

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Данильченко С.Ю.

здобувач,

Національний фармацевтичний університет

Коваленко С.М.

доктор хімічних наук, професор,

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПОХІДНИХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*A*]ХІНАЗОЛІН-5(4*H*)-ОНІВ

Значуща роль у створенні інноваційних лікарських засобів належить фундаментальним науковим дослідженням у галузі органічного синтезу, які посідають значне місце у визначених пріоритетних напрямках розвитку науки і техніки України (конструювання та технології створення нових лікарських засобів на основі спрямованого дизайну біологічно активних речовин) та спроможні забезпечити формування ефективного, конкурентоспроможного вітчизняного сектору наукових досліджень і науково-технічних розробок у галузі синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів.

Сучасні стратегії пошуку нових фармакологічно активних речовин потребують досліджень великої кількості різноманітних хімічних сполук та базуються на синтезі нових гетероциклічних структур та комбінаторних бібліотек на їх основі. У цьому аспекті важливе значення як потенційні активні фармацевтичні інгредієнти мають похідні [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів.

Аналіз даних наукової та патентної літератури свідчить, що відомі на сьогоднішній день похідні [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів зарекомендували себе як перспективні біологічно активні речовини, що мають широкий синтетичний та фармакологічний потенціал.

За останні роки в літературі з'явилась значна кількість публікацій про різнобічну біологічну дію вищеназваних сполук. Так, у серії досліджень [1-11] доведено, що ряд сполук, похідних

[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів, виявляють антигістамінну активність, що практично дорівнює або перевищує значення активності референтного препарату та спричиняє незначне пригнічення центральної нервової системи, що дає можливість використовувати їх для подальших клінічних досліджень у якості неседативних антигістамінних лікарських засобів.

Привертає увагу встановлена помірна протисудомна [12] та гіпотензивна [13] активності похідних [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів у порівнянні з референтними препаратами.

Авторами [14] встановлена наявність антибактеріальної та протигрибкової активностей похідних [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів проти грампозитивних бактерій *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, грамнегативних бактерій *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* та грибів *Aspergillus niger*, *Phytophthora*.

У дослідженні [15] проаналізовано ряд сполук 1-заміщених-4-феніл-[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів на анти-ВІЛ активність, антибактеріальну, протигрибкову активності. Дослідження на анти-ВІЛ активність проти реплікації ВІЛ-1 (штам ШВ) і ВІЛ-2 (штам ROD) в культурі клітин лімфобластної лейкемії людини МТ-4 не виявило вагомих значень активності тестованих сполук. А за результатом дослідження протитуберкульозної активності встановлено, що окремі тестовані сполуки інгібують ріст *Mycobacterium tuberculosis*, виявляють помірну антибактеріальну та високу протигрибкову активність по відношенню до *Aspergillus niger*, а сполуки проти *Candida albicans*.

У дослідженні нових 1-заміщені-4-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолінон-5(4*H*)-онів [16] авторами виявлена протипаразитарна активність синтезованих сполук по відношенню до *Toxoplasma gondii* – збуднику токсоплазмозу за рахунок ураження ультраструктури патогену.

Серія сполук 1-заміщених-4-(2-метоксифеніл)-[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів у роботі [17] досліджена на протиракову та протитуберкульозну активності. Встановлена помірна протиракова активність сполук проти лінії клітин НТ29 (епітеліальний рак), клітинної лінії раку печінки HepG2 та клітинної лінії раку шийки матки Hela. Деякі похідні [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів виявили протитуберкульозну активність проти штаму *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv в умовах *in vitro* та пропонуються авторами як сполуки-лідери для подальших клінічних досліджень у якості протитуберкульозних лікарських засобів.

Похідні [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів у роботах [18, 19] запропоновано як перспективні інгібітори фосфодіестерази-4 – фермента, що має високу специфічність до циклічного аденозинмонофосфату, підвищення рівня якого за рахунок інгібування ферменту являє собою перспективну стратегію розвитку нових протиастматичних і протизапальних лікарських засобів.

Дані обставини обумовлюють актуальність та доцільність розробки препаративних методик синтезу нових похідних [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів, дослідження їх потенційної біологічної активності з перспективою використання як потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Список використаних джерел:

1. Synthesis and pharmacological investigation of novel 1-substituted-4-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ones as a new class of H₁-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, R. Giridhar, M. R. Yadav // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 15, Issue 7. – P. 1877–1880.
2. Synthesis and pharmacological investigation of novel 1-substituted-4-(4-substituted phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as a new class of H₁-antihistamine agents / V. Alagarsamy, R. Giridhar, M. R. Yadav // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 58, Issue 9. – P. 1249-1255.
3. 4-Cyclohexyl-1-substituted-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones: novel class of H₁-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, S. Meena, K.V. Ramaseshu, V. Raja Solomon, T. Durai Ananda Kumar // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2007. – Vol. 70, Issue 2. – P. 158-163.
4. Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-benzyl-1-substituted-4-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as new class of H₁-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, V.R. Solomon, M. Murugan // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 45, Issue 12. – P. 4009–4015.
5. Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-(2-methylphenyl)-1-substituted-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as new class of H₁-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, M. Rupeshkumar, K. Kavitha, S. Meena, D. Shankar, A.A. Siddiqui, R. Rajesh // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 43, Issue 11. – P. 2331–2337.
6. Synthesis of 4-butyl-1-substituted-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as new class of H(1)-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, D. Shankar, S. Murugesan // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 62, Issue 3. – P. 173-178.
7. Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-(4-ethylphenyl)-1-substituted-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as new class of H₁-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, P. Parthiban, V. Raja Solomon, K. Dhana-bal, S. Murugesan, G. Saravanan, G. V. Anjana // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2008. – Vol. 45, Issue 3. – P. 709–715.
8. Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-(3-ethylphenyl)-1-substituted-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as a new class of H₁-

antihistaminic agents / V. Alagarsamy, K. Kavitha, M. Rupeshkumar, V.R. Solomon, J. Kumar, D.S. Kumar, H.K. Sharma // *Acta Pharm.* – 2009. – Vol. 59. – P. 97-106.

9. 4-(3-Methoxyphenyl)-1-substituted-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones: new class of H1-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, H.K. Sharma, P. Parthiban, J.C.H. Singh, S.T. Murugan, V.R. Solomo // *Pharmazie.* – 2009. – Vol. 64. – P. 5-9.

10. Design, synthesis and H1-antihistaminic activity of novel 1-substituted-4-(3-chlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ones / M. Gobinatha, N. Subramanianb, V. Alagarsamy // *Journal of Saudi Chemical Society.* – 2015. – Vol. 19, Issue 3. – P. 282–286.

11. Synthesis of 1-substituted-4-(pyridin-4-yl) [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ones as a new class of H1-antihistaminic agents / M. Gobinath, N. Subramanian, V. Alagarsamy, S. Nivedhitha, V. Raja Solomon // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – 2015. – Vol. 14, Issue 2. – P. 271-277.

12. Design, synthesis, and anticonvulsant activity of novel quinazolinone analogues / Nagwa M. Abdel Gawad, Hanan Hanna Georgey, Riham M. Youssef, Nehad A. El Sayed // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – P. 1280-1286.

13. Synthesis of [1,2,4]-triazoloquinazolinones and related compounds as antihypertensive agents / V. J. Ram, R. C. Srimal // *J. prakt. Chem.* – 1990. – № 332. – P. 629-639.

14. Synthesis and antimicrobial screening of pyrazolo-3-aryl quinazolin-4(3*H*)ones / M. B. Deshmukh, S. Patil, S.S. Patil, S. D. Jadhav // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2010. – Vol. 72(4). – P. 500–504.

15. AntiHIV, antibacterial and antifungal activities of some novel 1,4-disubstituted-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ones // V. Alagarsamy, R. Giridhar, M. R. Yadav, R. Revathi, K. Ruckmani, E. De Clercq // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2006. – Vol. 68, Issue 4. – P. 532-535.

16. Novel triazolo[4,3-*a*]quinazolinone and bis-triazolo[4,3-*a*:4,3'-*c*]quinazolines: synthesis and antitoxoplasmosis effect / Alaa A. El-Tombary, Khadiga A. Ismail, Omaima M. Aboulwafa, A.-Mohsen M.E. Omar, Mervat Z. El-Azzouni, Salwa T. El-Mansoury // *IL Farmaco.* – 1999. – № 54. – P. 486-495.

17. Anticancer and antitubercular study of some 1,4-disubstituted[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ones / M. Gobinath, N. Subramanian, V. Alagarsamy // *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences.* – 2012. – Vol. 3(1). – P. 146-149.

18. Design, synthesis and in vitro PDE4 inhibition activity of certain quinazolinone derivatives for treatment of asthma / Afaf K. Elansary, Hanan H. Kadry, Eman M. Ahmed, Amr Sayed Motawi Sonousi // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – P. 3327–3335.

19. Nouvelles 1-amino triazolo[4,3-*a*]quinazoline-5-ones inhibitrices de phosphodiesterases IV. Charles Andrianjara, Bernard Gaudilliere, Remi Lavalette. Nov 3, 2000 FR 2792938 A1.