

СИНТЕЗ, АНТИРАДИКАЛЬНА ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 6-[(АЗАГЕТЕРОЦИКЛІЛ(АРИЛАМІНО)ЕТИЛ]-3-R-2H[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С] ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ

©О. А. Грицак

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

РЕЗЮМЕ. Представлена робота присвячена пошуку біологічно активних речовин серед 6-заміщених 3-R¹-2H[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, що поєднують у своїй структурі конденсовану гетеросистему та «фармакофорні» насичені азагетероцикли (піперидин, піперазин, азепін) або заміщені аніліни, які поєднані через етильну «лінкерну» групу.

Матеріал і методи. Загальноприйняті методи препаративної органічної хімії були використані для одержання цільових сполук. Їх чистота та структура підтверджена методами елементного аналізу, ВЕРХ-МС та ¹H ЯМР-спектроскопії. Для оцінки протимікробного потенціалу та антирадикальної активності 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил)-3-R¹-2H[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів використані тест-культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. Мінімальну інгібуючу (МІК), бактерицидну (МБК) і фунгіцидну (МФК) концентрацію визначали методом серійних розведень. Антирадикальну активність вивчали на моделі зв'язування ДФПГ-радикалу.

Результати. Реакція 6-(1-хлороетил)-3-R¹-2H[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів з насиченими азагетероциклами або анілінами дозволила одержати ряд 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил)-3-R-2H[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, для яких встановлено задовільні показники прогнозованої токсичності, фармакокінетичних параметрів та відповідності основним критеріям лікоподібності. Проведений скринінг протимікробної дії показав, що одержані речовини є практично неактивними по відношенню до штамів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. В той самий час сполуки **2.3** та **3.1** проявлять помірну антибактеріальну дію по відношенню до *Mycobacterium luteum*. Серед одержаних речовин лише 6-(1-((4-фторфеніл)аміно)етил)-3-метил-2H[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он проявив здатність ефективно зв'язувати ДФПГ-радикал.

Висновки. Продукти алкілування насичених азагетероциклів та анілінів 6-(1-хлороетил)-3-R¹-2H[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онами мають задовільні значення прогнозованої токсичності та фармакокінетичних параметрів. Окрім з синтезованих речовин проявляють помірну антибактеріальну дію по відношенню до штаму *Mycobacterium luteum* та антирадикальну активність.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни; азагетероцикли; аніліни; лінкерна група; антимікробна та протигрибкова активність; антирадикальна активність.

Вступ. Хіназоліни – важливий клас гетероциклічних сполук, які привертають значну увагу дослідників в органічному синтезі та медичній хімії. По-перше, це пов'язано з тим, що вони знайшли застосування у медицині в якості ефективних лікарських засобів з протипухлинною, протизапальною, сечогінною, протимікробною, антигіпертензивною, цукрознижувальною та іншими видами дії [1]. По-друге, серед них виявлені високоактивні сполуки з анальгетичною, протизапальною, протівірусною, протималярійною, бактерицидною, фунгіцидною та іншими видами активності, які є кандидатами у лікарські засоби [1–11]. По-третє, незважаючи на те, що даний клас сполук достатньо вивчений, хіназоліни і на сьогодні є цінним каркасом, який може бути підданий структурній модифікації та стати корисним інструментом для медичних хіміків у їх боротьбі з різноманітними хворобами. Тим більше, що структурна модифікація хіназолінового ядра шляхом анелювання інших «фармакофорних» гетероциклів і подальша функціоналізація є надзвичайно важливою, оскільки часто покращує спорідненість і селективність до біологічних

мішеней. Наразі відомо, що ефективними антибактеріальними та фунгіцидними агентами є заміщені імідазо[5,1-*b*]хіназолін-3-карбонітрили (I) [12], піразино[2,1-*b*]хіназолін-3,6-діони (II) [13], бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*]хіназоліни (III) [9], 3-(бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*]хіназолін-6-іл)-6,8-дихлорохроман-2-они (IV) [14], імідазо/бензімідазо[1,2-*c*]хіназоліни (V) [15] та інші (рис. 1). Крім того показано, що 6-S-6-тіоксо[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они (VI) та їх калійні солі [16], 6-S-(VII) та 6-N-(VII) заміщені [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они [17] також ефективно інгібують ріст *S. aureus* (МІК 6,25-25 мкг/мл) та *C. albicans* (МІК 6,25-25 мкг/мл). Тим більше, що проблема антибіотикорезистентності і швидкість, з якою резистентність розвивається, призвела до неефективності більшості ключових антибактеріальних препаратів до «пріоритетних патогенів» – каталог із 12 родин бактерій, які становлять найбільшу загрозу для здоров'я людини [18].

З огляду на результати, отримані з використанням багатьох 6-заміщених [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів [16, 17], цікавою може бути їх структурна модифікація введенням до положення 6 «фар-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

макофорних» насичених азагетероциклів та заміщених анілінових фрагментів з подовженням зв'язку між циклом та замісником на одну гомологічну одиницю, що вірогідно може призвести до посилення антибактеріальної та інших видів активності (рис. 1). Зазначені дослідження були про-

ведені і дозволили виявити ряд перспективних протиракових речовин [19]. В той самий час необхідно зазначити, що в рамках даного дослідження [19] використана обмежена кількість N-нуклеофільних реагентів та не вивчено інші види біологічної дії.

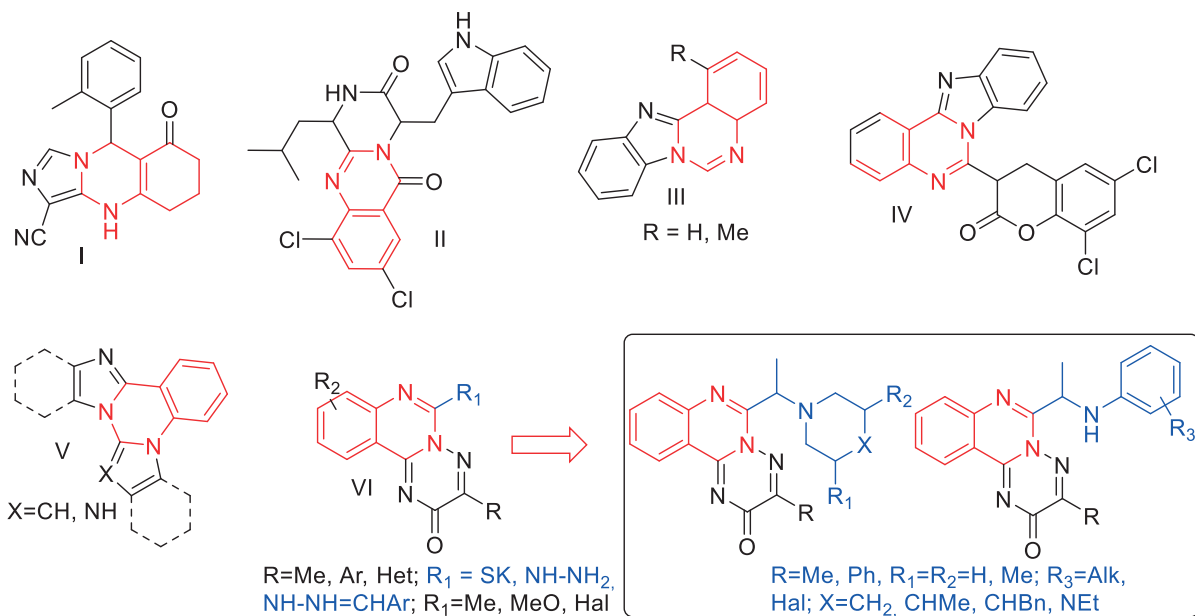


Рис. 1. Дизайн нових 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил)-3-R-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та відомі конденсовані хіназоліни з антибактеріальною дією.

Отже, метою даного дослідження є розширення переліку синтетично доступних 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил)-3-R¹-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та встановлення їх потенціалу як перспективних біологічно активних речовин.

Матеріал і методи дослідження. Температуру плавлення сполук визначали на приладі Mettler Toledo MP50. Визначення елементного складу сполук проводили на елементному аналізаторі «ELEMENTAR vario EL cube». ¹H (400 MHz) ЯМР-спектри були зареєстровані на спектрометрі ядерного магнітного резонансу «Mecsigu 400», розчинник DMSO-d₆, внутрішній стандарт – TMS. Хромато-мас-спектри були зареєстровані на системі, що складається з вискоєфективного рідинного хроматографа Agilent 1100 Series, діодноматричного та мас-селективного детектора Agilent LC/MSD SL. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим дослідження – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас 80-1000 m/z. Синтетичні дослідження проведені відповідно до загальних підходів з використанням реактивів компаній «Epatine» (Київ, Україна), які були використані без додаткового очищення.

Загальний метод синтезу сполук 2.1-2.7 та 3.1-3.3.

У колбу поміщують 0,025 моль відповідного 6-(1-хлороетил)-3-R¹-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**1.1**, **1.2**), 10 мл пропанолу-2, 1-2 кристалів калію йодиду, 1-2 краплі води. Суміш перемішують, додають 0,075 моль відповідного насиченого азагетероциклу або заміщеного аніліну та кип'ячать 6 годин. Після завершення реакції суміш охолоджують, осад, що утворився відфільтровують, послідовно промивають водою та пропанолом-2, висушують. Одержані продукти, за даними ВЕРХ-МС, є чистими та не потребують додаткового очищення.

3-Метил-6-(1-(3-метилпіперидин-1-іл)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**2.1**) Вихід: 50%; М.р. 150-152 °С; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (д, J = 8.0 Hz, 1H, H-11), 7.92 (т, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.82 (д, J = 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.68 (т, J = 7.5 Hz, 1H, H-10), 5.00 – 4.83 (м, 1H, CHCH₃), 2.97 – 2.80 (м, 1H, піперидин H-2), 2.80 – 2.65 (м, 1H, піперидин H-2'), 2.46 – 2.43 (м, 1H, піперидин H-6), 2.40 (д, J = 2.1 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.26 – 2.02 (м, 1H, піперидин H-6'), 1.90 (т, J = 10.2 Hz, 1H, піперидин H-3), 1.74 – 1.34 (м, 7H, CHCH₃ піперидин H-4,4',5,5'), 1.00 – 0.27 (м, 3H, піперидин 3-CH₃); ВЕРХ-МС

(m/z) = 338; Елементний склад: розраховано для: $C_{19}H_{23}N_5O$ С, 67.63; Н, 6.87; N, 20.76; Знайдено: С, 67.68; Н, 6.90; N, 20.79.

6-(1-(3,5-Диметилпіперидин-1-іл)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**2.2**) Вихід: 41 %; М.р. 169-171 °С; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-9), 7.83 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.68 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 4.92 (кв, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\underline{CHCH_3}$), 3.00 – 2.89 (м, 1H, піперидин H-2,6), 2.75 – 2.55 (м, 1H, піперидин H-2,6), 2.40 (с, 3H, 3- CH_3), 2.04 (т, $J = 10.6$ Hz, 1H, піперидин H-2,6), 1.81 – 1.68 (м, 1H, піперидин H-2,6), 1.66 – 1.51 (м, 2H, піперидин H-3,5), 1.43 (д, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\underline{CHCH_3}$), 0.84 (д, $J = 6.4$ Hz, 3H, піперидин 3,5- CH_3), 0.73 (д, $J = 6.6$ Hz, 3H, піперидин 3,5- CH_3), 0.44 (кв, $J = 11.9$ Hz, 1H, піперидин H-4). ВЕРХ-МС (m/z) = 352; Елементний склад: розраховано для: $C_{20}H_{25}N_5O$ С, 68.35; Н, 7.17; N, 19.93; Знайдено: С, 68.38; Н, 7.19; N, 20.01.

3-Метил-6-(1-(4-метилпіперидин-1-іл)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**2.3**) Вихід: 71%; М.р. 165-168 °С; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-9), 7.81 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.68 (т, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 4.94 (кв, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\underline{CHCH_3}$), 3.03 – 2.96 (м, 1H, піперидин H-2), 2.85 – 2.65 (м, 1H, піперидин H-6), 2.46 – 2.44 (м, 1H, піперидин H-2'), 2.40 (с, 3H, 3- CH_3), 2.27 – 2.11 (м, 1H, піперидин H-6'), 1.58 (д, $J = 12.2$ Hz, 1H, піперидин H-3), 1.51 – 1.38 (м, 4H, піперидин H-5, $\underline{CHCH_3}$), 1.30 – 1.19 (м, 1H, піперидин H-4), 1.19 – 1.06 (м, 1H, піперидин H-3'), 1.07 – 0.91 (м, 1H, піперидин H-5'), 0.84 (д, $J = 6.5$ Hz, 3H, піперидин 4- CH_3); ВЕРХ-МС (m/z) = 338; Елементний склад: розраховано для: $C_{19}H_{23}N_5O$ С, 67.63; Н, 6.87; N, 20.76; Знайдено: С, 67.66; Н, 6.89; N, 20.77.

6-(1-(4-Бензилпіперидин-1-іл)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**2.4**) Вихід: 87 %; М.р. 172-173 °С; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-11), 7.91 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.79 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.68 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.15 (т, $J = 7.5$ Hz, 2H, 6-Аг H-3,5), 7.07 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6-Аг H-4), 7.01 (д, $J = 7.4$ Hz, 2H, 6-Аг H-2,6), 4.96 (кв, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\underline{CHCH_3}$), 3.00 – 2.96 (м, 1H, піперидин H-2,6), 2.88 – 2.72 (м, 1H, піперидин H-2,6), 2.44 – 2.37 (м, 6H, 3- CH_3 , CH_2 , піперидин H-2,6), 2.30 – 2.02 (м, 1H, піперидин H-2,6), 1.66 – 1.51 (м, 1H, піперидин H-3,5), 1.49 – 1.31 (м, 5H, $\underline{CHCH_3}$, піперидин H-3,4,5), 1.23 – 1.11 (м, 1H, піперидин H-3,5), 1.09 – 0.98 (м, 1H, піперидин H-3,5); ВЕРХ-МС (m/z) = 414; Елементний склад: розраховано для: $C_{25}H_{27}N_5O$ С, 72.61; Н, 6.58; N, 16.94; Знайдено: С, 72.64; Н, 6.32; N, 16.99.

6-(1-(4-Етилпіперазин-1-іл)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**2.5**) Вихід: 50%; М.р. 189-191 °С; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 8.3$ Hz, 1H,

H-9), 7.82 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.69 (т, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 4.98 (кв, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\underline{CHCH_3}$), 2.77 – 2.57 (м, 4H, піперазин H-2,6), 2.40 (с, 3H, 3- CH_3), 2.31 – 2.02 (м, 6H, піперазин H-2,6, $\underline{CH_2CH_3}$), 1.47 (д, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\underline{CHCH_3}$), 0.95 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ВЕРХ-МС (m/z) = 353; Елементний склад: розраховано для: $C_{19}H_{24}N_6O$ С, 64.75; Н, 6.86; N, 23.85; Знайдено: С, 64.73; Н, 6.83; N, 23.89

3-(4-Фторфеніл)-6-(1-морфолиноетил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**2.6**) Вихід: 69%; М.р. 202-204 °С; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 8.49 – 8.25 (м, 2H, 3-Аг H-2,6), 8.07 – 7.90 (м, 1H, H-9), 7.87 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.25 (т, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3-Аг H-3,5), 5.06 (q, $J = 9.7, 9.1$ Hz, 1H, $\underline{CHCH_3}$), 3.64 – 3.34 (м, 4H, морфолін H-2,2',6,6'), 2.79 – 2.61 (м, 4H, морфолін H-3,3',5,5'), 1.54 (д, $J = 5.6$ Hz, 3H, $\underline{CHCH_3}$); ВЕРХ-МС (m/z) = 406; Елементний склад: розраховано для: $C_{22}H_{20}FN_5O_2$ С, 65.18; Н, 4.97; N, 17.27; Знайдено: С, 65.16; Н, 4.98; N, 17.31.

6-(1-(Азепан-1-іл)етил)-3-(4-фторфеніл)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**2.7**) Вихід: 74%; М.р. 196-198 °С; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-11), 8.47 – 8.31 (м, 2H, 3-Аг H-2,6), 8.06 – 7.91 (м, 1H, H-9), 7.85 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.79 – 7.67 (м, 1H, H-10), 7.24 (т, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3-Аг H-3,5), 5.09 – 4.96 (м, 1H, $\underline{CHCH_3}$), 3.12 – 2.75 (м, 4H, azepine H-2,2,7,7), 1.93 – 0.80 (м, 11H, $\underline{CHCH_3}$, azepine H-3,3',4,4',5,5',6,6'). ВЕРХ-МС (m/z) = 418; Елементний склад: розраховано для: $C_{24}H_{24}FN_5O$ С, 69.05; Н, 5.79; N, 16.78; Знайдено: С, 69.04; Н, 5.78; N, 16.81

3-Метил-6-(1-(феніламіно)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**3.1**) Вихід: 48%; М.р. 182-184 °С; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-11), 7.89 (т, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-9), 7.78 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.65 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 6.99 (т, $J = 7.8$ Hz, 2H, N-Аг H-3,5), 6.61 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, N-Аг H-2,6), 6.51 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H, N-Аг H-4), 5.76 (д, $J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 5.59 – 5.37 (м, 1H, $\underline{CHCH_3}$), 2.42 (с, 3H, 3- CH_3), 1.62 (д, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\underline{CHCH_3}$). ВЕРХ-МС (m/z) = 332; Елементний склад: розраховано для: $C_{19}H_{17}N_5O$ С, 68.87; Н, 5.17; N, 21.13; Знайдено: С, 68.92; Н, 5.22; N, 21.17

6-(1-((4-Фторфеніл)аміно)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**3.2**) Вихід: 39%; М.р. 177-179 °С; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-11), 7.89 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.77 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.65 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 6.75 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, NH-Аг H-3,5), 6.60 (dd, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 2H, NH-Аг H-2,6), 5.75 (д, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 5.43 (дд, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H, $\underline{CHCH_3}$), 2.41 (с, 3H, 3- CH_3), 1.61 (д, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\underline{CHCH_3}$). ВЕРХ-МС (m/z) = 350; Елементний склад: розраховано для: $C_{19}H_{16}FN_5O$ С, 65.32; Н, 4.62; N, 20.05; Знайдено: С, 65.34; Н, 4.65; N, 20.10

6-(1-((2-Етилфеніл)аміно)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**3.3**) Вихід: 46%; М.р. 165-166 °С; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (д, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-11), 7.90 (т, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-9), 7.75 (д, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-8), 7.67 (т, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-10), 6.95 (д, *J* = 7.3 Hz, 1H, N-Ar H-6), 6.90 (т, *J* = 7.7 Hz, 1H, N-Ar H-4), 6.62 – 6.40 (м, 2H, , N-Ar H-3, 5), 5.62 – 5.47 (м, 1H, NH), 5.17 – 4.92 (м, 1H, CHCH₃), 2.63 (кв, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.44 (с, 3H, 3-CH₃), 1.65 (д, *J* = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 1.30 (т, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃); ВЕРХ-МС (m/z) = 360; Елементний склад: розраховано для: C₂₁H₂₁N₅O С, 70.17; Н, 5.89; N, 19.48; Знайдено: С, 70.19; Н, 5.92; N, 19.51

Мікробіологічний скринінг. Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська Політехніка» (зав. кафедрою, проф. Лубенець В. І.) на тест-культурах бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. Мінімальну інгібуючу (МІК), бактерицидну (МБК) і фунгіцидну (МФК) концентрацію визначали методом серійних розведень речовини в рідкому поживному середовищі (м'ясопептонний бульон для бактерій та неохмелене пивне сусло для грибів) в межах 0,9–500 мкг/мл із застосуванням попередньо приготованого робочого розчину сполуки в ДМСО в концентрації 10000 мкг/мл. У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій і грибів (мікробне навантаження 106 КУО на 1 мл). Засіяні пробірки витримували в термостаті при відповідній температурі (37 °С для бактерій; 30 °С для грибів) протягом 24–72 год. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів, здійснюючи візуальний контроль у прохідному світлі, порівнюючи ступінь мікробної мутності поживного середовища з «негативним контролем».

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) або мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК) з пробірок, в яких розчини середовища виявилися візуально прозорими, відбирали по 0,02 мл середовища і наносили на стерильні МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубували в термостаті. Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів через 48–72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі визначали МБК чи МФК досліджуваної речовини. Повторюваність досліду трикратна.

Антирадикальна активність. 2 мл розчину досліджуваних сполук у ДМСО з концентрацією 0,2 мМ змішували з 2 мл 0,1 мМ метанольного розчину 2,2-дифеніл-1-(2,4,6-тринітрофеніл)гідразин-1-ілу (ДФПГ). Утворену суміш інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі та вимірювали її поглинання (AD). Також вимірювали оптичну густину суміші, що містила 2 мл 0,1 мМ розчину ДФПГ у метанолі та 2 мл ДМСО (A_{ДФПГ}) [20]. Антирадикальну активність (ARA%) розраховували за формулою:

$$ARA\% = \frac{AD_{ДФПГ} - AD}{AD_{ДФПГ}} \cdot 100\%$$

Результати й обговорення. Синтез цільових сполук **2.1–2.7** був проведений за описаною раніше процедурою [19], а саме кип'ятінням 6-(1-хлоретил)-3-R¹-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (**1.1, 1.2**) з трикратним надлишком насиченого азагетероциклу в середовищі водного пропанолу-2 в присутності калію йодиду (рис. 2). В подальшому, для розширення переліку синтетично-доступних потенційних біологічно активних речовин зазначена вище методика була випробувана для синтезу ряду 3-R¹-6-(1-(ариламіно)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. Показано, що вза-

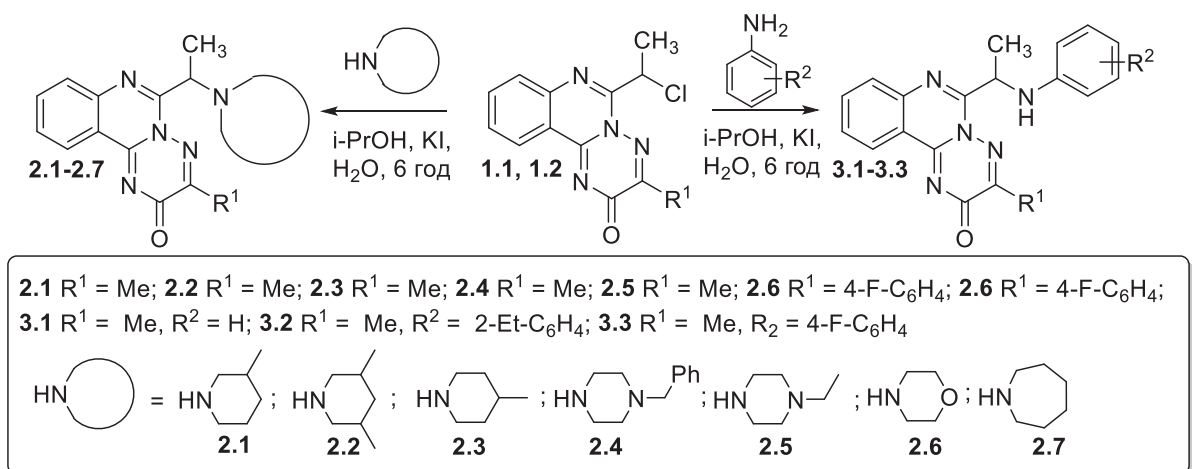


Рис. 2. Синтез цільових сполук.

ємодія сполуки **1.1** з рядом ариламінів в описаних вище умовах приводить до формування відповідних продуктів N-алкілювання **3.1–3.3** з виходами 39 %–48 %.

Чистоту та будову синтезованих сполук було підтверджено комплексом фізико-хімічних методів, зокрема з використанням елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії та ¹H ЯМР-спектрометрії. За результатами хромато-мас-спектрометрії встановлено, що в результаті реакції одержано індивідуальні речовини, мас-спектри яких характеризуються сигналами, що за значенням *m/z* відповідають запропонованим структурам.

¹H ЯМР-спектри усіх синтезованих речовин (**2.1–2.7**, **3.1–3.3**) характеризуються наявністю сигналів бензенового фрагменту трициклічної системи, що реєструються у вигляді ABCD-системи, які складаються з двох дублетів та двох триплетів в ароматичній частині спектру, та сигналами СНСН₃-фрагменту, що реєструються у вигляді серії сигналів, що складається з квадруплету або мультиплету при 5.59-4.83 м.ч. та дублету або мультиплету при 1.93-1.31 м.ч. Також, у ¹H ЯМР-спектрах всіх одержаних речовин спостерігаються сигнали, що відповідають природі замісників в положенні 3 [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінової системи. Так, у спектрах сполук **2.1–2.5**, **3.1–3.3** реєструється синглет при 2.44-2.37 м.ч., що відповідає СН₃-групі, а у спектрах сполук **2.6**, **2.7** наявна АВ-система, що складається з двох двопротонних сигналів при 8.49-8.25 м.ч. та 7.25-7.24 м.ч., що відповідають 4-фторфенільному фрагменту. ¹H ЯМР-спектри сполук **2.1–2.7** характеризуються серією сигналів в аліфатичній частині спектру, що відповідають залишкам насичених гетероциклічних систем. У ви-

падку речовин **3.1–3.3** характеристичним є сигнал вторинної аміногрупи, що реєструється у вигляді дублета чи мультиплету в діапазоні 5.75-5.47 м.ч., також у спектрах названих речовин наявні сигнали арильних фрагментів у положенні 3.

В подальшому для встановлення потенціалу одержаних речовин як перспективних біологічно активних агентів було проведено прогнозування їх токсичності (табл. 1), фармакокінетичних параметрів та лікоподібності (табл. 2) за допомогою онлайн сервісів Swiss ADME [21] та ProTox 3.0 [22]. Одержані результати показали, що речовини вірогідно належать до 3 (**2.4**, **2.6**, **2.7**, **3.3**) або 4 (**2.1–2.3**, **2.5**, **3.1**, **3.3**) класу токсичності. При цьому для сполук **2.2**, **2.4**, **2.6**, **2.7** не прогнозуються жодного типу специфічної токсичної дії. В той самий час для окремих речовин прогнозується гепатотоксичність (**3.1**, **3.2**), цитотоксичність (**3.1**, **3.3**) та мутагенність (**2.1**, **2.3**, **2.5**, **3.1–3.3**). Узагальнюючи одержані результати можна зробити висновок, що для одержаних речовин прогнозуються помірні значення параметрів токсичності, що дозволяють розглядати їх як об'єкти подальшого скринінгу біологічної активності.

Розрахунок фармакокінетичних параметрів та встановлення відповідності критеріям лікоподібності показали, що всі одержані речовини проходять загальноприйнятні в медичній хімії фільтри Lipinski, Ghose, Egan та Muegge (табл. 2). Також для всіх одержаних речовин прогнозується високий ступінь абсорбції зі шлунково-кишкового тракту та задовільні величини LogP. Зазначені дані підтвердили перспективність подальшого вивчення біологічної активності синтезованих речовин.

Таблиця 1. Результати прогнозування токсичності синтезованих сполук

Сполука	Прогнозована токсичність (перорально)		Прогнозована дія **				
	індекс токсичності*	LD ₅₀ , мг/кг	HT	CG	IT	MG	CT
2.1	4	800	ні	ні	ні	так	ні
2.2	4	800	ні	ні	ні	ні	ні
2.3	4	800	ні	ні	ні	так	ні
2.4	3	300	ні	ні	ні	ні	ні
2.5	4	800	ні	ні	ні	так	ні
2.6	3	300	ні	ні	ні	ні	ні
2.7	3	300	ні	ні	ні	ні	ні
3.1	4	800	так	так	ні	так	ні
3.2	4	475	так	ні	ні	так	ні
3.3	3	300	ні	так	ні	так	ні

Примітка. * – Клас I: летальна при проковтуванні (LD₅₀ ≤ 5); Клас II: летальна при проковтуванні (5 < LD₅₀ ≤ 50); Клас III: токсична при проковтуванні (50 < LD₅₀ ≤ 300); Клас IV: шкідлива при проковтуванні (300 < LD₅₀ ≤ 2000); Клас V: може бути шкідливою при проковтуванні (2000 < LD₅₀ ≤ 5000); Клас VI: не токсична (LD₅₀ > 5000); ** – Звіт про модельну токсичність описує достовірність прояву токсичності у порівнянні з середнім показником визначеного класу. Види активності: HT (Гепатотоксичність), CG (Канцерогенність), IT (Імунотоксичність), MG (Мутагенність) та CT (Цитотоксичність).

Таблиця 2. Результати прогнозування параметрів фармакокінетики та лікоподібності синтезованих речовин

Параметр	Сполуки									
	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	3.1	3.2	3.3
Log P	2.74	2.97	2.70	3.88	1.91	3.02	4.16	2.81	3.48	3.15
ШКА*	висока	висока	висока	висока	висока	висока	висока	висока	висока	висока
Lipinski	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ghose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Egan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Muegge	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Log Kp**	-6.65	-6.42	-6.65	-6.10	-7.52	-6.99	-5.94	-6.35	-5.96	-6.39
ІБ***	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55

Примітка. * – абсорбція в шлунково-кишковому тракті; ** – проникність крізь шкіру, см/с; *** – індекс біодоступності.

В подальшому нами було проведено дослідження протимікробної та антирадикальної активності синтезованих речовин. За результатами скринінгу антимікробної дії встановлено, що одержані речовини не є перспективними антибактеріальними та протигрибковими агентами (табл. 3). Так, жодна з одержаних речовин не інгібувала ріст штамів *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. Також більшість сполук не інгібували ріст штаму *Mycobacterium*

luteum. Винятком виявились сполуки **2.3** та **3.1**, які пригнічували ріст штаму *Mycobacterium luteum* у концентрації 62,5 мкг/мл та 125,0 мкг/мл відповідно. Мінімальні бактерицидні концентрації для сполук **2.3** та **3.1** склали 125,0 мкг/мл та 250,0 мкг/мл відповідно.

Установлено, що синтезовані сполуки практично не проявляють фунгістатичної та фунгіцидної дії (табл. 4).

Таблиця 3. Показники мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) і мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) сполук методом серійних розведень

Код сполуки	Культури бактерій					
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
2.1	+	+	+	+	+	+
2.2	+	+	+	+	+	+
2.3	+	+	+	+	62.5	125.0
2.4	+	+	+	+	+	+
2.5	+	+	+	+	+	+
3.1	+	+	+	+	125.0	250.0
3.2	+	+	+	+	+	+
3.3	+	+	+	+	+	+
Триметоприм	50.0	50.0	31.2	62.5	62.5	125

Примітка. *«+» – в досліджуваних концентраціях спостерігався ріст бактерій на рівні контролю.

Таблиця 4. Показники мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК) і мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) сполук методом серійних розведень

Код сполуки	Культури грибів			
	<i>Candida tenuis</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
2.1	+	+	+	+
2.2	+	+	500.0	>500.0
2.3	+	+	+	+
2.4	+	+	+	+
2.5	+	+	+	+
3.1	500.0	>500.0	+	+
3.2	+	+	+	+
3.3	+	+	+	+
Триметоприм	62.5	125	62.5	125

Примітка. *«+» – у досліджуваних концентраціях спостерігався ріст грибів на рівні контролю.

Українська незначна протигрибкова дія по відношенню до *Candida tenuis* була встановлена для сполуки **3.1**, сполука **2.2** незначно пригнічувала ріст *Aspergillus niger*.

Дослідження на моделі зв'язування ДФПГ-радикалу показало, що лише сполука **3.2** проявляла виражену антирадикальну активність (47,34 %), при цьому значно поступаючись препарату порівняння аскорбінової кислоти (табл. 5).

Таблиця 5. Антирадикальна активність синтезованих сполук

Сполука	АРА, % (10 ⁻⁴ М)	Сполука	АРА, % (10 ⁻⁴ М)	Сполука	АРА, % (10 ⁻⁴ М)
АК*	72.88	2.3	8.93	3.1	5.17
2.1	9.09	2.4	8.78	3.2	47.34
2.2	10.50	2.5	4.55	3.3	9.09

Примітка. * АК – аскорбінова кислота.

Висновки. Реакцією 6-(1-хлороетил)-3-R¹-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів з насиченими азагетероциклами або анілінами одержано 10 раніше невідомих 6-[(азагетероцикліл(ариламіно-)етил)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, будова і чистота яких встановлена відповідними фізико-хімічними методами. Одержані речовини характеризуються задовільними параметрами прогнозованої токсичності та

фармакокінетичними характеристиками, а також відповідають критеріям лікоподібності. Незважаючи на відсутність протигрибкової активності, окремі синтезовані сполуки проявляють помірну антибактеріальну дію по відношенню до *Mycobacterium luteum*. 6-(1-((4-фторфеніл)аміно)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он єдина з синтезованих речовин, що проявляє виражену антирадикальну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024 / C. Knox, M. Wilson, C.Klinger [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2023. – No. 52(D1). – D1265–D1275. DOI: 10.1093/nar/gkad976
2. Al-Kaf A. G. Recent advances on quinazoline / A. G. Al-Kaf. – IntechOpen eBooks, 2024. DOI: 10.5772/intechopen.111107
3. An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments / V. Alagarsamy, K. Chitra, G. Saravanan [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – No. 151. – P. 628–685. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.03.076
4. Al-Kaf A. G. Quinazolinone and quinazoline derivatives / A. G. Al-Kaf. – BoD – Books on Demand, 2020.
5. Dash B. A review on quinazoline heterocycles: A Pharmacophoric Scaffold / B. Dash. – Booksclinic Publishing, 2021.
6. Discovery of novel quinazoline derivatives as potent antitumor agents / Z. Niu, S. Ma, L. Zhang [et al.] // *Molecules*. – 2022. – No. 27(12). – P. 3906. DOI:10.3390/molecules27123906
7. Zayed M. F. Medicinal chemistry of quinazolines as anticancer agents targeting tyrosine kinases / M. F. Zayed // *Scientia Pharmaceutica*. – 2023. – 91(2). – 18. DOI: 10.3390/scipharm91020018
8. Kumar D. Role of Quinazoline in Biological activity: a review / D. Kumar // *European Chemical Bulletin*. – No. 12(4). – P. 281–307.
9. Recent Advances on quinazoline derivatives: a potential bioactive scaffold in medicinal chemistry / R. Karan, P. Agarwal, M. Sinha, N. Mahato // *ChemEngineering*. – 2021. – No. 5(4). – P. 73. DOI: 10.3390/chemengineering5040073
10. Gomaa H. A. M. A comprehensive review of recent advances in the biological activities of quinazolines / Go-

11. An explicative review on the progress of quinazoline scaffold as bioactive agents in the past decade / N. Jain, T. Goel, S. Thakar [et al.] // *Medicinal Chemistry*. – 202219(3). – 211–245. DOI: 10.2174/1573406418666220606093202
12. Catalyst-free synthesis of imidazo[5,1-b]quinazolines and their antimicrobial activity / P. J. Patel, R. M. Vala, S. G. Patel [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – No. 1285. – 135467. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.135467
13. The antibacterial activity of quinazoline and quinazolinone hybrids / Z. Li, L. Zhao, Y. Bian [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2022. – No. 22(12). – P. 1035–1044. DOI:10.2174/1568026622666220307144015
14. Quinazolinone and quinazoline derivatives: recent structures with potent antimicrobial and cytotoxic activities / Jafari E., Khajouei M. R., Hassanzadeh F. [et al.] // *Semantic Scholar. Research in Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – No. 11. – P. 1–14. <https://www.semanticscholar.org/reader/40c0cc00bf5ca70f10a2dc048d9bd62c163dc9e5>
15. Design and Synthesis of Imidazo/Benzimidazo[1,2-c]quinazoline Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activity / N. K. Nandwana, R. P. Singh, O. P. S. Patel [et al.] // *ACS Omega*. – 2018. – No. 3(11). – P. 16338–16346. DOI: 10.1021/acsomega.8b01592
16. Synthesis and Antimicrobial Activity of 6-Thioxo-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one Derivatives / I. S. Nosulenko, O. Yu. Voskoboynik, G. G. Berest [et al.] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2014. – No. 82(3). – P. 483–500. DOI:10.3797/scipharm.1402-10.
17. Voskoboynik O. Yu. Synthesis, physicochemical and biological properties of 6-S- and 6-N-substituted 3-R-

2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]quinazolin-2-ones / O. Yu. Voskoboynik // *Pytannia khimii ta khimichnoi tekhnolohii*. – 2015. – No. 4. – P. 9–16.

18. World Health Organization (WHO). Available online: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accessed on 10 December 2023).

19. Synthesis, physicochemical properties and anticancer activity of 6-(heterocyclyl-N-ylmethyl)-3-R1-9-R2-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]quinazolin-2-ones / O. Yu. Voskoboynik // *Pytannia khimii ta khimichnoi tekhnolohii*. – 2015. – No. 1. – P. 7–12.

20. Improved DPPH determination for antioxidant activity spectrophotometric assay / M. Szabo, C. Idrıoiu, D. Chambre [et al.] // *Chemical Papers*. – 2007. – No. 61(3). – P. 214–216. DOI: 10.2478/s11696-007-0022-7

21. Daina A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Scientific Reports*. – 2017. – No. 7(1). – 2717. DOI: 10.1038/srep42717

22. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals / P. Banerjee, E. Kemmler, M. Dunke, R. Preissner // *Nucleic Acids Research*. – 2024. – No. 52(W1). – W513–W520. DOI: 10.1093/nar/gkae303

REFERENCES

1. Knox, C., Wilson, M., Klinger, C. M., Franklin, M., Oler, E., Wilson, A., Pon, A., Cox, J., Chin, N.E., Strawbridge, S.A., Garcia-Patino, M., Kruger, R., Sivakumaran, A., Sanford, S., Doshi, R., Khetarpal, N., Fatokun, O., Doucet, D., Zubkowski, A., Wishart, D.S. (2023). DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Research*, 52(D1), D1265–D1275. DOI: 10.1093/nar/gkad976

2. Al-Kaf, A.G. (2023). Recent advances on quinazolinone. In *IntechOpen eBooks*. DOI: 10.5772/intechopen.111107

3. Alagarsamy, V., Chitra, K., Saravanan, G., Solomon, V.R., Sulthana, M., & Narendhar, B. (2018). An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 151, 628–685. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.03.076

4. Al-Kaf, A.G. (2020). *Quinazolinone and quinazoline derivatives*. BoD – Books on Demand.

5. Dash, B. (2021). *A review on quinazolinone heterocycles: A Pharmacophoric Scaffold*. Booksclinic Publishing.

6. Niu, Z., Ma, S., Zhang, L., Liu, Q., & Zhang, S. (2022). Discovery of novel quinazolinone derivatives as potent anti-tumor agents. *Molecules*, 27(12), 3906. DOI: 10.3390/molecules27123906

7. Zayed, M.F. (2023). Medicinal chemistry of quinazolines as anticancer agents targeting tyrosine kinases. *Scientia Pharmaceutica*, 91(2), 18. DOI: 10.3390/scipharm91020018

8. Kumar, D. Role of Quinazolinone in Biological activity: a review. *European Chemical Bulletin*, 12(4), 281–307.

9. Karan, R., Agarwal, P., Sinha, M., & Mahato, N. (2021). Recent Advances on quinazolinone derivatives: a potential bioactive scaffold in medicinal chemistry. *ChemEngineering*, 5(4), 73. DOI: 10.3390/chemengineering5040073

10. Goma, H.A.M. (2022). A comprehensive review of recent advances in the biological activities of quinazolines. *Chemical Biology & Drug Design*, 100(5), 639–655. DOI: 10.1111/cbdd.14129

11. Jain, N., Goel, T., Thakar, S., Jadhav, M. & Bansode, D. (2022). An explicative review on the progress of quinazolinone scaffold as bioactive agents in the past decade. *Medicinal Chemistry*, 19(3), 211–245. DOI: 10.2174/1573406418666220606093202

12. Patel, P.J., Vala, R.M., Patel, S.G., Upadhyay, D.B., Rajani, D.P., Damiri, F., Berrada, M., & Patel, H.M. (2023). Catalyst-free synthesis of imidazo[5,1-b]quinazolines and

their antimicrobial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1285, 135467. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.135467

13. Li, Z., Zhao, L., Bian, Y., Li, Y., Qu, J., & Song, F. (2022). The antibacterial activity of quinazolinone and quinazolinone hybrids. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(12), 1035–1044. DOI: 10.2174/1568026622666220307144015

14. Jafari, E., Khajouei, M.R., Hassanzadeh, F., Hakimelahi, G.H., Khodarahmi, G.A. (2016). Quinazolinone and quinazolinone derivatives: recent structures with potent antimicrobial and cytotoxic activities. *Semantic Scholar. Research in Pharmaceutical Sciences*, 11, 1–14.

15. Nandwana, N.K., Singh, R.P., Patel, O.P.S., Dhiman, S., Saini, H.K., Jha, P.N., & Kumar, A. (2018). Design and Synthesis of Imidazo/Benzimidazo[1,2-с]quinazolinone Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *ACS Omega*, 3(11), 16338–16346. DOI: 10.1021/acsomega.8b01592

16. Nosulenko, I.S., Voskoboynik, O.Yu., Berest, G.G., Safroniyuk, S.L., Kovalenko, S.I., Kamyshnyi, O.M., Polishchuk, N.M., Sinyak, R.S., Katsev, A.V. (2014). Synthesis and Antimicrobial Activity of 6-Thioxo-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]quinazolin-2-one Derivatives. *Scientia Pharmaceutica*, 82(3), 483–500. DOI: 10.3797/scipharm.1402-10.

17. Voskoboynik, O.Yu. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 6-S- ta 6-N-zamishchenykh 3-R-2H-[1,2,4]tryazyyno[2,3-с]khinazolin-2-oniv [Synthesis, physicochemical and biological properties of 6-S- and 6-N-substituted 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]quinazolin-2-ones]. *Pytannia khimii ta khimichnoi tekhnolohii - Questions of chemistry and chemical technology*, 4, 9–16. [in Ukrainian]

18. World Health Organization (WHO). Available online: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accessed on 10 December 2023).

19. Voskoboynik, O.Yu. (2015). Syntez, fizyko-khimichni vlastyvoli ta protypukhlylna aktyvnyist' 6-(heterotsyklil-N-ilmetyl)-3-R1-9-R2-2H-[1,2,4]tryazyyno[2,3-с]khinazolin-2-oniv. [Synthesis, physicochemical properties and anticancer activity of 6-(heterocyclyl-N-ylmethyl)-3-R1-9-R2-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]quinazolin-2-ones]. *Pytannia khimii ta khimichnoi tekhnolohii - Questions of chemistry and chemical technology*, 1, 7–12.

20. Szabo, M., Idrıoiu, C., Chambre, D., & Lupea, A. (2007). Improved DPPH determination for antioxidant ac-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

tivity spectrophotometric assay. *Chemical Papers*, 61(3), 214-216. DOI: 10.2478/s11696-007-0022-7

21. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small mo-

lecules. *Scientific Reports*, 7(1). DOI: 10.1038/srep42717

22. Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W513-W520. DOI: 10.1093/nar/gkac303

SYNTHESIS, ANTIRADICAL AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 6-[(AZAHETEROCYCLIL(ARYLAMINO)ETHYL)-3-R-2H[1,2,4]TRIAZINO[2,3-C]QUINAZOLINE-2-ONES

©O. A. Grytsak

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

SUMMARY. The aim – to focus on the search for biologically active compounds among 6-substituted 3-R¹-2H[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones, which combine in their structure a condensed heterocyclic system and "pharmacophoric" saturated azaheterocycles (piperidine, piperazine, azepine) or substituted anilines connected via an ethyl linker group.

Material and Methods. Conventional methods of preparative organic chemistry were used to obtain the target compounds. Their purity and structure were confirmed by elemental analysis, HPLC-MS, and ¹H NMR spectroscopy. To evaluate the antimicrobial and antifungal potential of 6-[(azaheterocyclil(arylamino)-ethyl)-3-R¹-2H[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones, test cultures of bacteria *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, and fungi *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* were used. The minimum inhibitory concentration (MIC), bactericidal concentration (MBC), and fungicidal concentration (MFC) were determined using the serial dilution method. The antiradical activity was studied using a DPPH radical scavenging model.

Results. The reaction of 6-(1-chloroethyl)-3-R¹-2H[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones with saturated azacycles or anilines yielded a series of 6-[(azacyclic(arylamino)-ethyl)-3-R¹-2H[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones, which demonstrated satisfactory predicted toxicity, pharmacokinetic parameters, and compliance with major drug-likeness criteria. Antimicrobial screening revealed that the synthesized compounds were practically inactive against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida tenuis*, and *Aspergillus niger*. However, compounds **2.3** and **3.1** exhibited moderate antibacterial activity against *Mycobacterium luteum*. Among the synthesized compounds, only 6-(1-((4-fluorophenyl)amino)ethyl)-3-methyl-2H[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one revealed significant DPPH-radical scavenging activity.

Conclusions. Alkylation products of saturated azaheterocycles and anilines with 6-(1-chloroethyl)-3-R¹-2H[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones exhibit satisfactory predicted toxicity values and pharmacokinetic parameters. Some of the synthesized compounds show moderate antibacterial activity against *Mycobacterium luteum* and antiradical activity.

KEY WORDS: [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines; azaheterocycles; anilines; linker group; antimicrobial and antifungal activity; antiradical activity.

Отримано 14.10.2024

Електронна адреса для листування: 2212dek2015@gmail.com