

## РОЗДІЛ V. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БАР

УДК 547.831:001.891

### ПОХІДНІ S-(ХІНОЛІН-4-ІЛ)-L-ЦИСТЕЇНУ: ВІДОМІ БІОРЕГУЛЯТОРИ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМИ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

(огляд літератури)

Корнет М.М.

*Запорізький національний університет,  
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

kornetmarina77@gmail.com

В огляді узагальнено та систематизовано дані досліджень біологічної активності похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну. Наведено приклади їх використання в медицині. Проаналізовано сполуки, що поєднують у своїй структурі гетероциклічну систему хіноліну та сірковмісні біогенні кислоти, аміни, амінокислоти (зокрема, L-цистеїн та його структурні аналоги) та ін. Огляд наукових публікацій доводить, що таке поєднання призводить до появи нових ефектів і посилення біологічної дії. Аналіз наукових досліджень підтверджує актуальність і перспективність подальшого моделювання та дослідження похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну з метою створення нових ефективних біорегуляторів.

*Ключові слова: біорегулятори, 4-меркаптохіноліни, S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїн.*

Корнет М.М. ПРОИЗВОДНЫЕ S-(ХИНОЛИН-4-ИЛ)-L-ЦИСТЕИНА: ИЗВЕСТНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИХ ИССЛЕДОВАНИЯ (обзор литературы) / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

В обзоре обобщены и систематизированы данные исследований биологической активности производных S-(хинолин-4-ил)-L-цистеина. Приведены примеры их использования в медицине. Проанализированы соединения, которые совмещают в своей структуре гетероциклическую систему хинолина и серосодержащие биогенные кислоты, амины, аминокислоты (в частности, L-цистеин и его структурные аналоги) и др. Обзор научных публикаций доказывает, что такое сочетание приводит к появлению новых эффектов и усилению биологического воздействия. Анализ научных исследований подтверждает актуальность и перспективность последующего моделирования и исследования производных S-(хинолин-4-ил)-L-цистеина с целью создания новых эффективных биорегуляторов.

*Ключевые слова: биорегуляторы, 4-меркаптохинолины, S-(хинолин-4-ил)-L-цистеин.*

Kornet M.M. DERIVATIVE S-(QUINOLINE-4-YL)-L-CYSTEINE: ALREADY KNOWN BIOREGULATORS AND PERSPECTIVE DIRECTIONS OF THEIR RESEARCH (review) / Zaporizhzhya national university, 69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

In the review the data of researches about biological activity of S-(quinoline-4-yl)-L-cysteine's derivative are generalized and systematized. And their use in medicine is shown. The analyzed compounds are combining in their structure a heterocyclic system of quinoline and biogenic sulphur containing acids, amines, amino acids (L-cysteine and its structural analogs) and others.

The various quinoline derivatives find application as sintons in organic synthesis and as effective biologically active compounds. Systematic studies of 4-thioquinolines on models *in vitro* and *in vivo* have shown their perspectivity by different biological activities. The interest to quinoline derivatives is due to high biological activity of its natural substances and their synthetic analogues. During the last two decades in the literature many publications of Ukrainian scientists – I.V. Ukrainez, O.A. Brazhko, L.O. Omelianchik and foreign scientists – Herman Shut, Frank Baschelli, Maria Papadopoulou, Yae Kurosawa appeared, describing the various types of biological activities of quinoline derivatives. They demonstrate the significant potential as antimicrobial, antimalarial, fungistatic and parasiticide agents. Derivatives of this azaheterocycle also show analgesic, anti-inflammatory and neurotropic activity. Also there are compounds with anticancer and immunomodulatory properties, effective antioxidants, perspective structures for the treatment of herpes virus and AIDS. Moreover quinoline derivatives are used as pesticides, veterinary drugs, dyes, chemical reagents and others. More than 100 quinoline substituted drugs are known in the literature. Recently, great attention is attracted to fluoroquinolones, which represent antibiotics of third and fourth generation.

A considerable amount of publications is dedicated to hydroxy, carboxy, amino and thioderivatives of quinolines are still poorly investigated. During the recent years the efforts of ZNU scientists carried out

multiplane researches of bioregulators creation, which are based on the *S*-substituted 2(4)-merkaptoquinoline. The results of biological screening revealed that *S*-substituted 2-merkaptoquinoline and its derivatives possess the high antiradical, antioxidant, analgesic, antineoplastic and radioprotective activities. Also the results of 4-thioderivatives study shows the promising antibacterial, hypotensive, neurotropic, wound healing, analgesic, anti-inflammatory and other types of biological activity compounds. The conducted prediction of the biological effects range for 4-thioquinoline's derivatives showed that these substances do not have high toxicity, carcinogenicity, terato- or embryotoxicity, and are also perspective for creation of a low-toxicity bioregulators with specific spectrum of activity.

For example, the combination of quinoline heterocyclic system with biogenic amine – cysteamine was effective. *N,S*-bis(2-methylquinoline-4-yl)cysteamine showed a strong antitumor potential and is of interest as a perspective on molecular basis for the design of potential anticancer agents. Also *S*-(6-ethoxy-2-methylquinoline-4-yl)cysteamine dihydrochloride represents interest for study, because it is slightly toxic, with pronounced radioprotective, antiradical and antioxidant properties. It promotes veracity decrease of lethality in 4,25 times of a lethal dose after irradiation in X-ray model. This compound is an antioxidant that effectively interacts with the bivalent iron ions preventing formation of Fenton reaction with the most aggressive hydroxyl radicals. It exceeds Cysteamine in radioprotective effect in lethal and sublethal doses of radiation (6 and 7 Gray accordingly).

The purpose of this review is systematization of data which reflect the quinoline 4-mercaptoderivatives' biological activity to reason the rational directions of new effective bioregulators search on the basis of structures that combine heterocycle (quinoline) and a variety of natural sulfur compounds. Overview of scientific publications and own researches have shown that this combination leads to the new activities and enhance their biological effects. Analysis of scientific researches confirms the relevance and perspective of further studies and modifications among *S*-substituted 4-thioderivatives of quinoline in order to create the novel effective bioregulators.

*Keys words: bioregulators, 4-mercaptoquinolines, S-(quinoline-4-yl)-L-cysteine.*

## ВСТУП

Інтерес до похідних хіноліну зумовлений високою біологічною активністю природних сполук цього гетероциклу та їхніх синтетичних аналогів. За останнє двадцятиріччя в літературі з'явилась значна кількість публікацій українських (І.В. Українець, О.А. Бражко, Л.О. Омелянчик) і закордонних (Herman Shut, Frank Baschelli, Maria Papadopoulou, Yae Kugosawa) науковців про різноманітні види біологічної дії похідних хінолінового ряду. Вони демонструють значний потенціал як антимикробні, антималярійні, фунгістатичні та протипаразитичні препарати. Похідні цього азаетероциклу також проявляють анальгетичну, нейротропну та протизапальну дію, є сполуки з протипухлинною та імуномодельюючою властивостями, відомі високоефективні антиоксиданти, перспективні сполуки для лікування вірусів герпесу та СНІДу. Використовують похідні хінолінового ряду як ветеринарні препарати, барвники, хімічні реагенти та ін. [1-4].

У літературі відомо більше 100 лікарських засобів похідних хіноліну. Серед них атофан, ентросептол, плазмоцид, хінаприл, хінідин, хініфурил, 5-НОК, грамурін; фторохінолони (левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин та ін.), які відомі як синтетичні антибіотики; глафелін, що проявляє анальгетичну дію; совкаїн є місцевоанестезуючим препаратом та протималярійні препарати – хінін, хлорохін, мефлохін тощо [5]. Останнім часом увагу дослідників привертають фторовмісні хіноліни, які представляють антибактеріальні препарати третього та четвертого покоління [6].

Значна кількість публікацій присвячена окси-, карбокси- та амінопохідним [7-8], тіопохідні хіноліни на даний момент залишаються мало вивченими [9-11]. Останнім часом зусиллями науковців ЗНУ проведено багатопланові дослідження зі створення біорегуляторів на основі *S*-заміщених 2(4)-меркаптохінолінів.

Метою цього огляду є систематизація матеріалів, які відображають біологічну активність 4-меркаптопохідних хіноліну та обґрунтування перспективності створення нових ефективних біорегуляторів на основі структур, що поєднують у собі гетероцикл (хінолін) та різноманітні природні сірковмісні сполуки.

## ОСНОВНИЙ РОЗДІЛ

Дослідження 4-тіопохідних хіноліну як потенційних антибактеріальних та антималярійних препаратів почались у 40-50 роках минулого століття [12]. Похідні хіноліну інгібують ріст мікробів, порушують бар'єр проникливості їхніх мембран (порушення проникливості цитоплазматичної мембрани, гальмування транспорту електролітів або окислювального фосфорилування) і пригнічують енергетичні процеси (синтез білків, муреїну клітинної стінки) [13]. Відомо, що хіноліни блокують синтез нуклеїнових кислот, призводять до лізису частин рибосом і сприяють інтенсивній елімінації з клітин РНК [14].

Зокрема, похідні *S*-(хінальдин-4-іл)-цистеїну проявляють слабку антибактеріальну дію. Гідразиноліз *S*-(хінальдин-4-іл)-цистеїну та блокування гідразидного залишку відомим фармакофором, – залишком 5-нітрофурану, дещо підвищує бактеріостатичну дію речовин до грампозитивних бактерій [15].

Вивчення антималярійної активності 7-алкілмеркаптохінолінів показало, що активність сполук зумовлена інгібуючою дією по відношенню до НАДН сукцинатоксидази KoQ-ферментних систем мітохондрій. Крім того, у літературі зустрічаються відомості про похідні хіноліну, такі як *N*-оксиди 2-*R*-3-*R'*-4-*R''*-хінолінів, де *R*=Cl; *R'*=H, Hal; *R''*=SCH<sub>2</sub>Ph, SAlk, що пригнічують систему переносу електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій [16].

2,8,10-Триметил-1*H*,9*H*-піридо[3,2-*g*]хінолін-4,6-дитіон та {2-[6-(2-диетил-аміно-етилсульфоніл)-2,8,10-триметил-піридо[3,2-*g*]хінолін-4-ілсульфоніл]-етил}-діетиламін проявляють антибактеріальний ефект відносно *Enterobacter aerogenes* [17]. 2,8,10-Триметил-4,6-біс[2-(*N*-(2'-диетиламіноетил)-*N*-диметиламіно)етилтіо] піридо-3,2-*g*] хінолін має цитотоксичну активність по відношенню до клітин *T*-лімфоми мишей *L5178 Y* штаму, що є резистентним до багатьох ліків.

Проведені нещодавно дослідження *S*-похідних 4-тіохінолінів свідчать про перспективність пошуку серед цього ряду не тільки сполук з антибактеріальною дією, а й із нейротропною, ранозагоюючою, аналгетичною, протизапальною та іншими видами біологічної активності [18]. Похідні 4-(триаміноалкілмеркапто)хіноліну володіють протизапальною та гангліоблокувальною властивостями.

Лікарські препарати на основі 3-*R*-аміно-4-алкілтіохіноліну (*R*=H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, алкіл, алканол) проявляють селективну анксиолітичну та наркозопотенціюючу дію, не виявляючи заспокійливого і протисудомного ефектів. Похідні тiazоло[4,5-*c*]хіноліну виявляють депресивну дію і, на відміну від бензодіазепінів, не виявляють судом [19].

Гідроброміди бензоїлметилтіопохідних хіноліну мають діуретичну та нейротропну активність. Також запатентовано такі похідні 4-меркаптохіноліну, як піперидинова сіль 2-метил-6-метоксихіноліл-4-меркаптооцтової кислоти, що має ранозагоюючу активність, та 2-метил-4-(4-нітрофенацилмеркапто)-6-метоксихінолін, який проявляє антидіуретичну дію [20].

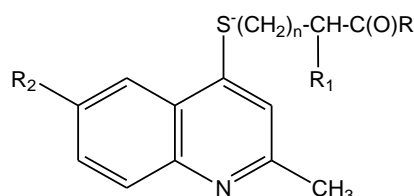
У літературі є поодинокі дані про цитотоксичну дію 4-тіопохідних хіноліну. Зокрема, інгібуючу дію на культуру пухлини штаму KB *in vitro* проявляє 2-метил-4-меркапто-6-метоксихінолін [21]. Цитотоксична дія пов'язана із блокуванням мітозу на стадії метафази. Протипухлинна активність деяких похідних хіноліну при гідролітичному розщепленні або відновленні зв'язку в клітинах пухлин значно активізувалася, і в порівнянні з іншими алкілюючими препаратами виявила більш виражену тропність дії.

Досить великі труднощі при лікуванні пухлин ліками обумовлені складністю боротьби з множинною лікарською резистентністю (МЛР). Одним із механізмів розвитку МЛР є підвищений синтез глікопротеїнів. Модулятори МЛР інгібують синтез р-глікопротеїну (*P-gp*), який посилено виробляють пухлинні клітини (що дозволяє їм «викидати»

ксенобіотики, включаючи хіміотерапевтичні засоби з інтрацелюлярного простору). Дослідження французьких учених показали, що 2-(7-хлорохінолін-4-ілтіо)-*N,N*-диетилетанамін при додаванні до хіміотерапевтичних засобів здатен відновлювати їх початкову активність (інгібуючи р-глікопротеїн) на рівні з препаратом порівняння верапамілом [22].

Деякі дослідники вказують на імунодепресивну дію препаратів хінолінового ряду внаслідок пригнічення проліферації лімфоїдних клітин та зниження рівня імуноглобулінів класів *M*, *G*, *A* і протистрептококових антитіл [23].

Низку досліджень на предмет вивчення антиоксидантної дії 4-тіохінолінів як *in vitro*, так і *in vivo* було проведено лабораторією біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету (Лі БФАР). 4-Меркаптохіноліни на моделях ферментативного та неферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення ліпідів *in vitro* показали значну антиоксидантну дію, яка дещо знижується введенням електроннодонорних груп (стабілізують тіонну структуру меркаптохінолінів) і підвищується при введенні електронноакцепторних – стабілізують тіольну структуру. Найбільшу антиоксидантну дію на моделях *in vitro* проявляють похідні (хінолін-4)-тіо- $\alpha(\beta)$ -карбонових кислот (рис. 1), яка знижується при введенні в цикл хіноліну алкоксигруп [24]. Цікавим є той факт, що *in vivo* ця залежність проявляється навпаки. 4-Тіопохідні, що мають алкоксигрупи в 6-му положенні хіноліну, на моделі гострого порушення мозкового кровообігу показали значну антиоксидантну та церебропротекторну дію. Ці ефекти реалізуються на ініціативних етапах розвитку вільно-радикального окислення ліпідів за рахунок реактивації антиоксидантного комплексу, позитивного впливу на порушення біоенергетичних процесів і, як наслідок, гальмування основних шляхів утворення активних форм кисню. Також необхідно відмітити, що похідні хіноліну за рахунок власної антиоксидантної дії зменшують витрати ендogenous антиоксиданту –  $\alpha$ -токоферолу.



$R=OH, ONa, OK, OC_2H_5$ ;  $R_1=NH_2$ ;  $R_2=H, OCH_3, OC_2H_5$ ;  $n=0,1$

Рис. 1 Похідні (хінолін-4)-тіо- $\alpha(\beta)$ -карбонових кислот

Високу антиоксидантну активність (хінолін-4)-тіо- $\alpha(\beta)$ -карбонових кислот та їхніх похідних пов'язують із відновними властивостями сульфідної групи та комплексоутворюючими властивостями карбоксильної групи [25].

Для деяких антиоксидантів – 4-тіопохідних хіноліну – вивчено вплив на рівень катехоламінів при іммобілізаційному стресі. Дослідження свідчать про можливість даного класу впливати на маркери стресу. Так, натрієві солі (6-метоксихінальдин-4-іл)оцтової кислоти та *S*-(хінальдин-4-іл)цистеїну зменшують накопичення адреналіну в крові щурів при стресі [26].

4-Тіопохідні хіноліну також є перспективними речовинами з антиоксидантною, мембраностабілізуючою, протиішемічною, ранозагоюючою, діуретичною та іншими видами біологічної активності [27]. Зокрема, перспективними сполуками з антиоксидантною та протиішемічною дією є *S*-(2-метил-4-хінолін)тіооцтова кислота та її похідні. Деякі сполуки мають виражену діуретичну активність, а інші – антидіуретичну дію.

Представляє інтерес натрієва сіль (2-метил-6-метоксихінолін-4-ілтіо)оцтової кислоти або препарат «Хіногін», який має церебропротективну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію, що може використовуватись при лікуванні ішемічних пошкоджень головного мозку та серця. Цей препарат знижує активність вільнорадикальних

процесів, поліпшує трофіку ішемізованих нейронів, нормалізує енергетичні процеси і відновлює ферментну систему антиоксидативного захисту, є малотоксичним і виявляє низькі кумулятивні властивості. Ця сполука має деяку структурну схожість із нейропротектором природного походження, потужним інгібітором вільнорадикального окиснення, гормоном – мелатоніном [28].

Дослідженнями останніх років вітчизняних вчених (Бражко О.А., Завгородній М.П., Омельянчик Л.О., Генчева В.І., Лабенська І.Б., Коваленко С.І., Беленічев І.Ф.) доведено, що поєднання азотовмісного гетероциклу та меркаптокарбонових кислот, призводить до появи нових ефектів і посилення біологічної дії, зокрема здатності знижувати вміст продуктів вільнорадикального окиснення, проявляти виражений церебропротекторний та гепатопротекторний ефекти [29-30].

Прикладом таких сполук є *N*-ацильні похідні *S*-(2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїну, які за рахунок поєднання антиоксидантної, мембраностабілізуючої та гепатопротекторної активності проявляють комбінований вплив [31].

Досліджений ряд сполук проявляє в дослідах *in vitro* (на моделі аутоокиснення адреналіну та методом імпульсної вольтамперометрії) властивості «пасток» вільних радикалів. Значна активність відмічається в заміщених *N*-бензоїл-*S*-(2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїну та їхніх натрієвих і калієвих солей, які інгібують аутоокиснення адреналіну на рівні речовини порівняння — ацетилцистеїну. Антирадикальні та антиоксидантні властивості цих сполук підтверджуються і змінами вольтамперних кривих процесу відновлення кисню, що свідчить про їхню здатність перехоплювати гідроксил-радикал, знижувати рівень пероксидних сполук, взаємодіяти з іонами двовалентного заліза, і внаслідок цього гальмувати утворення активних форм кисню в реакціях Фентона і Хабера–Вейса і виступати превентивними антиоксидантами [31].

Порушення функцій біологічних мембран під впливом токсичних речовин у багатьох випадках є не тільки результатом, а й причиною патологічних змін у клітині та організмі в цілому. Уведення динатрієвої солі *N*-сукциноїл-*S*-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїну ефективно регулює ступінь гемолізу, значно підвищує стійкість еритроцитів і сприяє підвищенню кількості молодих еритроцитів, що вказує на активізацію регенераторних властивостей і перевершувало профілактичний вплив тіотриазоліну. Також досліджені сполуки проявляють гепатопротекторний ефект, який зумовлений стабілізацією мембран, позитивним впливом на метаболізм білків, ліпідів, вуглеводів, збереженням детоксуючої функції печінки. Зокрема, динатрієва сіль *N*-сукциноїл-*S*-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїну наближає функціональні показники гепатоцитів до рівня інтактних тварин і за інтенсивністю дії на окремі показники перевершує препарат тіотриазолін. Встановлено, що активність значною мірою залежить від природи замісників у шостому положенні хіноліну та в ациламінному залишку *L*-цистеїну. Позитивний вплив сполук на функціональний стан гепатоцитів підтверджено результатами гістоморфологічних досліджень структури печінки.

При курсовому введенні заміщених *N*-сукциноїл-*S*-(2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїнів відмічається зниження тривалості гексеналового сну, рівня МДА та летальності тварин. Можливу детоксикаційну дію цих сполук пов'язують з енергетичною підтримкою системи окиснювання, процесів дезінтоксикації й виведення чужорідних речовин за рахунок бурштинової кислоти [32].

Ще одним перспективним рядом сполук є *S*-заміщені похідні 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну, серед яких більшість досліджених сполук також проявляють антиоксидантні властивості. Встановлено, що антиоксидантна активність сполук знижується за наявності розгалуженого карбонового ланцюга, аміногрупи, ацетильного залишку в карбоновому ланцюзі.

На моделі гострого токсичного гепатиту *in vivo* встановлено, що найбільш виражена мембранозахисна дія властива 2-гідрокси-3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтїо)пропановій

кислоті [33].

На моделі окисного стресу *in vivo* (ішемія головного мозку) показано, що похідні *S*-заміщених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну мають антиоксидантну і нейропротекторну дію щодо ферментів антиоксидантного захисту в тканинах головного мозку. Досліджені сполуки зменшують вміст продуктів вільнорадикального окиснення (рівень триенкетонів), показники вуглеводного обміну; регулюють рівень антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази та вміст  $\alpha$ -токоферолу), за показниками активності перевищують препарат порівняння – пірацетам і наближають показники до рівня інтактних тварин. Встановлено, що подовження на метиленову групу карбонового ланцюга в 4-му положенні гетероциклу і наявність гідроксигрупи в карбоновому ланцюзі посилює антиоксидантну і нейропротекторну активність.

Захисна дія *S*-заміщених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихінолінів реалізується на початкових етапах розвитку вільнорадикального окиснення при ішемії за рахунок гальмування утворення активних форм кисню, реактивації антиоксидантного комплексу та позитивного впливу на порушення біоенергетичних процесів. Вважають, що в механізмі антиоксидантної, мембраностабілізуючої і нейропротекторної дії найбільш активних сполук – натрієвих солей *S*-заміщених похідних 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну – бере участь атом сірки залишку тіогліколевої кислоти, 3-меркаптопропанової кислоти, як замісники з потенційно високими антиоксидантними властивостями, а також карбоксильна, гідроксильна група та ендogenous атом азоту (метильна група в 2-му положенні хіноліну підсилює основність азоту). Це свідчить про те, що вони беруть участь у хелатуванні, тобто є прооксидантами, та гальмують процеси вільнорадикального окиснення в реакціях Фентона і Габера-Вейса.

Ефективним виявилось поєднання з гетероциклічною системою хіноліну біогенного аміну – цистеаміну. Зокрема, *N,S*-біс(2-метилхінолін-4-іл)-цистеаміни виявили значний протипухлинний потенціал та представляють інтерес як перспективні молекулярні каркаси для дизайну потенційних протиракових агентів [33]. Викликає інтерес дигідрохлорид *S*-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-цистеаміну, який є малотоксичним, з вираженими радіопротекторними, антиоксидантними властивостями, сприяє достовірному зниженню летальності (у 4,25 разу) при летальній дозі опромінення та підвищує середню тривалість життя. Проявляє превентивну антиоксидантну дію (ефективно взаємодіє з іонами двовалентного заліза, що стимулюють утворення найагресивніших гідроксильних радикалів у реакції Фентона). За радіопротекторною дією при летальній та сублетальній дозі опромінення (6 та 7 Грей відповідно) перевершує препарат цистеамін [34].

Таким чином, *S*-заміщені 4-тіопохідних хіноліну і надалі є перспективними синтонами для створення нових біологічно активних речовин і заслуговують на увагу і з боку хіміків-синтетиків для моделювання перспективних похідних, і з боку фахівців з біоорганічної та медичної хімії для їхніх подальшого дослідження.

### УЗАГАЛЬНЕННЯ

1. Проаналізовано сполуки, що поєднують у своїй структурі гетероциклічну систему хіноліну та сірковмісні біогенні кислоти, аміни та амінокислоти, зокрема, *L*-цистеїн та його структурні аналоги. Огляд наукових публікацій доводить, що таке поєднання призводить до появи нових ефектів і посилення біологічної дії.
2. Аналіз наукових досліджень підтверджує актуальність продовження пошуку нових ефективних біорегуляторів серед *S*-заміщених 4-тіопохідних хіноліну і перспективність подальшого моделювання та дослідження *S*-заміщених 4-тіопохідних хіноліну.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кубиньї Г. В поїсках нових єоединень-лидерів для єозданья лекареєв / Г. Кубиньї // Росийський хїмїєський журнєл. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 5-17.
2. Synthesis and Src kinase inhibitory activity of a series of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles / [Boschelli D.H., Boschelli F., Wang Y.D. et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2001. – Vol. 44, № 5. – P. 822-833.
3. Tissue-selective nonsteroidal progesterone receptor modulator: 7,9-difluoro-5-(3-methylcyclohex-2-enyl)-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydro-chromeno[3,4-f]quinoline / [Pedram B., Oeveren A., Marschke K.B. et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2008. – Vol. 51, № 13. – P. 3696-3699.
4. 4-Anilino-7-pyridyl-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors / [Nan Z., Biqi W., Boschelli F. et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2009. – Vol. 19, № 17. – P. 5071-5074.
5. 4-*N*-, 4-*S*-, and 4-*O*-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyl Nitrogen pKa on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria / [Jayakumar K.N., John N.A., Kimberly Y. et al.] // Journal of Medicinal Chemistry, English. – 2008. – Vol. 51, № 12. – P. 3466 – 3479.
6. New Pyridoquinoline Derivatives as Potential Inhibitors of the Fluoroquinoline Efflux Pump in Resistant Enterobacter aerogenes Strains / [Chevalier J., Atifi S., Eyraud A. et al.] // Journal of Med. Chem. – 2001, Vol. 44, № 23. – P. 4023 – 4026.
7. Генчева В.І. Вивчення біологічної дії деяких 4-*S*-похідних хїноліну / В.І. Генчева, Л.О. Омельянич, О.А. Бражко // Біополїмери і клітина. – 2006. – Т. 22, № 6. – С. 475-479.
8. Синтез та біологічна активність *S*-алкіл-(8-хїнолін)тіосульфонатів / [Єтадницька Н.Є., Лубенець В.І., Новиков В.П. та ін.] // Фїзіологічно активні речовини. – 2007. – № 2 (30). – С. 27-29.
9. 4-Оксихинолоны-2. Синтез и биологические свойства 1-*R*-2-оксо-3-(2*H*-1,2,4-бензотиадизин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксихинолинов / [Українец І.В., Таран Е.А., Горохова О.В. и др.] // Хїмїя гетероциклических єоединень. – 2000. – № 3. – С. 409-414.
10. Синтез и антиоксидантные свойства производных 6,7-дигидро-5*H*-(1,2,4)триазоло(1,3,4)тиадиазина / [Єемченко А.М., Ямченко В.О., Ємольський О.Є. и др.] // Фармацевтический журнєл. – 2004. – № 4. – С. 41-44.
11. Hematin Polymerization Assay Screen for Identification of New Antimalarial Pharmacophores / [Kurosawa Y., Dorn A., Kitsuji-Shirane M. et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, English. – 2000. – Vol. 44, № 10. – P. 2638 – 2644.
12. Synthesis, Antimalarial Activity, and Molecular Modeling of Tebuquine Analogues / [O'Neil P., Willock D., Hawley S. et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1997. – Vol. 40, № 4. – P. 437-448.
13. Волянський А.Ю. Протимікробна дія метинових похідних хїнолінію та математичне моделювання процесу єкринінгу біологічно активних речовин: автореф. дис... на здобуття канд. мед. наук : спец. 03.00.07 «Мікробіологія» / А.Ю. Волянський. – К., 2001. – 19 с.
14. Бражко О.А. Синтез та фізико-хїмїчні влаєивості єєтерів хїнолін-2- та 4-тіокарбонових кислот / О.А. Бражко // Актуальні питання фарм. та мед. науки і практики: зб. наук. єт. – Запоріжжя: ЗДМУ. – 2001. – Вип. 2. – С. 9-12.

15. Design and study of some novel ibuprofen derivatives with potential nootropic properties / [Siskou I.C., Rekka E.A., Kourounakis A.P. et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, English. – 2007. – Vol. 15, № 2. – P. 951 – 961.
16. Structural Requirements for Drug Inhibition of the Liver Specific Human Organic Cation Transport Protein 1 / [Ahlin G., Pedersen J.M., Matsson P. et al] // *Journal of Medicinal Chemistry*, English. – 2008. – Vol. 51, № 19. – P. 5932 – 5942.
17. Синтез і гербіцидна активність похідних 2-{3-(3-меркапто-1,2,4-триазол-5-іл)пропіл}-1H-бенз{DE}ізохінолін-1,3 / [Зборовський Ю.Л., Сливка М.В., Хрипак С.М. та ін.] // *Фізіологічно активні речовини*. – 2001. – № 2. – С. 19-22.
18. Lakshmi V.M. 2-Nitrosoamino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline activated by the inflammatory response forms nucleotide adducts / Lakshmi V.M., Schut H.A.J., Zenser T. // *Food and chemical toxicology an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. – 2005. – Vol. 43, № 11. – P. 1607-1617.
19. Завгородній М.П. Біологічна активність нових тіопохідних хіноліну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / М.П. Завгородній. – Запоріжжя, 2004. – 18 с.
20. Lead identification to generate isoquinolinedione inhibitors of insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) for potential use in cancer treatment / [Mayer S.C., Banker A.L., Boschelli F. et al.] // *Bioorganic&medicinal chemistry letters*. – 2008. – Vol. 18, № 12. – P. 3641-3645.
21. Castaing M. Thermal Dependence of Multidrug-resistant-modulator Efficiency: a Study in Anionic Liposomes / Castaing M. Dani M. // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, English. – 2000. – Vol. 52, № 10. – P. 1171 – 1178.
22. Synthesis of aza mono, bi cyclic compounds. Evaluation of their anti MDR activity / [Gallo S., Atifi S., Mahamoud A. et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*, English. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 19-26.
23. He Y.H. 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 / Y. H. He, H A. Schut // *Journal of biochemical and molecular toxicology*. – 1999. – Vol. 13, № 5. – P. 239-247.
24. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: дис. ... доктора біол. наук: 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / Бражко Олександр Анатолійович. Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України – К., 2005. – 456 с.
25. Завгородній М.П. Біологічна активність нових 4-тіопохідних хіноліну / М.П. Завгородній // *Актуальні питання біології, екології та хімії: Електр. наук. вид.* – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 86 – 97.
26. Дослідження біологічної активності деяких похідних хіноліну / [Бражко О.А., Рильський О.Ф., Корнет М.М. та ін.] // *Вісник ЗНУ. Біологічні науки*. – 2005. – № 1. – С. 146-151.
27. Біологічна активність деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну / [Корнет М.М., Бражко О.А., Завгородній М.П. та ін.] // *Медична хімія*. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 65-69.
28. Омелянчик Л.О. Пошук біорегуляторів з антиоксидантною дією серед S-похідних 4-меркаптохінолінів / Л.О. Омелянчик, В.І. Генчева, Д.М. Федоряк // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2007. – № 2. – С. 17-24.
29. Лабенська І.Б. Біологічна активність нових S-гетерилзаміщених ацетил цистеїну / І.Б. Лабенська, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко // *Вісник ЗНУ. Біологічні науки*. – 2005. – № 1. – С. 113-119.



30. Лабенська І.Б. Біологічна активність *N*-ацильних похідних *S*-(2-метилхінолін-4-іл)-*L*-цистеїну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / І.Б. Лабенська. – Запоріжжя, 2010. – 22 с.
31. Генчева В.І. Біологічна активність *S*-заміщених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / В.І. Генчева. – Київ, 2008. – 21 с.
32. Корнет М.М. Цистеамін – перспективний *S,N*-бінуклеофіл для синтезу низькомолекулярних біорегуляторів / М.М. Корнет // Актуальні питання біології, екології, хімії – ел. наук. вид. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 98-105.
33. Токсичність та антиоксидантна активність 4-гіпохідних хіноліну з потенційними радіопротекторними властивостями / [Корнет М.М., Бражко О.А., Кругляк О.С. та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 3. – С. 11-16.
34. Пат. 93850 Україна, МПК С07D 401/12. *N,S*-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни та їхніх солі / О.А. Бражко, М.М. Корнет, М.П. Завгородній (Україна) – № а 2010 13724; Заявл. 19. 11. 10; Опубл. 10. 03. 11. – Бюл. № 5.

#### REFERENCES

1. Kubin'i G.V poiskakh novykh soedinenii-liderov dlya sozdaniya lekarstv / G. Kubin'i // Rossiiskii khimicheskii zhurnal. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 5-17.
2. Synthesis and Src kinase inhibitory activity of a series of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles / [Boschelli D.H., Boschelli F., Wang Y.D. et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2001. – Vol. 44, № 5. – P. 822-833.
3. Tissue-selective nonsteroidal progesterone receptor modulator: 7,9-difluoro-5-(3-methylcyclohex-2-enyl)-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydro-chromeno[3,4-f]quinoline / [Pedram B., Oeveren A., Marschke K.B. et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2008. – Vol. 51, № 13. – P. 3696-3699.
4. 4-Anilino-7-pyridyl-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors / [Nan Z., Biqi W., Boschelli F. et al.] // Bioorganic & med. chemistry letters. – 2009. – Vol. 19, № 17. – P. 5071-5074.
5. 4-N-, 4-S-, and 4-O-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyl Nitrogen pKa on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria / [Jayakumar K.N., John N.A., Kimberly Y. et al.] // Journal of Medicinal Chemistry, English. – 2008. – Vol. 51, № 12. – P. 3466 – 3479.
6. New Pyridoquinoline Derivatives as Potential Inhibitors of the Fluoroquinoline Efflux Pump in Resistant *Enterobacter aerogenes* Strains / [Chevalier J., Atifi S., Eyraud A. et al.] // Journal of Med. Chem. – 2001, Vol. 44, № 23. – P. 4023 – 4026.
7. Gencheva V.I. Vivchennya biologichnoi dii deyakikh 4-S-pokhidnikh khinolynu / V.I. Gencheva, L.O. Omel'yanchik, O.A. Brazhko // Biopolimeri i klitina. – 2006. – Т. 22, № 6. – С. 475-479.
8. Sintez ta biologichna aktivnist' S-alkil-(8-khinolin)tiiosul'fonativ / [Stadnits'ka N.С., Lubenets' V.I., Novikov V.P. ta in.] // Fiziologichno akt. rechovini. – 2007 – № 2 (30). – С. 27-29.
9. 4-Oksikhinolony-2. Sintez i biologicheskie svoystva 1-R-2-okso-3-(2N-1,2,4-benzotiadizin-1,1-dioksid-3-il)-4-gidroksikhinolynov / [Ukrainets I.V., Taran E.A., Gorokhova O.V. i dr.] // Khimiya geterotsiklicheskih soedinenii. – 2000. – № 3. – С. 409-414.
10. Sintez i antioksidantnye svoystva proizvodnykh 6,7-digidro-5n-(1,2,4)triazolo(1,3,4)tiadiazinu / [Demchenko A.M., Yamchenko V.O., Smol'skii O.S. ta in.] // Farmatsevticheskii zhurnal. – 2004. – № 4. – С. 41-44.
11. Hematin Polymerization Assay as a High-Throughput Screen for Identification of New Antimalarial Pharmacophores / [Kurosawa Y., Dorn A., Kitsuji-Shirane M. et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy, English. – 2000. – Vol. 44, № 10. – P. 2638 – 2644.
12. Synthesis, Antimalarial Activity, and Molecular Modeling of Tebuquine Analogues / [O'Neil P., Willock D., Hawley S. et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1997. – Vol. 40, № 4. – R. 437-448.
13. Volyans'kii A.Yu. Protimikrobna diya metinovykh pokhidnikh khinolinyu ta matematichne modelyuvannya protsesu skringu biologichno aktivnykh rechovin: avtoref. dis... na zdobuttya kand. med. nauk : spets. 03.00.07 «Мікробіологія» / A.Yu. Volyans'kii. – К., 2001. – 19 с.
14. Brazhko O.A. Sintez ta fiziko-khimichni vlastivosti esteriv khinolyn-2- ta 4-tiokarbonovykh kislot / O.A. Brazhko // Aktual'ni pitannya farm. ta med. nauki i praktiki: zb. nauk. st. – Zaporizhzhya: ZDMU. – 2001. – Vyp. 2. – С. 9-12.

15. Design and study of some novel ibuprofen derivatives with potential nootropic properties / [Siskou I.C., Rekka E.A., Kourounakis A.P. et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, English. – 2007. – Vol. 15, № 2. – P. 951 – 961.
16. Structural Requirements for Drug Inhibition of the Liver Specific Human Organic Cation Transport Protein 1 / [Ahlin G., Pedersen J.M., Matsson P. et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*, English. – 2008. – Vol. 51, № 19. – P. 5932 – 5942.
17. Синтез і гербіцидна активність поквідних 2-{3-(3-меркапто-1,2,4-триазол-5-іл)пропіл}-1-н-бенз{DE}ізохінолін-1,3 / [Zborovs'kii Yu.L., Slivka M.V., Khripak S.M. ta in.] // *Фізіологічно активні речовини*. – 2001. – № 2. – С. 19-22.
18. Lakshmi V.M. 2-Nitrosoamino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline activated by the inflammatory response forms nucleotide adducts / Lakshmi V.M., Schut H.A.J., Zenser T. // *Food and chemical toxicology an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. – 2005. – Vol. 43, № 11. – P. 1607-1617.
19. Zavgorodnii M.P. Biologichna aktivnist' novikh tiopokhidnikh khinolinu: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. biol. nauk : spets. 02.00.10 «Bioorganichna khimiya» / M.P. Zavgorodnii. – Zaporizhzhya, 2004. – 18 s.
20. Lead identification to generate isoquinolinedione inhibitors of insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) for potential use in cancer treatment / [Mayer S.C., Banker A.L., Boschelli F. et al.] // *Bioorganic&medicinal chemistry letters*. – 2008. – Vol. 18, № 12. – P. 3641-3645.
21. Castaing M. Thermal Dependence of Multidrug-resistant-modulator Efficiency: a Study in Anionic Liposomes / Castaing M., Dani M. // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, English. – 2000. – Vol. 52, № 10. – P. 1171 – 1178.
22. Synthesis of aza mono, bi cyclic compounds. Evaluation of their anti MDR activity / [Gallo S., Atifi S., Mahamoud A. et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*, English. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 19-26.
23. He Y.H. 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 / Y.H. He, H.A. Schut // *Journal of biochemical and molecular toxicology*. – 1999. – Vol. 13, № 5. – R. 239-247.
24. Brazhko O.A. Biologichno aktivni pokhidni khinolinu ta akridinu z azoto- ta sirkovmisnimi funktsional'nimi grupami: dis. ... doktora biol. nauk: 02.00.10 «Bioorganichna khimiya» / Brazhko Oleksandr Anatoliiovich. Institut bioorganichnoi ta naftokhimii NAN Ukraini – K., 2005. – 456 s.
25. Zavgorodnii M.P. Biologichna aktivnist' novikh 4–tiopokhidnikh khinolinu / M.P. Zavgorodnii // *Aktual'ni pitannya biologii, ekologii ta khimii: Elektr. nauk. vid.* – 2009. – T. 1, № 1. – S. 86 – 97.
26. Doslidzhennya biologichnoi aktivnosti deyakikh pokhidnikh khinolinu / [Brazhko O.A., Ril'skii O.F., Kornet M.M. ta in.] // *Visnik ZNU*. – 2005. – № 1. – S. 146-151.
27. Biologichna aktivnist' deyakikh S-(khinolin-4-іл)zamishchenikh tsisteinu / [Kornet M.M., Brazhko O.A., Zavgorodnii M.P. ta in.] // *Medichna khimiya*. – 2007. – T.9, № 2. – S. 65-69.
28. Omel'yanchik L.O. Poshuk bioregulyatoriv z antioksidantnoyu dieyu sered S-pokhidnikh 4-merkaptokhinoliniv / L.O. Omel'yanchik, V.I. Gencheva, D.M. Fedoryak, // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2007. – № 2. – S. 17-24.
29. Labens'ka I.B. Biologichna aktivnist' novikh S-geterilzamishchenikh atsetil tsisteinu / I.B. Labens'ka, L.O. Omel'yanchik, O.A. Brazhko // *Visnik ZNU*. – 2005. – № 1. – S. 113-119.
30. Labens'ka I.B. Biologichna aktivnist' N-atsil'nikh pokhidnikh S-(2-metilkhinolin-4-іл)-L-tsisteinu: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. biol. nauk : spets. 02.00.10 «Bioorganichna khimiya» / I.B. Labens'ka – Zaporizhzhya, 2010. – 22 s.
31. Gencheva V.I. Biologichna aktivnist' S-zamishchenikh 2-metil-4-merkaptо-8-metoksikhinolinu: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. biol. nauk: spets. 02.00.10 «Bioorganichna khimiya» / V.I. Gencheva. – Kiiv, 2008. – 21 s.
32. Kornet M.M. Tsisteamini – perspektivnii S,N-binukleofil dlya sintezu niz'komolekulyarnikh bioregulyatoriv / M.M. Kornet // *Aktual'ni pitannya biologii, ekologii, khimii – el. nauk. vid.* – 2009. – T. 1, № 1. – S. 98-105.
33. Toksichnist' ta antioksidantna aktivnist' 4-tiopokhidnikh khinolinu z potentsiinimi radioprotekturnimi vlastivostyami / [Kornet M.M., Brazhko O.A., Kruglyak O.S. ta in.] // *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya*. – 2011. – № 3. – S. 11-16.
34. Pat. 93850 Ukrayina, MPK S07D 401/12. N,S-bis(2-metilkhinolin-4-іл)tsisteamini ta ikh soli / O.A. Brazhko, M.M. Kornet, M.P. Zavgorodnii (Ukraina) – № a 2010 13724; Zayavl. 19. 11. 10; Opubl. 10. 03. 11. – Byul. № 5.