

Kliniczna medycyna

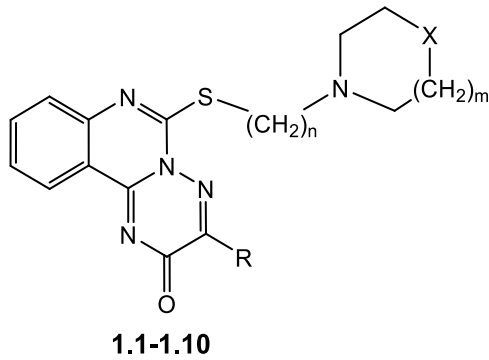
Берест Г. Г. , Кривошей О.В. , Авраменко А. І., Тихоновська М. А.

Запорізький державний медичний університет

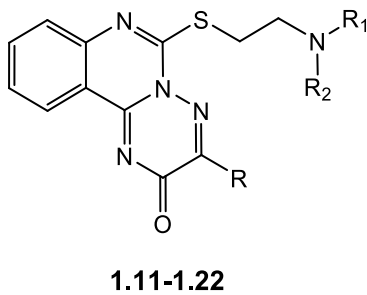
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ [1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІНУ ЩОДО ШТАМІВ INFLUENZA VIRUS TYPE A&B

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), до яких належать грип, риновірусна, респіраторно-синцитіальна, аденовірусна та інші інфекції, є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань у світі. Особливо небезпечним різновидом ГРВІ є грип та його ускладнення, які зустрічаються відносно нечасто, але в разі розвитку становлять серйозну загрозу здоров'ю і життю людини. За даними ВООЗ, кожного року від грипу помирає близько 500 тисяч людей [1]. Інтенсифікація життєдіяльності людини в екологічній системі планети породжує зустрічну еволюцію вірусів. Особливо небезпечною ситуацію робить поява мутованих вірусів. Вірус грипу легко змінюється і виробляє стійкість до лікарських засобів, що обумовлює його високу виживаність. Кожного року з'являються штами, з якими імунна система людства ще не зустрічалася. На сьогоднішній день відомо більше двох тисяч варіантів вірусу грипу, які відрізняються антигенним спектром. Найбільш небезпечними є ті віруси, які мають вищу здатність до мінливості, що, в свою чергу, визначає частоту і масштаби можливих епідемій. Отже, спрямований пошук сполук, які проявляють противірусну активність до різних класів вірусу грипу, є досить актуальною проблемою.

Для оцінки противірусної активності, з врахуванням планарності *as*-триазино[2,3-с]хіназолінової системи, нами відібрані сполуки із відомими «фармакофорними» фрагментами, а саме 6-[(ω-діалкіламіно(гетероцикліл)-алкіл)тіо]-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они (1.1-1.22) [2]. Досліджувані сполуки були синтезовані на кафедрі органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету та мають наступну будову (рис. 1).



- 1.1 R=Ph, n=2, m=0, X=CH₂;
- 1.2 R=Ph, n=2, m=1, X=CH₂;
- 1.3 R=Ph, n=2, m=1, X=O;
- 1.4 R=Ph, n=3, m=0, X=CH₂;
- 1.5 R=Ph, n=3, m=1, X=CH₂;
- 1.6 R=Ph, n=3, m=1, X=O;
- 1.7 R=Me, n=4, m=1, X=CH₂;
- 1.8 R=Ph, n=4, m=1, X=CH₂;
- 1.9 R=Me, n=4, m=1, X=O;
- 1.10 R=Ph, n=4, m=1, X=O;



- 1.11 R=R₁=R₂=Me;
- 1.12 R=Ph, R₁=R₂=Me;
- 1.13 R=4-MeC₆H₄, R₁=R₂=Me;
- 1.14 R=4-MeOC₆H₄, R₁=R₂=Me;
- 1.15 R=Me, R₁=R₂=Et;
- 1.16 R=Ph, R₁=R₂=Et;
- 1.17 R=4-MeC₆H₄, R₁=R₂=Et;
- 1.18 R=4-MeOC₆H₄, R₁=R₂=Et;
- 1.19 R=Me, R₁=R₂=i-Pr;
- 1.20 R=Ph, R₁=R₂=i-Pr;
- 1.21 R=4-MeC₆H₄, R₁=R₂=i-Pr;
- 1.22 R=4-MeOC₆H₄, R₁=R₂=i-Pr;

Рис. 1. Принципова будова 6-[(ω-діалкіламіно(гетероцикліл-)алкіл)тіо]-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів

Первинна та послідуоча оцінка протівірусної активності проводилася на штамах вірусу Influenza (Influenza Type A H₃N₂, Influenza Type A H₅N₁, Influenza Type A H₁N₁, Influenza Type B) згідно з протоколом програми Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility Національного інституту алергії та інфекційних захворювань США [3]. Для кожної тестованої сполуки визначалась 50% інгібуюча концентрація (EC₅₀), 90% інгібуюча концентрація (EC₉₀) та 50% цитотоксична концентрація (CC₅₀). Також був врахований загальний індекс селективності (SI₅₀), як відношення 50% цитотоксичної концентрації до 50% інгібуючої концентрації (CC₅₀/EC₅₀). У випадку, коли значення SI₅₀ дорівнювало 3 або вище, проводилося підтвердуюче тестування.

Результати дослідження протівірусної активності показали, що для 6-[(β-діалкіламіноетил)тіо]-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (**1.11**, **1.12**, **1.14-1.20**) вірус-інгібуюча концентрація (EC₅₀) у первинному візуальному тесті по відношенню до вірусів Influenza Type A&B складає від 1,1 до >100 мкг/мл. Їх активність по відношенню до вірусу Influenza Type A H₃N₂, Influenza Type A H₅N₁ та Influenza Type A H₁N₁ незначна, а загальний індекс селективності SI₅₀ складає

від 1,0 до 5,9. Тоді як, референс-препарат «Рибавирин» у подібному діапазоні концентрацій має індекс селективності в межах 8,3-32. Проте, серед зазначених сполук виявлено 6-[(β-діетиламіноетил)тіо]-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**1.16**), який є ефективним по відношенню до вірусів Influenza Type B. Вірус-інгібуюча концентрація (EC₅₀) сполуки **1.16** у первинному візуальному тесті та первинному тесті підвищення захвату барвника Нейтрального червоного складає 1,1 та 1,4 мкг/мл відповідно (SI₅₀ 22 та 24). Проведені вторинні тести підтвердили більшу ефективність «Рибавирину» (індекс селективності 530 та 100 одиниць відповідно).

Проведені дослідження дозволяють зробити припущення щодо доцільності подальшої модифікації молекули 3-*R*-6-тіо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з метою спрямованого пошуку противірусних засобів.

Література:

1. Beigel J. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza / J. Beigel, M. Bray // *Antiviral Res.* – 2008. – Vol. 78 (1). – P. 91–102.
2. Synthesis of new 6-{[ω-(dialkylamino(heterocyclyl)alkyl]thio}-3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones and evaluation of their anticancer and antimicrobial activities / G. G. Berest, O. Yu. Voskoboynik, S. I. Kovalenko, I. S. Nosulenko, L. M. Antypenko, O. M. Antypenko, V. M. Shvets, A. M. Katsev // *Scientia Pharmaceutica.* – 2012. – Vol. 80, Issue 1. – P. 37–65.
3. Niaid Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility [Електронний ресурс] / <http://www.niaid-aacf.org/>