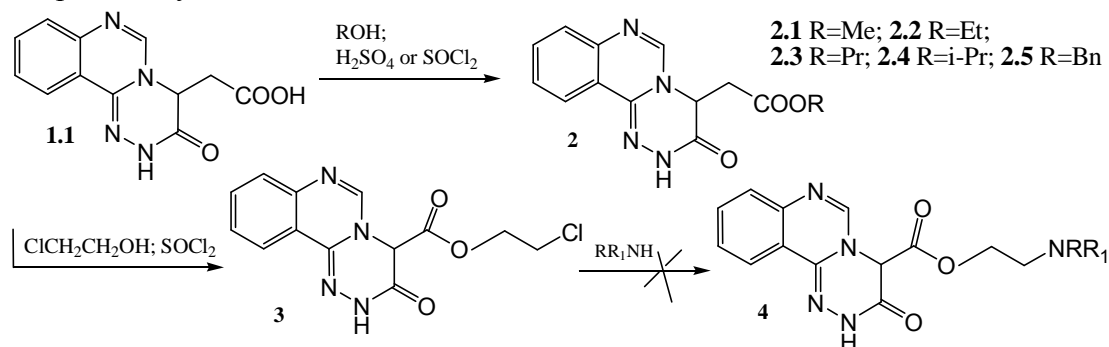


СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ (3-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[4,3-с]ХІНАЗОЛІН-4-ІЛ)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Кривошей О.В., Коваленко С.І., Комаровська-Порохнявець О.З., Новіков В.П.
Запорізький державний медичний університет

Проблема пошуку нових протиракових та протимікробних препаратів серед різноманітних гетероциклічних сполук є актуальною на сьогодні. Серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів також виявлені „структури-лідери” як з протипухлинною, так і протимікробною активністю, серед яких в медичній практиці вже застосовується “Iressa”, а деякі проходять клінічні випробування (CP 358774, CI 1033, OSI-774, PR-166, GW-2016, ЕКВ-569). Виходячи з зазначеного нами синтезовано і досліджено на наявність протиракової та протимікробної активності новий маловідомий клас гетероциклічних сполук, а саме похідні [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінів.

Синтез естерів (3-оксо-3,4-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти (**2**) здійснено двома методами, а саме за умов кислотного каталізу (метод А) або в присутності тіонілхлориду (метод Б). При цьому необхідно відзначити, що метод Б забезпечує кількісні виходи та є зручнішим у виконанні. З метою розширення комбінаторної бібліотеки біологічно активних сполук нами також була досліджена реакція естерифікації кислоти **1.1** 2-хлороетанолом за методом Б. В подальшому одержану сполуку **3** піддавали амінолізу, але результат реакції був негативний.



Дослідження протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук показали, що вихідна кислота **1.1** та її естери **2** є малоефективними по відношенню до мікроорганізмів. Найбільш ефективною виявилася сполука **2.4**, яка в концентрації 0,5 % затримувала ріст *Staphylococcus aureus* 209-p, *Mycobacterium luteum*, *Candida tenuis* та *Aspergillus niger* на 8-30 мм, перевищуючи при цьому протигрибкову активність ністатину.

Результати біологічних досліджень *in vitro* на 60 найбільш поширених клітинних лініях людських пухлин в концентрації $1,00 \times 10^{-5}$ М показали, що синтезовані сполуки проявляють помірну цитостатичну активність. Так, кислота **1.1** виявилася активною сполукою по відношенню до недрібно-клітинного раку легень (ліній HOP-92, NCI-H226, NCI-H23 та NCI-H522), раку молочної залози (MDA-MBH-231/ATCC), раку яєчників (SK-OV-3), раку нирок (ACHN, CAKI, RXF 393, UO-31), меланоми (LOX IMVI, MALME-3M, UACC-257 та UACC-62) та раку ЦНС (SF-295, SNB-75), пригнічуючи ріст клітин раку у деяких випадках до 27%. Метилловий (**2.1**) та *i*-пропіловий (**2.4**) естери мають подібну направленість та силу ефекту по відношенню до ракових клітин. Також необхідно звернути увагу на те, що сполуки **2.1** та **2.4** пригнічують ріст ракових клітин інших ліній, наприклад, раку яєчників лінії OVCAR-8 на 50,29%, раку нирок (RXF 393) на 58,28% та меланоми (MALME-3M та UACC-257) на 46,43 та 87,21%, відповідно, по відношенню до контролю.