць серед лікарських препаратів, що викликають гострі медикаментозні ураження печінки. Пари гідразину викликають подразнення слизових очей і дихальних шляхів з розвитком токсичного

набряку легенів і токсичної пневмонії. При попаданні на шкіру або слизові оболонки очей і порожнини рота рідкого гідразину розвивається хімічний опік тканин. А його резорбтивна дія проявляється в ураженні центральної нервової системи, крові, печінки і нирок [2, 17].

Похідні гідразинохінолінів відіграють важливу роль у медицині та ветеринарії. Відомо, що вони

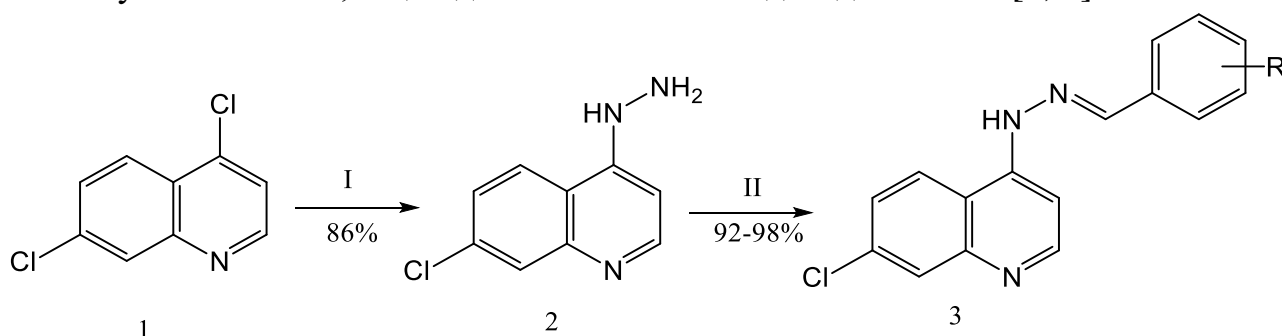
володіють різноманітними фармакологічними властивостями і є гарними протимікробними, антизапальними, протисудомними, фунгістатичними, протівірусними, антималярійними, протитуберкульозними та цитостатичними препаратами [14, 15, 20, 26].

ОСНОВНА ЧАСТИНА

В результаті прогресивного розвитку хімії, медицини та біологічних наук йде активний пошук сполук на основі гетероциклів, які проявляють різноманітну біологічну активність. Серед гетероциклічних сполук заміщені хіноліни досить важливі через їх широкий спектр біологічної дії. Було проведено різноманітні структурні модифікації для посилення протималярійної та антимікробної активності похідних хіноліну шляхом введення в молекулу різних функціональних груп. Високо реакційними положеннями для хіноліну є 2 та 4, що дозволяє

модифікувати гетероциклічну систему й одержати нові сполуки. Приєднання у цих положеннях азагетероциклу та залишку гідразину призводить до зменшення токсичності та появи нових цікавих для дослідників видів біологічної дії [4, 11, 16].

Одними з важливих представників гідразинозаміщених є похідні 7-хлоро-4-гідразинхіноліну, які проявляють протитуберкульозну та антималярійну активності, є гарними протигрибковими засобами [4, 6, 9, 11, 12, 13]. Синтез даних сполук відбувається наступним чином: в результаті реакції 4,7-дихлор-охіноліну з гідразин гідратом (80%) в абсолютному етанолі протягом 4 годин отримують 7-хлоро-4-гідразинхінолін (2), з якого за допомогою кип'ятіння з аренальдегідами у толуолі виділяють гідразонові сполуки (рис. 1). Після закінчення реакції розчинник видаляють і отримують продукти з виходом до 92-98% [1, 8].



I: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (80%), MeOH, 4 год.

II: аренальдегід, толуол, 3 год.

R=2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 2-OH, 3-OH, 4-OH, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2-CN, 3-CN, 4-CN, 3-NO₂, 4-CH₃

Рис. 1 – Схема синтезу 4-гідразинохінолінів та їх гідразонів

При вивченні фармакологічних властивостей 4-гідразинхінолінів було встановлено, що вони

володіють не тільки антималярійною, а й протибактеріальною активностями. Наявність замісників

у 6-му та/або 8-му положенні хінолінової системи підвищує, а в положенні 5 і 7 – знижує активність [4, 28].

Досліджено зв'язок між структурою і активністю проти-вірусних N-хінолін-4-іл-N'-бензиліденгідазину методом лінійного дискримінантного аналізу (ЛДА). Дослідження показали, що наявність замісників у положеннях 6 або 8 хінолінової системи підвищує активність, в той час як наявність метоксигруп в п-положенні фенільного фрагменту знижує активність [28].

Дослідження показали, що 4-гідазинхіноліни (I-III) (рис. 2) мають досить високу токсичність. Введення електронодонорних замісників (6-OMe та 6-OEt) призводить до підвищення токсичності в 3-7 разів. Блокування залишку гідазину оксокомпонентою в гідразонах α -кетоглутарової кислоти та її солей (IV-XII) (рис. 2) сприяє значному зменшенню токсичності. Отримані дані свідчать про зростання токсичності в ряду $H < K < Na$, що пов'язують із зростанням розчинності у вищезгаданих сполуках [4].

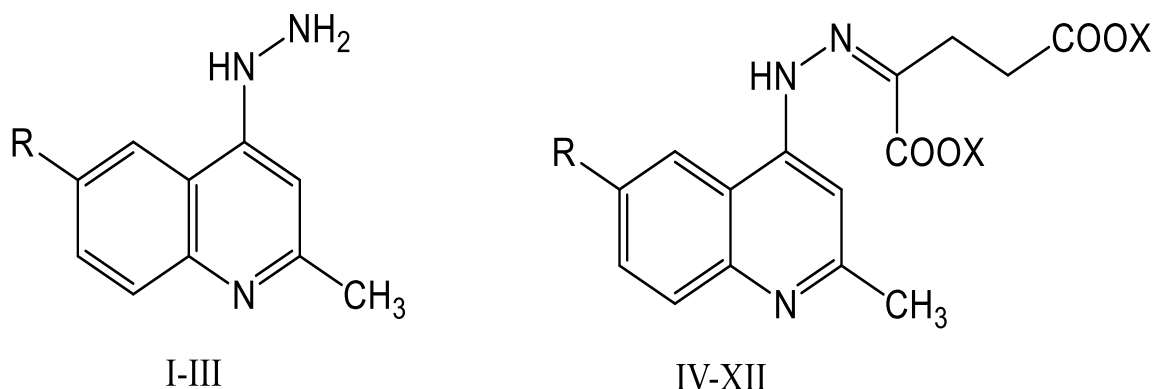


Рис. 2 – Похідні 4-гідазинхінолінів та гіdraзонів α -кетоглутарової кислоти та її солей

I-R=H;

II-R=OCH₃;

III-R=OC₂H₅;

IV-R=H, X=H;

V-R=OCH₃, X=H;

VI R=OC₂H₅, X=H;

VII-R=H, X=Na;

VIII-R=H, X=K;

IX-R=OCH₃,

X=Na; X R=OCH₃, X=K;

XI-R=OC₂H₅, X=Na;

XII-R=OC₂H₅, X=K.

На моделях ініціації вільно-радикального окиснення до-сліджено антиоксидантну активність 4-гідразинопохідних хіноліну. За результатами дослідження видно (можна зробити висновки), що дія гідразонів (IV-XII, рис.2) значною мірою визначається характером катіонів у залишку α -кетоглутарової кислоти. 4-гідразинохіноліни (I-III) проявляють виражену антиоксидантну дію, а сполуки IV-VI за рахунок блокування гідразиногрупи на залишку α -кетоглутарової кислоти зменшує антиоксидний ефект, це

також пов'язано з їх поганою розчинністю в середовищах. При заміні протонів гідрогену на катіони натрію або калію (солі) у карбоксильних групах зростає антиоксидантна активність та розчинність даних сполук [4].

Дилітєва сіль 2-метилхінолін-4-ілгідразону α -кетоглутарової кислоти (рис. 3) проявляє депримируючу активність. Наявність двох літєвих катіонів призводить до підвищення дії за рахунок покращення розчинності [10].

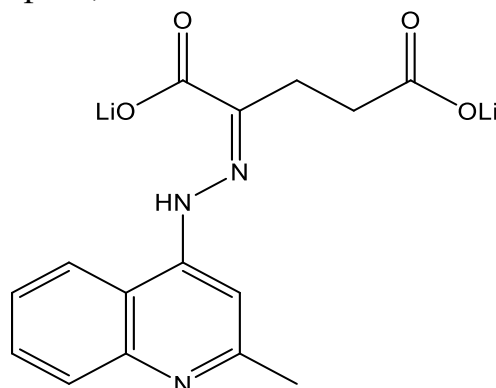


Рис. 3 – Дилітєва сіль 2-метилхінолін-4-ілгідразону α -кетоглутарової кислоти

Антималарійну активність щодо хлорохіночутливого штаму *Plasmodium falciparum* можна оцінити за допомогою серії синтезованих хінолілгідразонів, описаних у літературі. Одна зі сполук виявила активність у 6 разів вище, ніж хлорохін, і жодна з активних сполук не інгібувала утворення β -гематину

in vitro в тому ж діапазоні, що і хлорохін [13]. Сполуки ряду N_1 -ариліден- N_2 -хіноліл та N_2 -акринілгідразонів (4 і 5, рис. 4) ефективні як потенційні антималарійні препарати. Вони виявляли антиплазموцидну активність по відношенню до хлорохінчутливого штаму [24].

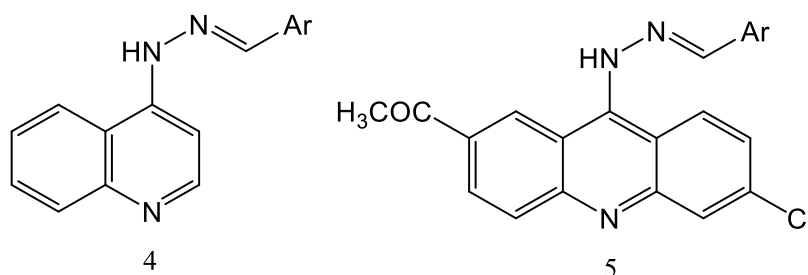


Рис. 4 – Сполуки ряду N_1 -ариліден- N_2 -хіноліл- та N_2 -акринілгідразонів

Протипухлинну активність було виявлено у похідних 4-[2,2-біс-(2-хлороетил)гідразиніл]хіноліну (рис. 5) [21].

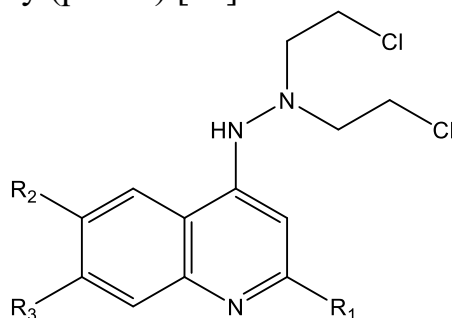


Рис. 5 – Похідні 4-[2,2-біс-(2-хлороетил)гідразиніл]хіноліну

4-Хінолінгідразони (рис. 6) володіють антималярійною, антимікоплазматичною, антицестодною (стьожкові черви), туберкульозостатичною й антивірусною активністю [18, 19, 23]. Заміна гідрогену в положенні R_2 на метоксигрупу, а також в положенні R_3 на етоксигрупу

збільшує антивірусну активність; заміна Н на CH_3O в положенні R_4 зменшує антивірусну активність; із досліджених R_5 замісників, найбільший ефект проявили наступні: $R_5=3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$ або 3,4,5- $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2$ [19].

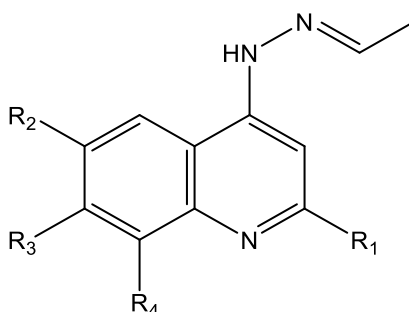


Рис. 6 – 4-хінолінгідразони

У літературі [9, 22] відома протигрибкова активність гідразонів з різними радикалами і виражена вона як мінімальна інгібіторна концентрація (МІК) та мінімальна фунгіцидна концентрація (МФК) проти 8 штамів *S. albicans*. Дві сполуки ($R=2\text{-F}$ та $R=4\text{-CH}_3$) проявляли значну протигрибкову активність у порівнянні зі стандартним препаратом флуконазолом. Гідразон ($R=2\text{-F}$) виявляв найбільшу активність – МІК = 25 мкг/мл; МФК = 50 мкг/мл.

Для гідразонів $R=3\text{-F}$, 4-F , 2-Cl , 2-OH , 3-OH , 4-OH , 2-OCH_3 , 3-OCH_3 ,

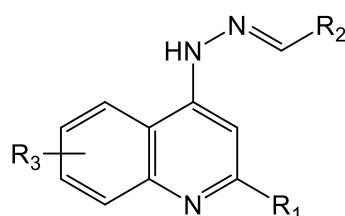
4- OCH_3 , 2- CN , 3- CN , 4- CN , 3- NO_2 , значення МІК і МФК були вищими, ніж 200 мкг/мл. В цих випадках речовина вважається неактивною. Атом хлору у 2-му положенні не виявив протигрибкової активності. Гідразон ($R=\text{CH}_3$) показав найкращі значення МІК і МФК – 40 мкг/мл для всіх грибів, за винятком *S. tropicalis*, а також низьку цитотоксичність – 82% життєздатних клітин при 50 мкг/мл через 24 год. [9].

Andre Candea дослідив серію 7-хлоро-4-хінолінілгідразонів на предмет їхньої антимікобактеріальної дії [27]. Якщо в

структуру ввести наступні радикали - $R_1 = 4\text{-OMe, F, Cl, Br, OMe, NO}_2, \text{CN}$, то з'являються нові властивості. Деякі речовини демонстрували кращу активність (МІК: 2,5-6,25 мг/мл) порівняно зі стандартним препаратом етамбутолом (МІК: 3,25 мг/мл). SAR показав, що сполуки з атомами фтору, хлору, гідрокси- або метоксигрупами володіють значною дією, тоді як бромо-, нітро- і ціаноаналогі показали знижену активність. Цитотоксичність цих сполук було оцінено за допомогою аналізу Мосманса на лінії клітин J774, інфікованих *BGC (bacille Calmette-Guerin)*. У цьому аналізі при $R_1 = 4\text{-OMe}$ показано 100% життєздатних клітин при дозі 100 мг/мл і, таким чином, виявлено нецитотоксичним для клітин-господарів в ефективних концентраціях (МІК 2,5 мг/мл) для інгібування зростання *M. tuberculosis* [27]. **Увага! Істочник ссылки не найден.**

Похідні хіноліл-4-гідразону (рис. 7) та їх антимікобактеріальна

активність було досліджено у роботі Sandra Gemma. Ці сполуки демонстрували кращу антимікобактеріальну активність (МІК: 0,6 до 10,0 мМ) у порівнянні зі стандартним гідразидом ізонікотинової кислоти (ГІНК) (МІК: 0,36 мМ). Дві похідні **1a** і **1b** показали 100% інгібування росту при МІК: 0,6 мМ. Цитотоксичність *in vitro* (IC50) **1a** і **1b** у клітинній лінії *Vero* виявилася відповідно 0,45 мг/мл (SI: 2,27) і 0,21 мг/мл (SI: 1,05). SAR показав, що функціональні групи як у хіноліні (R_2), так і в арилгідразоні (R_3) модулюють активність антимікобактерій. Введення 7-OMe у кільце хіноліну сприяло підвищенню антимікобактеріальної активності, особливо при поєднанні з нафтильним кільцем у фрагменті гідразону. На підставі структури активності автори висловили думку, що електронні ефекти хінолінового фармакофору та загальна ліпофільність молекули відіграють важливу роль у визначенні оптимальної антимікобактеріальної активності [7, 25].



$R_1 = \text{H, Me; } R_2 = \text{арил, гетерил; } R_3 = 6\text{-OMe, } 7\text{-OMe}$

Рис. 7 – Похідні хіноліл-4-гідразону

Хіноліногідразони було досліджено в якості інгібіторів транскриптази, ферменту перетворення ретровірусів (рис 8). Приведені результати біологічних

випробувань на вірусах M-MuIV, RAV-2 та ВІЧ-1. Інгібуюча активність отриманих сполук зменшується в ряді M-MuIV > RAV-2 > ВІЧ-1 [3].

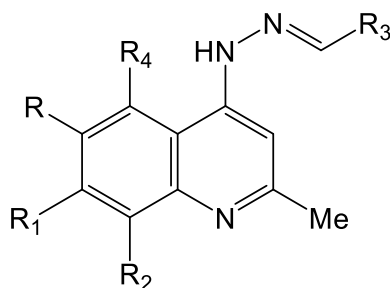


Рис. 8 – Похідні хіноліногідрозонів

Вивчено вплив динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти на синтез пігменту в пігментоутворюючих бактеріях родів *Pseudomonas* та *Serratia*. Максимальний ефект спостерігався при концентрації 100 мг/л. Така концентрація не впливає на ріст біомаси в МПБ у *Ps. fluorescens*, *Ps. iodinum*, а стимуляція спостерігається лише у *Serratia marcescens* [18].

В іншому літературному джерелі було підтверджено ці дані та описано весь процес дослідження [5]. Також, було вказано, що пігментстимулююча здатність підсилюється пропорційно концентрації 2-метил-4-іл-гідрозон α -кетоглутарової кислоти в живильному середовищі (демонструють цю тенденцію для культур *Ps. fluorescens iodinum*, *Pseudomonas fluorescens*, *S. marcescens*). Спостерігалася залежність інтенсивності синтезу пігменту в цих бактеріях від методу та середовища посіву бактеріальної культури.

ПІДСУМОК

Отже, аналіз літературних даних свідчить про широкий спектр біологічної активності 4-гідразинохінолінів. Вони є гарними проти-мікробними, антизапальними, проти-

грибковими, антивірусними, проти-малярійними та проти-туберкульозними засобами. Останнім часом у літературі можна знайти досить цікаві дослідження біологічної активності похідних 4-гідразинохінолінів, що свідчить про потребу їх подальшого вивчення.

Список використаних джерел

1. Al-Sha'alan, N.H. (2007) Antimicrobial activity and spectral, magnetic and thermal studies of some transition metal complexes of a Schiff base hydrazone containing a quinoline moiety. *Molecules* 12, 1080–1091.
2. Audrieth L.F. Ogg, Betty Ackerson. (1951) The chemistry of hydrazine. New York: Research Associate University of Illinois.
3. Bartolucci C., Cellai L., Di F. Patrizia [and other].(1992) Quinolinehydrazones as inhibitors of retroviral reverse transcripase. *Farmaco*. 6:47.
4. Brazhko A.A., Omelyanchick L.O., Kovalenko D.S., Zavgorodny M.P. (2004) Biological activity of derivatives of 2-and 4- hydrazinquinolines Bulletin of Zaporizhzhya National University: Collection of scientific articles. Physical and mathematical sciences. Biological Sciences. 2:108-112
5. Brazhko, A., Zavgorodny, M., Karpun, E., Brazhko, E., Romanenko, Y., and Bogdan, A. (2019) Хемоетричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*. 1 (54), 36-42. DOI: 10.15587/2313-8416.2019.155424
6. Candéa, A.L.P., Ferreira, M.L., Pais, K.C., Cardoso, L.N.F., Kaiser, C.R., Henriques, M.G.M.O., et al. (2009) Synthesis and antitubercular activity of 7-chloro-4-quinolinyhydrazones derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19:6272–6274.
7. Candéa ALP, Ferreira MDL, Pais KC, et al. (2009) Synthesis and antitubercular activity of 7-chloro-4-quinolinyhydrazones derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*.19:6272–4.
8. Devi K. R., Rao Patnaik K.S.K., Ashok D., Bathula R., Rani S. Sh., Vasudha B., (2017) Synthesis of different quinolone derivatives by microwave irradiation

- method, *J Global Trends Pharm Sci.*; 8(1): 3609 – 3613
9. Duval, A.R., Carvalho, P.H., Soares, M.C., Gouvêa, D.P., Siqueira, G.M., Lund, R.G., et al. (2011) 7-Chloroquinolin-4-yl arylhydrazones derivatives: synthesis and antifungal activity. *The Scientific World Journal* 11, 1489–1495. DOI 10.1100/tsw.2011.141
 10. Dylitiyeva sil' 2-metylkhinolin-4-ilhidrazonu a-ketohlutarovoyi kysloty, shcho proyavlyaye depyrimyryuchu aktyvnist': pat. 78456 Ukrayiny. MPK: C07D 215/00, C07D 215/38; opubl. 15.03.2007, 3 s
 11. Fattorusso, C., Campiani, G., Kukreja, G., Persico, M., Butini, S., Romano, M.P., et al. (2008) Design, synthesis, and structure–activity relationship studies of 4-quinolinyl and 9-acridinylhydrazones as potent antimalarial agents. *J. Med. Chem.* 51: 1333–1343.
 12. Ferreira, M.L., Goncalves, R.S.B., Cardoso, L.N.F., Kaiser, C.R., Candea, A.L.P., Henriques, M.G.M.O., et al. (2010) Synthesis and antitubercular activity of heteroaromatic isonicotinoyl and 7-chloro-4-quinolinyl hydrazone derivatives. *The Scientific World Journal* 10: 1347–1355.
 13. Gemma S., Savini L., Altarelli M. [and other]. (2009) Development of antitubercular compounds based on a 4-quinolylhydrazone scaffold. Further structure–activity relationship studies. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 17: 6063–6072.
 14. Isloor M., Kalluraya B. and Shetty P., (2009) *Eur. J. Med. Chem.* 44:3784–3787.
 15. Isloor A. M., Sunil D., Shetty P., Malladi S., Pai K. S. R. and Maliyakkal N., (2013) *Med. Chem. Res.* 22:758–767.
 16. Kouznetsov, V.V. and Gómez-Barrio, A. (2009) Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 44: 3091–3113.
 17. Kutsenko S.A., Butomo N.V., Grebenyuk A.N. et al. (2004) *Voyennaya toksikologiya, radiobiologiya i meditsinskaya zashchita / SPb.: Foliant.*
 18. Lakshmi N. S., Young K. S., Sung O. B., Varada R. A., (2012) Review on Analytical and Biological applications of Hydrazones and their Metal Complexes. *E-Journal of Chemistry.* 9(3): 1288-1304
 19. Lidak M.YU., Sukhova N.M. (1979) Novyy metod otrymannya pokhidnykh 4-[N,N-bis(2-khloro-etyl)hidrazyn]khinolina. *Khimiya heterotsyklichnykh spolk.* 3:569.
 20. Rai U. S., Isloor A. M., Shetty P., Vijesh A. M., Prabhu N., Isloor S., Thiageeswaran M. and Fun H. K. (2010) *Eur. J. Med. Chem.* 45:2695–2699.
 21. Ryckebusch A, Fruchart JS, Cattiaux L, Rousselot-Paillet P, Leroux V, Melnyk O et al. (2004) Design, synthesis and antimalarial activity of a glyoxylylhydrazone library. *Bioorg Med Chem Lett*; 14:4439-4444.
 22. Rylsky O.F., Kovalenko D.S., Omeljanchik L.O., Brazhko O.A., Kornet M.M. (2005) Researching of biological activity of some derivatives of quinoline. *Bulletin of Zaporizhzhya National University: Collection of scientific articles. Physical and mathematical sciences. Biological Sciences.* 1: 146-151
 23. Savini L., Chiasserini L., Gaeta A., Pellerano C. (2002) Synthesis and Anti-tubercular Evaluation of 4-Quinolylhydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 10:2193–2198.
 24. Singh M. and Raghav N. (2011) Biological activities of hydrazones: A Review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 3(4): 26-32
 25. Singh S., Kaur G., Mangla V., and Gupta M. K. (2014) Quinoline and quinolones: promising scaffolds for future antimycobacterial agents *J Enzyme Inhib Med Chem.* 30(3):492-504. doi: 10.3109/14756366.2014.930454.
 26. Sunil D., Isloor A. M., Shetty P., Chandrakanth B. and Satyamoorthy K., (2011) *Med. Chem. Res.* 20:1024–1032.
 27. Thomas J., Berkoff C., Flagg W. (1975) Antiviral Quinolinehydrazones. A Modified Free-Wilson Analysis. *Journal of Medicinal Chemistry.* 18:245.
 28. Zombar V. (1985) Structure-activity relationship studies of antiviral N-quinolin-4-yl-N'-benzylidenehydrazine derivations by determination analysis *Arzheim – Forsch.* 35(11):114-125

UDC 547.831:6

DERIVATIVES OF 4-HYDRAZINOQUINOLINES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY (REVIEW)

Y.I. Romanenko, A.V. Lagron., O.A. Brazhko

The analysis of the literature about the biological activity of 4-hydrazinoquinolines derivatives was carried out. The variety of actions of this class of organic compounds was depicted. The most promising compounds are the ones that are associated with antimycobacterial and antimalarial activity. It is found out that the presence of substituents in the 6-th and /or 8-th position of the quinoline system increases, and in position 5 and 7 – reduces antimalarial and antibacterial activity. Studies have shown that 4-hydrazinequinolines have a fairly high toxicity, and the maintenance of electron-donating substituents leads to an increase in toxicity by 3-7 times. Their toxicity also increases in the series $H < K < Na$, which is associated with an increase in solubility in the above-mentioned compounds. 4-hydrazinoquinolines have a pronounced antioxidant effect, by blocking the hydrazino group on the α -ketoglutaric acid residue, the antioxidant effect is reduced, which is also due to their poor solubility in the media. Quinolonehydrazones have been investigated as transcriptase inhibitors, a retrovirus conversion enzyme. The inhibitory activity of the obtained compounds decreases in the series $M > MulV > RAV-2 > HIV-1$. The cytotoxicity of these compounds was evaluated by means of Mosman's analysis on a J774 cell line infected with BGC (bacille Calmette-Guerin). During this analysis, at $R1 = 4-OMe$, it was found to be

non-cytotoxic to host cells at effective concentrations (MIK 2.5 mg / ml) to inhibit M. Tuberculosis growth. The effect of disodium salt of 2-methylquinolin-4-yl-hydrazone α -ketoglutaric acid on the synthesis of pigment in pigment-producing bacteria of the genera Pseudomonos and Serratia was studied. The maximum effect was observed at a concentration of 100 mg / L. Pigment-stimulating ability is enhanced in proportion to the concentration of 2-methyl-4-yl-hydrazone α -ketoglutaric acid in the culture medium (this trend is shown for cultures of Ps. Fluorescens iodinum, Pseudomonos fluorescens, S. Marcescens). The studied substances can be considered as the basis for the creation of new biologically active compounds.

Keywords: 4-hydrazinoquinolines, 4-hydrazinoquinoline derivatives, biological activity.

Стаття надійшла 15. 09. 2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензуванн