

## ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-5

УДК 615.21/26;615.28

# Спектр противовоспалительной, противоинфекционной и противоопухолевой активности производных хиназолина и хиназолинона (обзор)

М.М. Манвелян<sup>1</sup> , Э.А. Манвелян<sup>2</sup> , В.А. Батурич<sup>1</sup> , Н.Д. Бунятян<sup>3,4</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет», ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», ул. Пушкина, д. 1, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Петровский б-р, д. 8, стр. 2, г. Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»,

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, г. Москва, Российская Федерация

Автор для переписки: Э.А. Манвелян ([manveljan@rambler.ru](mailto:manveljan@rambler.ru))

### Резюме

**Актуальность:** Новый класс лекарственных соединений – производные хиназолина и хиназолинона активно изучаются в последние годы, на их основе создаются лекарственные препараты с поливалентным влиянием. Концепция многофункциональных агентов активно развивается и дает обнадеживающие результаты. В клинической практике применяется много высокоактивных производных хиназолина и хиназолинона, извлеченные из растений, бактерий, грибов. Хиназолиновый и хиназолиноновый циклы – уникальные фармакофорные группы, вносящие вклад в структуру и активность широко используемых в медицинской практике лекарственных препаратов. **Цель исследования:** Анализ современных данных литературы об исследованиях противовоспалительной, противоинфекционной, противоопухолевой активности производных хиназолина и хиназолинона. **Материалы и методы:** Проведён теоретический анализ опубликованных результатов изучения фармакологических эффектов производных хиназолина и хиназолинона с различными заместителями. Поиск осуществлялся по работам, находящимся в открытом доступе, в базах

данных PubMed, Elibrary, Scopus. При анализе литературных данных особое внимание уделялось систематическим обзорам и метаанализам результатов научных исследований. **Результаты:** Наиболее распространены производные 4(3H)-хиназолинона. Для дериватов хиназолина и хиназолинона показано противовоспалительное действие при отеке лапы, ишемическом повреждении головного мозга, нейровоспалении, ревматоидном артрите, остеоартрите, остеоартрозе. Описано противоинфекционное влияние соединений на возбудителей заболеваний: вирусных (вирусов ветряной оспы, цитомегаловируса, ВИЧ, SARS-CoV-2, MERS-CoV, чикунгунья), бактериальных (грамотрицательных и грамположительных клинически патогенных штаммов), протозойных (*N. fowleri*, *B. mandrillaris*, *Acanthamoeba castellanii*, *P. falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania infantum*), грибковых. Установлены противоопухолевые производные, показанные при раке различных органов и систем. Для многих производных исследованы механизмы вирулицидного, антимикробного, противопротозойного, фунгицидного, противобластомного действия. **Заключение:** Интерес, проявляемый к производным хиназолина и хиназолинона с противоинфекционным, противовоспалительным, цитостатическим действием, колоссален и продолжает расти. Исследование новых производных данного ряда как соединений с полифармакологической активностью актуально, может способствовать повышению эффективности лекарственного лечения больных с воспалительными, инфекционными и опухолевыми заболеваниями, позволит уменьшить количество назначаемых препаратов, частоту и выраженность их побочных эффектов.

**Ключевые слова:** хиназолины; хиназолиноны; противовоспалительная, противоинфекционная и противоопухолевая активность

**Для цитирования:** Манвелян ММ, Манвелян ЭА, Батурич ВА, и др. Спектр противовоспалительной, противоинфекционной и противоопухолевой активности производных хиназолина и хиназолинона (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(1):91-110. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-5

## Spectrum of anti-inflammatory, anti-infectious and anti-tumor activity of quinazoline and quinazolinone derivatives (review)

Michael M. Manvelyan<sup>1</sup> , Eleonora A. Manvelyan<sup>2</sup> , Vladimir A. Baturin<sup>1</sup> ,  
Natalia D. Bunyatyan<sup>3,4</sup> 

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University,  
310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia

<sup>2</sup> North-Caucasus Federal University,  
1 Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia

<sup>3</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd., Moscow, 127051, Russia

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Corresponding author: Eleonora A. Manvelyan (manveljan@rambler.ru)

### Abstract

**Background:** A new class of medicinal compounds – derivatives of quinazoline and quinazolinone have been actively studied in recent years, on their basis drugs with polyvalent influence are created.

The concept of multifunctional agents is being actively developed and has yielded encouraging results. In clinical practice, many highly active quinazoline and quinazolinone derivatives extracted from plants, bacteria, fungi are used. Quinazoline and quinazolinone cycles are unique pharmacophore groups contributing to the structure and activity of drugs widely used in medical practice. **The aim of the study:** Analysis of current literature data on studies of anti-inflammatory, anti-infectious, anti-tumor activity of quinazoline and quinazolinone derivatives. **Materials and methods:** A theoretical analysis of the published results of studying the pharmacological effects of quinazoline and quinazolinone derivatives with various substituents was carried out, the search was carried out according to works in the public domain in the PubMed, Elibrary, Scopus databases. When analyzing the literature data, special attention was paid to systematic reviews and meta-analyses of the results of scientific research. **Results:** The most common derivatives are 4(3H)-quinazolinone. For quinazoline and quinazolinone derivatives, anti-inflammatory effects in paw edema, ischemic brain damage, neuroinflammation, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoarthrosis are indicated. The anti-infectious effect of the compounds on the causative agents of diseases is described: viral (*Varicella Zoster Viruses*, *Cytomegalovirus*, *HIV*, *SARS-CoV-2*, *MERS-CoV*, *Chikungunya*), bacterial (gram-negative and gram-positive clinically pathogenic strains), protozoal (*N. fowleri*, *B. mandrillaris*, *Acanthamoeba castellanii*, *P. falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania infantum*), fungal. Antitumor derivatives shown in cancer of various organs and systems have been established. For many derivatives, the mechanisms of virucidal, antimicrobial, antiprotozoal, fungicidal, antitumor actions have been investigated. **Conclusion:** The interest shown in quinazoline and quinazolinone derivatives with anti-infectious, anti-inflammatory, cytostatic effects is colossal and continues to grow. The study of new derivatives of this series as compounds with polypharmacological activity is relevant, can contribute to increasing the effectiveness of drug treatment in patients with inflammatory, infectious and tumor diseases, will reduce the number of prescribed drugs, the frequency and severity of their side effects.

**Keywords:** quinazolines; quinazolinones; anti-inflammatory, anti-infective and antitumor activity

**For citation:** Manvelyan MM, Manvelyan EA, Baturin VA, et al. Spectrum of anti-inflammatory, anti-infectious and anti-tumor activity of quinazoline and quinazolinone derivatives (review). Research Results in Biomedicine. 2025;11(1):91-110. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-5

**Введение.** Поиск, разработка оригинальных отечественных эффективных и безопасных лекарственных препаратов, обладающих политаргетным действием, для проведения рациональной и экономичной фармакотерапии – актуальная задача, решить которую возможно при изыскании и исследовании новых биологически активных веществ. Новый класс лекарственных соединений – производные хиназолина и хиназолинона, активно изучаются в последние годы, на их основе создаются лекарственные препараты с поливалентным влиянием.

Хиназолиноны – гетероциклические соединения производные кетохинолина. Впервые в 1903 году Габриэлем и Колманом были синтезированы несколько производных хиназолина и изучены их

физико-химические свойства. При классификации хинозазинонов учитывается расположение кетогруппы: 2(1H)хинозазиноны, 4(3H)хинозазиноны, 2,4(1H,3H)хинозазинондионы. Наиболее распространены производные 4(3H)-хинозазинона природного и синтетического происхождения, также они известны в качестве промежуточных продуктов в биосинтетических процессах медицинской химии. Концепция многофункциональных агентов активно развивается и дает обнадеживающие результаты. Хинозазиноновый и хинозазиноновый циклы являются уникальными фармакофорными группами, которые вносят вклад в структуру и заметно влияют на активность большого числа лекарственных средств, широко

используемых в медицинской химии. Много соединений с высокой биологической активностью, производные хиназолина и хиназолинона, извлеченные из бактерий, грибов и растений, применяются в клинической практике [1-5].

**Цель исследования.** Провести анализ современных данных литературы об исследованиях активности производных хиназолина и хиназолинона: противовоспалительного, противоинфекционного и противоопухолевого действия.

**Материалы и методы исследования.** Проанализированы опубликованные результаты изучения спектров фармакологической активности производных хиназолина и хиназолинона с различными заместителями. Поиск осуществлялся по работам, находящимся в открытом доступе, в базах данных PubMed, Elibrary, Scopus. При анализе литературных данных особое внимание уделялось систематическим обзорам и метаанализам результатов научных исследований.

### Результаты и их обсуждение

#### Природные соединения

*Фебрифугин* – алкалоид хиназолинона из листьев и корней травы *Dichroa febrifuga* семейства (сем.) гортензиевых (произрастает в Китае, Тибете, Непале), обнаруженный и в садовой гортензии. Фебрифугин – ингредиент древнего растительного лекарственного средства, использовавшегося более двух тысяч лет в традиционной китайской медицине для лечения лихорадки и малярии, оказывает противомаларийное действие, многократно активнее, чем хинин, однако и токсичнее. Синтетические производные алкалоида использовались при малярии, раке, фиброзе и воспалительных заболеваниях [2, 3].

*Галофугинон* – один из известных сильнодействующих противомаларийных средств, является менее токсичным галогенированным синтетическим производным фебрифугина, используется как заменитель экстракта *Dichroa febrifuga* в ветеринарии при инфицировании простейшими, кокцидиями;

противопаразитарное действие оказывает при криптоспориidioзе, токсоплазмозе, лейшманиозе [6]. Немаловажно отметить, что для препарата «Ветгалофугинон» с антипротозойной активностью, рекомендованного в качестве лечебно-профилактического средства при криптоспориidioзе, установлен класс токсичности «Малоопасные вещества» [7]. Галофугинон воздействует на фермент цитоплазматическую пролил-тРНК-синтазу *Plasmodium falciparum*, изучался как противовирусный препарат [8], оказывает противовоспалительное влияние, положительно действует при склеродермии у человека, в том числе, у детей; избирательно блокирует дифференцировку лимфоцитов в Т-хелперы 17, вовлеченные в аутоиммунные реакции (при ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, сахарном диабете 1-го типа, экземе, псориазе), исследовался для лечения мышечной дистрофии Дюшенна, проявляет антифибротические свойства (в частности, при СПИД-ассоциированной саркоме Капоши), ингибирует ангиогенез и метастазирование [9]. Показано, что галофугинон усиливает противоопухолевый эффект фотодинамической терапии 5-аминолевулиновой кислотой *in vitro* и *in vivo* при плоскоклеточном раке кожи посредством ингибирования передачи сигналов NRF2 [10].

*Рутекарпин* – индольное производное пиридохиназолина, алкалоид растения *Tetradium ruticarpum* (сем. Rutaceae), рекомендованного Китайской фармакопеей для использования в формулах традиционной китайской медицины и применявшегося в медицине Востока при расстройствах желудочно-кишечного тракта, при дизентерии. Предполагается противовоспалительное и противобластомное влияние алкалоида [11].

*Пеганин* с ядром хиназолина в структуре, алкалоид семян руты степной (*Peganum harmala*, сем. Zygophyllaceae) и других растений, применяемых в народной

медицине Китая, ряда стран Востока при лихорадке, коликах, желтухе. Противовоспалительное, противомикробное, цитотоксическое действие экстракта гармалы показано *in vitro* и *in vivo*. Так, при экспериментальном артрите, индуцированном полным адьювантом *Фрейнда*, после лечения вытяжкой семян гармалы обыкновенной отмечалось заметное уменьшение воспаления и артритических изменений, которые могут быть связаны с усилением внутриклеточной антиоксидантной защиты [12]. Для инкапсулированной богатой алкалоидами фракции *P. harmala* наблюдалась значительно увеличенная антиоксидантная и цитотоксическая активность против клеток рака яичников и клеток аденокарциномы молочной железы. При этом полученные нанокапсулы были биосовместимы при тестировании на фибробластах кожи человека [13].

*Эводиамин*, алкалоид *Evodia rutaecarpa* (синоним *Tetradium rutilcarpum*), индольное хинолиноновое производное, оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и антибактериальное действие. Применяется при опухолевых заболеваниях (лейкемии, меланоме, раке шейки матки, простаты, молочной железы, фибросаркоме). Возможные механизмы противоопухолевой активности эводиамин связываются с действием в качестве модулятора специфических рецепторов (топоизомераза I, NF-каппа В и В-клеточная лимфома 2 (Vcl2)) [11, 14].

В ряду дериватов хинолинона и хинолинона идентифицированы малотоксичные, интересные фармакологам вещества с высокой биологической активностью [2, 3, 15, 16].

#### *Противовоспалительное действие*

Производные хинолинона-4 с различными заместителями проявляли выраженное противовоспалительное действие, которое было сопоставимо с эффектом диклофенака; подавляли рост патогенных микроорганизмов *in vitro* [4].

Соединения с тиохинолиноновым каркасом ингибировали активность

фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Некоторые из исследованных соединений показали двойное селективное ингибирование ЦОГ-2, при этом эффекты были сравнимы с действием референсных препаратов целекоксиба, диклофенака натрия и индометацина. Они также показали ингибирование 15-LOX (липоксигеназы), которое было сравнимо с влиянием zileutона и меклофенамата натрия. Вещества ингибировали дифференцировку моноцитов в макрофаги *in vitro*, при этом ряд соединений были более эффективны, чем диклофенак натрия. Противовоспалительная активность *in vivo* была установлена в тесте с формалиновым отеком лапы. Также, была показана приемлемая безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта на экспериментальных животных [5].

Ингибирующая активность в отношении ЦОГ-2 / 5-ЛОКС показана для серии производных пиразолохинолина, содержащих различные халконы. Для некоторых веществ была установлена более выраженная противовоспалительная активность *in vivo* по отношению к использованному в качестве препаратов сравнения целекоксибом и zileутоном [17].

3-замещенные производные хинолинона-4 с различными заместителями (ароматическими, гетероциклическими аминами, иминокислотами), проявляли противовоспалительное действие. Исследование противовоспалительной активности гетерилпроизводных хинолинона-4 методом молекулярного докинга показало, что соединения в большей степени ингибируют ЦОГ-2 и в меньшей мере ЦОГ-1, оказывая при этом более избирательное действие, нежели некоторые представители нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), превосходя в экспериментах по специфической активности диклофенак натрия [18].

Противовоспалительная активность показана для триазолохинолинов, в ряду которых активность 5-хлор-2-замещенного

производного колебалась от более мощной до эквивалентной активности эталонного препарата кетопрофен. Для других замещенных триазолохиназолиновых производных в тесте отека лапы, индуцированного каррагенином, было показано противовоспалительное действие, сравнимое с влиянием референсного лекарственного средства индометацин [19].

Препарат проквизон, нестероидное противовоспалительное средство на основе хиначолина, производное арил-алкилхиначолина, используется при терапии ревматоидного артрита, остеоартрита, остеоартроза, проявляет эффективность, сопоставимую с действием аспирина и диклофенака натрия. Выраженное противовоспалительное действие показано для нестероидного препарата флупроквизона, производного проквизона с фторсодержащим заместителем. Имеющееся в продаже производное тетразолахиназолина средство NSC127213 рекомендовано для лечения и профилактики воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний, является ингибитором рецепторов гистамина-1 и гистамина-4 [2].

Антагонист хемокинового рецептора типа 4 (CXCR4) хиначолиновое производное CX549 подавляло экспрессию воспалительных маркеров, оказывало противовоспалительное действие при ишемическом повреждении головного мозга, уменьшало активацию микроглии и способствовало функциональному восстановлению у животных, перенесших инсульт [20].

Производные хиначолина-4 (3a-t) ингибировали растворимую эпексидгидролазу, метаболизирующую эпексидэйкозатриеновые кислоты, которые уменьшают воспаление. Подавление активности эпексидгидролазы для поддержания высоких уровней эпексидэйкозатриеновых кислот рассматривается как новый терапевтический подход для уменьшения воспаления, в том числе ослабления нейровоспаления [21].

Селективно ингибировали эпексидгидролазу хиначолинон-7-карбоксамиды, наиболее выражено производные хиначолина с амидными и тиобензильными заместителями (соединения 34, 35, 37, 43). Соединение 34 также ингибировало белок, активирующий 5-липноксигеназу [22].

Для производных фенилхиначолина-4 и их ациклических форм противовоспалительная активность оценена с использованием метода ватной гранулемы. Установлено, что все синтезированные вещества по проявляемой антиэкссудативной активности превышали препарат сравнения кетонал, а некоторые соединения были более эффективны, чем препарат сравнения индометацин. Также было показано, что ациклические формы проявляли меньшую активность по сравнению с циклическими производными [23].

Противовоспалительное действие показано для ряда хиначолинонов, синтезированных на основе хинолина и производных карбаминового ангидрида [24].

#### *Противовирусная активность*

Среди производных замещенных бромхиначолинонов ряд конъюгатов проявляли антивирусную активность против вируса *Varizella-Zoster* и антицитомегаловирусное действие, ингибировали репликацию штаммов вируса ветряной оспы дикого типа и с дефицитом тимидинкиназы, а также цитомегаловируса человека [25].

Некоторые дериваты хиначолина активны как мощные ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека типа – 1 (ВИЧ-1) и мутантных штаммов, резистентных к влиянию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1. Соединения активнее, имеют благоприятное связывание с белками сыворотки плазмы по сравнению с эфавиренцем (ненуклеозидным анти-ВИЧ-1 лекарственным средством), показали

хорошую пероральную биодоступность [26].

Синтезированные на основе фармакофоров ингибиторов интегразы ВИЧ производные хиназолина и хиназолинона были эффективны против ВИЧ, не проявляли значительной цитотоксичности [27].

Ряд amino- и бензиламинопроизводных хиназолинона-4 ингибировали SARS-CoV-2 и MERS-CoV, показали приемлемые результаты метаболической стабильности, ингибирования CYP, предварительных фармакокинетических исследований и аффинности связывания hERG (ген специфических калиевых каналов сердца (human Ether-a-go-go Related Gene). hERG кодирует белок, способствующий электрической активности сердца, играющий роль в координации сердцебиения [28]. Для оптимизированного N-ацетилпроизводного показаны улучшенные фармакокинетические характеристики, низкое связывание с каналами hERG, хорошая микросомальная стабильность, невысокая токсичность [29]. 6,7-диметоксипроизводные хиназолинона-4 *in vitro* ингибировали протеазы SARS-CoV-2 [30]. По данным молекулярного докинг-анализа оба изомера нового производного тетрагидрохиназолина оказались активными в отношении всех применяемых белков SARS-CoV-2 с наилучшей аффинностью связывания с папаиноподобной протеазой и неструктурным белком 3 [31].

Хиназолиновые дериваты ингибировали вирус чикунгунья, который распространялся через укусы инфицированных комаров и неоднократно поразил более 100 стран [32].

*Антимикробная, противопаразитарная, фунгицидная активность*

Производные триазолохиназолина проявляли выраженную антимикробную активность *in vitro* в отношении грамотрицательных и грамположительных клинически патогенных бактериальных

штаммов (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*) и штаммов грибов (*Aspergillus fumigatus*, *Syncephalastrum racemosum*, *Geotricum candidum*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Penicillium expansum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*). В качестве эталонных антибактериальных препаратов использовались ампициллин и гентамицин, противогрибковый препарат амфотерицин В [33].

Среди производных хиназолинона, ингибиторов дигидрофолатредуктазы, выявлены соединения с высокой антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и более эффективные, чем триметоприм, против *Escherichia coli* [34].

Хиназолинон-пептидные конъюгаты проявляли антимикробную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Предполагается, что гибридные структуры могут быть перспективными для получения эффективных противомикробных агентов [35]. Антимикробное действие против полирезистентных *Staphylococcus aureus* и *Mycobacterium tuberculosis* оказывали гибриды хиназолина [36]. Тиопроизводные хиназолинона проявляли антибактериальное действие в отношении возбудителей *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. cerevisiae*. Триазольные дериваты 4(3H)-хиназолинона были активны против полирезистентного *Staphylococcus aureus*, а 3-фенильные производные были эффективны против метициллин- и ванкомицин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA и VRSA) [37].

Спирохиназолиндионы проявляли противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, были активны против грибов, сопоставимо, соответственно, с действием препаратов

сравнения хлорамфеникола и флуконазола [38]. Фторированные производные фумихиназолина и индолсодержащие пиразиновые хиназолиндионы проявляли антибиопленочное и ингибирующее эффлюксный насос действие в отношении репрезентативных видов бактерий и соответствующих клинически устойчивых штаммов [39].

Антимикробное действие другими исследователями определено для ряда соединений хиназолинона в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* [40]. Показано, что модификация структуры вещества, производного хиназолинона, при введении разных заместителей способно изменить степень гидрофильности, что, в конечном итоге, сказывается на степени проникновения лекарственного соединения сквозь мембрану клетки; может повлиять на способность образования промежуточных комплексов, стабилизированных водородными, ван-дер-ваальсовыми, стэкинг-взаимодействиями с мишенями ферментов, регуляторными белками рецепторов, сигнальными системами клеток возбудителя [41].

Для ряда производных хиназолинона изучено влияние на *N. fowleri* и *B. mandrillaris*, вызывающих амёбный менингоэнцефалит и гранулематозный амёбный энцефалит. Некоторые соединения были эффективны *in vitro*. Прикрепленные к структурам наночастицы серебра в ряде случаев усиливали активность. Наиболее эффективные соединения были малотоксичны для клеток человека [42]. Арильные диметоксипроизводные хиназолинона проявляли активность против *Acanthamoeba castellanii*, приводящую к развитию ослепляющего кератита и гранулематозного амёбного энцефалита [43].

С использованием ряда соединений, производных ацетамида на основе хиназолинона, установлено противопротозойное действие при экспериментальном висцеральном

лейшманиозе [44]. Производные трихлорметилхиназолина проявляли антиплазмодияльную активность по отношению к полирезистентному штамму *K1 P. falciparum* с использованием доксорубицина, хлорохина и доксициклина в качестве эталонных препаратов [45].

Противопаразитарный потенциал пиразиновых хиназолиндионов, содержащих индольные алкалоиды, показан в отношении *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei* и *Leishmania infantum*. По данным исследования *in silico* соединения могут быть ингибиторами пролил-тРНК-синтетазы *Plasmodium* и *Leishmania* [46].

#### Противоопухоловое действие

Многочисленные известные противоопухоловые производные хиназолинона и хиназолинона – новый класс химиотерапевтических агентов, ингибирующих различные протеинкиназы и другие молекулярные мишени [1, 47]. Предполагаемые механизмы противоопухолового действия различных производных хиназолинона: ингибирование ферментной системы репарации ДНК, EGFR, фермента тимидилата и полимеризации тубулина [48].

*Ралтитрексид* – один из противоопухоловых производных хиназолинона-4. Антиметаболит, специфический неконкурентный ингибитор тимидилатсинтазы, ключевого фермента синтеза тимидинтрифосфата, необходимого для образования цепи ДНК. Ингибирование тимидилатсинтазы приводит к фрагментации молекулы ДНК и гибели клетки. Ралтитрексид показан при раке, прежде всего колоректальном [49].

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) играет важную роль в онкогенезе различных форм опухолевых заболеваний. Нацеливание на мутантные формы EGFR оказалось привлекательным терапевтическим подходом и позволило разработать три поколения ингибиторов. Ядро хиназолинона представляет собой подходящий каркас для создания новых ингибиторов EGFR в связи с повышенной

аффинностью к активному центру киназы EGFR. К настоящему времени созданы пять хиназолиновых ингибиторов EGFR первого поколения (гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, вандетаниб и икотиниб) и два препарата второго поколения (афатиниб и дакомитиниб), используемых для терапии различных видов опухолей [50]. Обратимый селективный ингибитор тирозинкиназы EGFR *гефитиниб* показан для моно- и комбинированной терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у пациентов с положительным тестом на мутацию тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-TK) [51].

Производные 4-анилинохиназолина продемонстрировали высокую активность в отношении мутации резистентности EGFR-C797S. Среди них соединение 14d показало высокий антипролиферативный эффект, дозозависимо приводило к существенной ингибирующей активности в отношении EGFR и его нижестоящих сигнальных путей, на модели ксенотрансплантата значительно подавляло рост опухоли, охватывало карман связывания АТФ и аллостерический сайт, оказалось эффективно как *in vitro*, так и *in vivo* [52]. В качестве потенциальных ингибиторов синтазы ацетогидроксикислот и киназ рецептора эпидермального фактора роста предложены бензилокси- и фенилхиназолиноны [53].

Аналоги меркапто-хиназолин-4-она демонстрировали противораковую активность *in vitro*, ингибировали дигидрофолатредуктазу и тирозинкиназу эпидермального фактора роста. Соединение 24 проявляло противоопухолевую активность широкого спектра с высоким профилем безопасности и индексом селективности, вызывало остановку клеточного цикла и апоптоз клеток рака толстой кишки. В качестве препаратов сравнения были использованы 5-фторурацил, гефитиниб, метотрексат. По данным молекулярного моделирования соединение 24 показало сходное с

гефитинибом связывание с аминокислотой Lys745 путем  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия. Соединение 37, аналогично метотрексату, взаимодействовало с Lys68, Asn64 и Phe31 [54].

Показана противоопухолевая активность анилинопроизводных соединений замещенного хиназолина, ингибирующих протеинкиназу [55].

Производные на основе хиназолина проявили высокую антипролиферативную активность против линий опухолевых клеток при лейкемии, раке толстой кишки, меланоме, раке молочной железы. Кроме того, соединение 16с демонстрировало цитотоксическую активность, превышающую в 10 раз действие адриамицина / доксорубицина против десяти опухолевых клеточных линий, предположительно, связываясь с ДНК и действуя сходно с ломустином. Соединения 14g, 16с и 16а демонстрировали сильную аффинность связывания с рецепторами ДНК, EGFR и VEGFR-2 [56].

Дериват хиназолина *анагрелид*, ингибитор синтеза фосфодиэстеразы, при полицитемии препятствует созреванию мегакариоцитов в тромбоциты, показан при истинной полицитемии, эссенциальном тромбоцитозе, хроническом миелоидном лейкозе, для терапии тромбоцитемии при миелопролиферативных новообразованиях [57].

Производные 3-гидроксихиназолин-4(3H)-онов, имеющие в составе гидроксамовую кислоту, могут применяться для лечения онкологических заболеваний путем ингибирования гистоновых деацетилаз. Гистондеацетилазы – это ферменты, катализирующие удаление ацетильной группы  $\epsilon$ -N-ацетиллизина гистонов, модифицируя гистоны и изменяя конформацию хроматина, играют важную роль в регуляции экспрессии генов. Гистондеацетилазы представляют собой важную эпигенетическую мишень при лечении опухолевых заболеваний, а ингибиторы данных ферментов являются

успешными цитотоксическими агентами [58].

Производные хиназолинона рекомендованы в качестве модуляторов FGFR (рецепторов фактора роста фибробластов) киназ или их мутаций для лечения рака опосредованного FGFR киназой (множественной миеломы, в том числе с транслокацией t(4;14); миелолифолиферативных нарушений; рака эндометрия, простаты, мочевого пузыря, легких, яичников, молочной железы, желудка, толстой и прямой кишки, печени, почек, груди; плоскоклеточной карциномы, в том числе полости рта) [59].

Производные хиназолинона могут применяться в качестве ингибиторов танкираз для терапии и / либо профилактики развития опухолевых образований, разных воспалительных заболеваний, опосредованных активностью танкираз [60].

Получены производные хиназолинона, регулирующие уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Фактор некроза опухоли- $\alpha$  – это противовоспалительный цитокин, играющий важную роль в иммунном гомеостазе, воспалении и иммунной защите организма. TNF- $\alpha$  – один из основных медиаторов воспаления, может также продуцироваться опухолями. TNF- $\alpha$  способен стимулировать образование опухолей, а также вызывать запрограммированную гибель опухолевых клеток, влиять на процессы апоптоза, некроза, ангиогенез, активацию иммунных клеток, дифференцировку и миграцию клеток, вовлеченных в генез и прогрессирование опухоли.

Неконтролируемая активность или повышенная продукция TNF- $\alpha$  ассоциируется с различными заболеваниями, в том числе, со злокачественными опухолями (толстой кишки, прямой кишки, молочной железы, головного мозга и кишечника) и воспалительными заболеваниями, ассоциируемыми со злокачественной опухолью. Дисрегуляция TNF- $\alpha$  может приводить к аутоиммунным заболеваниям,

синдрому токсического шока, кахексии, артриту, псориазу, ВИЧ-инфекции и СПИДу, сепсису, отторжению трансплантата и вирусным инфекциям. Снижение уровня либо регулирование активности TNF- $\alpha$  – перспективное направление для лечения ряда воспалительных, злокачественных, иммунологических заболеваний [61]. Ингибирующая активность в отношении продукции фактора некроза опухоли альфа и пролиферации Т-клеток показана для производных фтор- и нитрохиназолинов.

Конъюгаты замещенных бромхиназолинонов проявляли умеренную цитостатическую активность по отношению к клеточной линии лимфоцитов человека СЕМ, однако более выраженную, чем у 5-фторурацила, используемого в качестве препарата сравнения [25].

Для ряда ариламинопроизводных фторхиназолина продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* противоопухолевая активность, возможно включающая каспазозависимый митохондриальный путь [62].

Антагонисты  $\alpha 1$ -адренорецепторов хиназолиновые производные *доксазозин*, *празозин* и *теразозин* *in vitro* индуцировали апоптоз, снижали рост клеток и пролиферацию как в гормоночувствительных (LNCaP), так и в гормонорезистентных (PC-3, DU-145) клеточных линиях рака предстательной железы. *In vivo*  $\alpha$ -антагонисты на основе хиназолинона предотвращали ангиогенез и уменьшали массу опухоли у мышей с моделированным раком предстательной железы. Празозин и доксазозин оказывали цитотоксическое действие как на кастрационно-резистентные, так и на андрогенчувствительные клетки рака предстательной железы, изменяя ряд белков-регуляторов пролиферации и апоптоза. Были исследованы антипролиферативные свойства других новых хиназолиновых соединений, родственных празозину и доксазозину [63].

Показаны противоопухолевые свойства производных дигидрохиназолина против клеточных линий колоректального рака [64].

В ряду синтезированных производных протеомиметических алкалоидов хиназолинона из морских природных продуктов, фумихиназолин G продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность на всех тестируемых опухолевых клеточных линиях, существенно не влияя на рост испытуемых незлокачественных клеток [65].

Синтезированные серии соединений – производных хиназолинона 5a-e и дигидрохиназолинона 10a-f в качестве цитостатических агентов показали *in vitro* потенциальную активность в отношении двух линий опухолевых клеток человека (MCF-7 и HCT-116). В качестве стандартного лекарственного средства использовался доксорубин [66].

Интеркаляционную активность в ДНК в качестве противоопухолевых агентов проявили производные триазолохиназолина, оцененные в отношении клеточных линий HepG2 и HCT-116. Для ряда дериватов была установлена более высокая активность, нежели для препарата сравнения доксорубин. Наиболее активные антипролиферативные производные были дополнительно оценены на их аффинность связывания с ДНК, которая выявила способность данных соединений интеркалировать ДНК. Для испытуемых соединений было установлено средство к ДНК-связыванию от умеренного до очень сильного, а также для большинства производных продемонстрирован хороший профиль ADMET [67].

Цитотоксическая активность *in vitro* в отношении трех линий раковых клеток человека была установлена для новой серии синтезированных на основе хиназолина соединений 8a-l, содержащих триазолацетамиды. Цитотоксический анализ показал, что наилучшую активность проявляли соединения 8f, 8k и 8a,

известные как наиболее эффективные цитостатики через 72 часа. Примечательно, что все производные демонстрировали ограниченную токсичность в отношении нормальной клеточной линии [68].

#### *Другие виды активности*

Селективный  $\alpha_1$ -адреноблокатор доксазозин снижает тонус шейки мочевого пузыря, гладкомышечных клеток стромы и капсулы простаты, назначается при гиперплазии простаты. Также, доксазозин ослаблял фиброз печени, ингибируя аутофагию в звездчатых клетках печени путем активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR [69].

Хиназолиноновое производное препарат *кетансерин* уменьшал воспаление, площадь соединительной ткани и повреждения в печени, способствовал нормализации биохимических показателей сыворотки крови, снижал полярность плазматической и митохондриальной мембраны гепатоцитов в районе белок-липидных контактов при лечении цирроза печени [70].

**Заключение.** Интерес, проявляемый к производным хиназолина и хиназолинона как к соединениям с противомикробным, противовоспалительным, цитостатическим действием является колоссальным и продолжает расти. Исследование новых производных данного ряда как веществ с полифармакологической активностью актуально, может способствовать повышению эффективности лекарственного лечения больных с воспалительными, инфекционными и опухолевыми заболеваниями, позволит уменьшить количество назначаемых препаратов, а также частоту и выраженность их побочных эффектов.

#### **Информация о финансировании**

*Финансирование данной работы не проводилось.*

#### **Financial support**

*No financial support has been provided for this work.*

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests**

The authors have no conflict of interest to declare.

**Список литературы**

1. Mass EB, Duarte GV, Russowsky D. The Quinazoline-Chalcone and Quinazolinone-Chalcone Hybrids: A Promising Combination for Biological Activity. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(2):186-203. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557520666200730160325>
2. Zayed MF. Medicinal Chemistry of Quinazolines as Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *ChemEngineering*. 2022;6(6):94. DOI: <https://doi.org/10.3390/chemengineering6060094>
3. Abuelizz HA, Al-Salahi R. Significant pharmacological activities of benzoquinazolines scaffold. *Pharmacological Reports*. 2023;75(2):223-235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43440-023-00453-9>
4. Alagarsamy V, Chitra K, Saravanan G, et al. An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;151:628-685. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.076>
5. Moussa G, Alaeddine R, Alaeddine LM, et al. Novel click modifiable thioquinazolinones as anti-inflammatory agents: Design, synthesis, biological evaluation and docking study. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;144:635-650. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.065>
6. Gill J, Sharma A. Prospects of halofuginone as an antiprotozoal drug scaffold. *Drug Discovery Today*. 2022;27(9):2586-2592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.020>
7. Кучинский МП, Савчук ТМ, Кучинская ГМ, и др. Изучение токсичности антипротозойного ветеринарного препарата на основе производного хиназолинона. Эпизоотология, иммунологи́я, фармакология и санитария. 2022;1:68-74. DOI: <https://doi.org/10.47612/2224-168X-2022-1-68-74>
8. Tye MA, Payne NC, Johansson C, et al. Elucidating the path to Plasmodium prolyl-tRNA synthetase inhibitors that overcome halofuginone resistance. *Nature Communications*. 2022;13(1):4976. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32630-4>
9. Pitera AP, Szaruga M, Peak-Chew SY, et al. Cellular responses to halofuginone reveal a vulnerability of the GCN2 branch of the integrated stress response. *EMBO Journal*. 2022;41(11):e109985. DOI: <https://doi.org/10.15252/emboj.2021109985>
10. Lv T, Huang J, Wu M, et al. Halofuginone enhances the anti-tumor effect of ALA-PDT by suppressing NRF2 signaling in cSCC. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2022;37:102572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102572>
11. Li X, Ge J, Zheng Q, et al. Evodiamine and rutaecarpine from Tetradium ruticarpum in the treatment of liver diseases. *Phytomedicine*. 2020;68:153180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153180>
12. Singhai A, Patil UK. Amelioration of oxidative and inflammatory changes by Peganum harmala seeds in experimental arthritis. *Clinical Phytoscience*. 2021;7:13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00243-3>
13. Fahmy SA, Issa MY, Saleh BM, et al. Peganum harmala Alkaloids Self-Assembled Supramolecular Nanocapsules with Enhanced Antioxidant and Cytotoxic Activities. *ACS Omega*. 2021;6(18):11954-11963. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00455>
14. Fan M, Yao L. The Synthesis, Structural Modification and Mode of Anticancer Action of Evodiamine: A Review. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. 2022;17(3):284-296. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574892817666211221165739>
15. Manvelyan EA, Manvelyan MM, Codonidi IP, et al. Analgesic activity of new derivatives of quinazolinone-4. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(3):307-311. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12089>
16. Manvelyan MM, Manvelyan EA, Baturin VA, et al. Anticataleptic activity of 2-substituted derivatives of 3(H)-quinazolin-4-one. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(2):191-193. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12089>
17. Shaaban MA, Kamal AM, Faggal SI, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new pyrazoloquinazoline derivatives as dual COX-2/5-LOX inhibitors. *Archiv der Pharmazie*. 2020;353(11):2000027. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.202000027>
18. Кодониди ИП, Ларский МВ, Кодониди МИ, и др. Целенаправленный синтез

производных хиназолин-4(3H)-она и их ациклических предшественников с заданными фармакологическими свойствами. М.: Русайнс; 2022.

19. Abuelizz HA, Al-Salahi R. An overview of triazoloquinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *Bioorganic Chemistry*. 2021;115:105263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105263>

20. Yu SJ, Wu KJ, Wang YS, et al. Protective Effect of CXCR4 Antagonist CX807 in a Rat Model of Hemorrhagic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):7085. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21197085>

21. Hejazi L, Rezaee E, Tabatabai SA. Quinazoline-4(3H)-one derivatives as novel and potent inhibitors of soluble epoxide hydrolase: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*. 2020;99:103736. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103736>

22. Turanlı S, Ergül AG, Jordan PM, et al. Quinazoline-4(3H)-one-7-carboxamide Derivatives as Human Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors with Developable 5-Lipoxygenase Activating Protein Inhibition. *ACS Omega*. 2022;7(41):36354-36365. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04039>

23. Поладашвили РО. Исследование противовоспалительной активности производных хиназолинона-4 и их ациклических форм. Тенденции развития науки и образования. 2020;68(2):72-73. DOI: <https://doi.org/10.18411/lj-12-2020-71>

24. Manne MR, Panicker RR, Ramakrishnan K, et al. Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Quinoline-Based Quinazolinones and Carbamic Anhydride Derivatives. *ChemistrySelect*. 2023;8(3):e202204508. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202204508>

25. Grabkowska-Drużyc M, Andrei G, Schols D, et al. Isoxazolidine Conjugates of N3-Substituted 6-Bromoquinazolinones—Synthesis, Anti-Varizella-Zoster Virus, and Anti-Cytomegalovirus Activity. *Molecules*. 2018;23:1889. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23081889>

26. Badolato M, Aiello F, Neamati N. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one as a privileged scaffold in drug design. *RSC Advances*. 2018;8(37):20894-20921. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8ra02827c>

27. Alemi M, Kamali F, Vahabpour Roudsari R, et al. Synthesis, Biological Evaluation,

and Molecular Modeling Studies of New 8-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carbohydrazides as Potential Anti-HIV Agents. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2022;21(1):e123962. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijpr-123962>

28. Lee JY, Shin YS, Jeon S, et al. Synthesis and biological evaluation of 2-benzylaminoquinazolin-4(3H)-one derivatives as a potential treatment for SARS-CoV-2. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2022;43(3):412-416. DOI: <https://doi.org/10.1002/bkcs.12470>

29. Shin YS, Lee JY, Jeon S, et al. Optimization of 2-Aminoquinazolin-4-(3H)-one Derivatives as Potent Inhibitors of SARS-CoV-2: Improved Synthesis and Pharmacokinetic Properties. *Pharmaceutics*. 2022;15(7):831. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15070831>

30. Чиряпкин АС, Кодониди ИП, Поздняков ДИ. Противокоронавирусная активность азометинов, тиенопиримидинов и производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она. *Аллея науки*. 2022;1(10):245-248.

31. Krysantieva AI, Voronina JK, Safin DA. A Novel Ambroxol-Derived Tetrahydroquinazoline with a Potency against SARS-CoV-2 Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):4660. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054660>

32. Hwu JR, Roy A, Tsay SC, et al. Computer-Aided Design and Synthesis of (Functionalized quinazoline)-(α-substituted coumarin)-arylsulfonate Conjugates against Chikungunya Virus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(14):7646. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23147646>

33. Abuelizz HA, El-Dib RA, Marzouk M, et al. In vitro evaluation of new 2-phenoxybenzo[g][1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazoline derivatives as antimicrobial agents. *Microbial Pathogenesis*. 2018;117:60-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.018>

34. Osman EO, Emam SH, Sonousi A, et al. Design, synthesis, anticancer, and antibacterial evaluation of some quinazolinone-based derivatives as DHFR inhibitors. *Drug Development Research*. 2023;84(5):888-906. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.22060>

35. Rakesh KP, Suhas R, Shivakumar, et al. Effect of low charge and high hydrophobicity on antimicrobial activity of the quinazolinone-peptide conjugates. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2018;44(2):158-164. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1068162018020036>

36. Malasala S, Ahmad MN, Akunuri R, et

- al. Synthesis and evaluation of new quinazoline-benzimidazole hybrids as potent anti-microbial agents against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;212:112996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112996>
37. Gatadi S, Lakshmi TV, Nanduri S. 4(3H)-Quinazolinone derivatives: Promising antibacterial drug leads. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;170:157-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.018>
38. Alghohary AM, Hassan AMA, Alzahrani AY, et al. Microwave-ultrasonic assisted synthesis, and characterization of novel 3'-(amino, hydrazino and hydrazide)-6'-bromo-spiro(isobenzofuran-1,2'-quinazoline)-3,4'-dione derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2023;60(6):1014-1026. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.4647>
39. Almeida MC, Szemerédi N, Durães F, et al. Effect of Indole-Containing Pyrazino[2,1-b]quinazoline-3,6-diones in the Virulence of Resistant Bacteria. *Antibiotics*. 2023;12(5):922. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050922>
40. Старикова АА, Самотруева МА, Золотарева НВ, и др. Изучение взаимосвязи антимикробной и гипогликемической активности новых хиназолинонов методами математического моделирования. *Прикаспийский вестник медицины и фармации*. 2023;4(1):63-70. DOI: <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-1-63-70>
41. Самотруева МА, Старикова АА, Башкина О, и др. Биохимические основы антимикробной активности производных хиназолинона в свете представлений об особенностях химической структуры и способах связывания с молекулами-мишенями. *Обзор. Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах*. 2023;510(1):3-27. DOI: <https://doi.org/10.31857/S2686953522600672>
42. Mungroo MR, Shahbaz MS, Anwar A, et al. Aryl Quinazolinone Derivatives as Novel Therapeutic Agents against Brain-Eating Amoebae. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(16):2438-2449. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.9b00596>
43. Shahbaz MS, Anwar A, Saad SM, et al. Antiamoebic activity of 3-aryl-6,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one library against *Acanthamoeba castellanii*. *Parasitology Research*. 2020;119(7):2327-2335. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06710-7>
44. Ansari A, Seth A, Dutta M, et al. Discovery, SAR and mechanistic studies of quinazolinone-based acetamide derivatives in experimental visceral leishmaniasis. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;257:115524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115524>
45. Amrane D, Gellis A, Hutter S, et al. Synthesis and Antiplasmodial Evaluation of 4-Carboxamido- and 4-Alkoxy-2-Trichloromethyl Quinazolines. *Molecules*. 2020;25(17):3929. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25173929>
46. Long S, Duarte D, Carvalho C, et al. Indole-Containing Pyrazino[2,1-b]quinazoline-3,6-diones Active against Plasmodium and Trypanosomatids. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2022;13(2):225-235. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.1c00589>
47. Bansal R, Malhotra A. Therapeutic progression of quinazolines as targeted chemotherapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;211:113016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113016>
48. Das R, Mehta DK, Dhanawat M. Bestowal of Quinazoline Scaffold in Anticancer Drug Discovery. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2021;21(11):1350-1368. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871520620666200627205321>
49. Kovalev IS, Zyryanov GV, Santra S, et al. Folic Acid Antimetabolites (Antifolates): A Brief Review on Synthetic Strategies and Application Opportunities. *Molecules*. 2022;27(19):6229. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27196229>
50. Şandor A, Ionuț I, Marc G, et al. Structure–Activity Relationship Studies Based on Quinazoline Derivatives as EGFR Kinase Inhibitors (2017–Present). *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):534. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16040534>
51. Wang H, Zeng C, Li X, et al. Cost-utility of afatinib and gefitinib as first-line treatment for EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Future Oncology*. 2019;15(2):181-191. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0692>
52. Dou D, Wang J, Qiao Y, et al. Discovery and optimization of 4-anilinoquinazoline derivatives spanning ATP binding site and allosteric site as effective EGFR-C797S inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;244:114856. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114856>

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114856>

53. Chen C-T, Chang Y-C, Tseng P-X, et al. Asymmetric Synthesis of Trifluoroethyl-Based, Chiral 3-Benzoyloxy-1- and -2-Phenylquinazolinones of Biomedicinal Interest by Radical Type Cross-Coupling to Olefins. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(1):513. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010513>

54. El-Gazzar YI, Ghaiad HR, El Kerdawy AM, et al. New quinazolinone-based derivatives as DHFR/EGFR-TK inhibitors: Synthesis, molecular modeling simulations, and anticancer activity. *Archiv der Pharmazie*. 2023;356(1):e2200417. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.202200417>

55. Li Y, Xiao J, Zhang Q, et al. The association between anti-tumor potency and structure-activity of protein-kinases inhibitors based on quinazoline molecular skeleton. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2019;27(3):568-577. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.12.032>

56. Cuartas V, Aragón-Muriel A, Liscano Y, et al. Anticancer activity of pyrimidodiazepines based on 2-chloro-4-anilinoquinazoline: synthesis, DNA binding and molecular docking. *RSC Advances*. 2021;11(38):23310-23329. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1ra03509f>

57. Kwiatkowski J, Kuliszkiwicz-Janus M, Rymer W, et al. Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function. *Pharmacology*. 2021;106(5-6):316-322. DOI: <https://doi.org/10.1159/000513377>

58. Осипов ВН, Балаев АН, Громыко АВ., и др. Производные 3-гидроксихиназолин-4(3H)-она в качестве ингибиторов гистондеацетилазы и способ их получения. Патент РФ RU 2740503 C1, 14.01.2021. Русский.

59. Анжибо ПР, Кероль ОАЖ, Пилатт ИНК, и др. Производное хиназолинона, применимые в качестве модуляторов FGFR киназы. Патент РФ RU 2701517 C2. 27.09.2019. Русский.

60. Дорш Д, Бухшталлер Х-П. Производные хиназолинона в качестве ингибиторов PARP. Патент РФ RU 2650107 C2. 09.04.2018. Русский.

61. Ли В-Ч, Ляо Б. Производное хиназолинона, способ его получения, фармацевтическая композиция и применение. Патент РФ RU 2730500C2. 24.08.2020. Русский.

62. Zhang Y, Hou Q, Li X, et al. Enrichment of novel quinazoline derivatives with

high antitumor activity in mitochondria tracked by its self-fluorescence. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;178:417-432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.015>

63. King L, Christie D, Dare W, et al. Quinazoline alpha-adrenoreceptor blockers as an adjunct cancer treatment: From bench to bedside. *European Journal of Pharmacology*. 2021;893:173831. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173831>

64. Dahabiyeh LA., Hudaib F, Hourani W, et al. Mass spectrometry-based metabolomics approach and in vitro assays revealed promising role of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives against colorectal cancer cell lines. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;182:106378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106378>

65. Long S, Resende D, Kijjoa A, et al. Synthesis of new proteomimetic quinazolinone alkaloids and evaluation of their neuroprotective and antitumor effects. *Molecules*. 2019;24(3):534. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24030534>

66. Taayoshi F, Iraj A, Moazzam A, et al. Synthesis, molecular docking, and cytotoxicity of quinazolinone and dihydroquinazolinone derivatives as cytotoxic agents. *BMC Chemistry*. 2022;16(1):35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00825-x>

67. El-Adl K, Ibrahim MK, Alesawy MSI, et al. [1,2,4]Triazolo[4,3-c]quinazoline and bis([1,2,4]triazolo)[4,3-a:4',3'-c]quinazoline derived DNA intercalators: Design, synthesis, in silico ADMET profile, molecular docking and anti-proliferative evaluation studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2021;30:115958. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115958>

68. Pedrood K, Taayoshi F, Moazzam A, et al. Design, synthesis, and cytotoxic evaluation of quinazoline derivatives bearing triazole-acetamides. *Heliyon*. 2023;9(2):e13528. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13528>

69. Xiu AY, Ding Q, Li Z, et al. Doxazosin Attenuates Liver Fibrosis by Inhibiting Autophagy in Hepatic Stellate Cells via Activation of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:3643-3659. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S317701>

70. Пан ЭС, Пахомова АВ, Ермакова НН, и др. Возрастные особенности эффектов кетансерина при экспериментальном циррозе печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;174(8):166-171.

DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-174-8-166-171>

### References

1. Mass EB, Duarte GV, Russowsky D. The Quinazoline-Chalcone and Quinazolinone-Chalcone Hybrids: A Promising Combination for Biological Activity. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(2):186-203. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557520666200730160325>
2. Zayed MF. Medicinal Chemistry of Quinazolines as Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *ChemEngineering*. 2022;6(6):94. DOI: <https://doi.org/10.3390/chemengineering6060094>
3. Abuelizz HA, Al-Salahi R. Significant pharmacological activities of benzoquinazolines scaffold. *Pharmacological Reports*. 2023;75(2):223-235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43440-023-00453-9>
4. Alagarsamy V, Chitra K, Saravanan G, et al. An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;151:628-685. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.076>
5. Moussa G, Alaeddine R, Alaeddine LM, et al. Novel click modifiable thioquinazolinones as anti-inflammatory agents: Design, synthesis, biological evaluation and docking study. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;144:635-650. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.065>
6. Gill J, Sharma A. Prospects of halofuginone as an antiprotozoal drug scaffold. *Drug Discovery Today*. 2022;27(9):2586-2592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.020>
7. Kuchinsky MP, Savchuk TM, Kuchinskaya GM, et al. Study of the toxicity of an antiprotozoic veterinary preparation based on a derivative of hinazolinone. *Epizootology Immunobiology Pharmacology Sanitation*. 2022;1:68-74. Russian. DOI: <https://doi.org/10.47612/2224-168X-2022-1-68-74>
8. Tye MA, Payne NC, Johansson C, et al. Elucidating the path to Plasmodium prolyl-tRNA synthetase inhibitors that overcome halofuginone resistance. *Nature Communications*. 2022;13(1):4976. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32630-4>
9. Pitera AP, Szaruga M, Peak-Chew SY, et al. Cellular responses to halofuginone reveal a vulnerability of the GCN2 branch of the integrated stress response. *EMBO Journal*. 2022;41(11):e109985. DOI: <https://doi.org/10.15252/emj.2021109985>
10. Lv T, Huang J, Wu M, et al. Halofuginone enhances the anti-tumor effect of ALA-PDT by suppressing NRF2 signaling in cSCC. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2022;37:102572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102572>
11. Li X, Ge J, Zheng Q, et al. Evodiamine and rutaecarpine from *Tetradium ruticarpum* in the treatment of liver diseases. *Phytomedicine*. 2020;68:153180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153180>
12. Singhai A, Patil UK. Amelioration of oxidative and inflammatory changes by *Peganum harmala* seeds in experimental arthritis. *Clinical Phytoscience*. 2021;7:13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00243-3>
13. Fahmy SA, Issa MY, Saleh BM, et al. *Peganum harmala* Alkaloids Self-Assembled Supramolecular Nanocapsules with Enhanced Antioxidant and Cytotoxic Activities. *ACS Omega*. 2021;6(18):11954-11963. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00455>
14. Fan M, Yao L. The Synthesis, Structural Modification and Mode of Anticancer Action of Evodiamine: A Review. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. 2022;17(3):284-296. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574892817666211221165739>
15. Manvelyan EA, Manvelyan MM, Codonidi IP, et al. Analgesic activity of new derivatives of quinazolinone-4. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(3):307-311. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12089>
16. Manvelyan MM, Manvelyan EA, Baturin VA, et al. Anticatalytic activity of 2-substituted derivatives of 3(*H*)-quinazolin-4-one. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(2):191-193. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12089>
17. Shaaban MA, Kamal AM, Faggal SI, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new pyrazoloquinazoline derivatives as dual COX-2/5-LOX inhibitors. *Archiv der Pharmazie*. 2020;353(11):2000027. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.202000027>
18. Kodonidi IP, Larski MV, Kodonidi MI, et al. Targeted synthesis of quinazoline-4(3*H*)-one derivatives and their acyclic precursors with given pharmacological properties. *Moscow: Rusains*; 2022. Russian.
19. Abuelizz HA, Al-Salahi R. An

overview of triazoloquinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *Bioorganic Chemistry*. 2021;115:105263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105263>

20. Yu SJ, Wu KJ, Wang YS, et al. Protective Effect of CXCR4 Antagonist CX807 in a Rat Model of Hemorrhagic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):7085. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21197085>

21. Hejazi L, Rezaee E, Tabatabai SA. Quinazoline-4(3H)-one derivatives as novel and potent inhibitors of soluble epoxide hydrolase: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*. 2020;99:103736. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103736>

22. Turanlı S, Ergül AG, Jordan PM, et al. Quinazoline-4(3H)-one-7-carboxamide Derivatives as Human Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors with Developable 5-Lipoxygenase Activating Protein Inhibition. *ACS Omega*. 2022;7(41):36354-36365. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04039>

23. Poladashvili RO. Study of the anti-inflammatory activity of quinazolinone-4 derivatives and their acyclic forms. *Trends in the development of science and education*. 2020;68(2):72-73. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18411/ij-12-2020-71>

24. Manne MR, Panicker RR, Ramakrishnan K, et al. Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Quinoline-Based Quinazolinones and Carbamic Anhydride Derivatives. *ChemistrySelect*. 2023;8(3):e202204508. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202204508>

25. Grabkowska-Družyc M, Andrei G, Schols D, et al. Isoxazolidine Conjugates of N3-Substituted 6-Bromoquinazolinones—Synthesis, Anti-Varizella-Zoster Virus, and Anti-Cytomegalovirus Activity. *Molecules*. 2018;23:1889. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23081889>

26. Badolato M, Aiello F, Neamati N. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one as a privileged scaffold in drug design. *RSC Advances*. 2018;8(37):20894-20921. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8ra02827c>

27. Alemi M, Kamali F, Vahabpour Roudsari R, et al. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling Studies of New 8-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carbohydrazides as Potential Anti-HIV Agents. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2022;21(1):e123962. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijpr-123962>

28. Lee JY, Shin YS, Jeon S, et al. Synthesis and biological evaluation of 2-benzylaminoquinazolin-4(3H)-one derivatives as a potential treatment for SARS-CoV-2. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2022;43(3):412-416. DOI: <https://doi.org/10.1002/bkcs.12470>

29. Shin YS, Lee JY, Jeon S, et al. Optimization of 2-Aminoquinazolin-4-(3H)-one Derivatives as Potent Inhibitors of SARS-CoV-2: Improved Synthesis and Pharmacokinetic Properties. *Pharmaceuticals*. 2022;15(7):831. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15070831>

30. Chiryapkin AS, Kodonidi IP, Pozdnyakov MD. Anticoronavirus activity of azomethines, thienopyrimidines and derivatives of 6,7-dimethoxyquinazoline-4(3H)-one. *Alley of Science*. 2022;1(10):245-248. Russian.

31. Krysantieva AI, Voronina JK, Safin DA. A Novel Ambroxol-Derived Tetrahydroquinazoline with a Potency against SARS-CoV-2 Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):4660. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054660>

32. Hwu JR, Roy A, Tsay SC, et al. Computer-Aided Design and Synthesis of (Functionalized quinazoline)-(α-substituted coumarin)-arylsulfonate Conjugates against Chikungunya Virus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(14):7646. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23147646>

33. Abuelizz HA, El-Dib RA, Marzouk M, et al. In vitro evaluation of new 2-phenoxybenzo[g][1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazoline derivatives as antimicrobial agents. *Microbial Pathogenesis*. 2018;117:60-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.018>

34. Osman EO, Emam SH, Sonousi A, et al. Design, synthesis, anticancer, and antibacterial evaluation of some quinazolinone-based derivatives as DHFR inhibitors. *Drug Development Research*. 2023;84(5):888-906. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.22060>

35. Rakesh KP, Suhas R, Shivakumar, et al. Effect of low charge and high hydrophobicity on antimicrobial activity of the quinazolinone-peptide conjugates. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2018;44(2):158-164. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1068162018020036>

36. Malasala S, Ahmad MN, Akunuri R, et al. Synthesis and evaluation of new quinazoline-benzimidazole hybrids as potent anti-microbial agents against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *European Journal of Medicinal Chemistry*.

- 2021;212:112996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112996>
37. Gatadi S, Lakshmi TV, Nanduri S. 4(3H)-Quinazolinone derivatives: Promising antibacterial drug leads. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;170:157-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.018>
38. Alghohary AM, Hassan AMA, Alzahrani AY, et al. Microwave-ultrasonic assisted synthesis, and characterization of novel 3'-(amino, hydrazino and hydrazide)-6'-bromo-spiro(isobenzofuran-1,2'-quinazoline)-3,4'-dione derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2023;60(6):1014-1026. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.4647>
39. Almeida MC, Szemerédi N, Durães F, et al. Effect of Indole-Containing Pyrazino[2,1-b]quinazoline-3,6-diones in the Virulence of Resistant Bacteria. *Antibiotics*. 2023;12(5):922. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050922>
40. Starikova AA, Samotrueva MA, Zolotareva NV, et al. Study of the relationship between the antimicrobial and hypoglycaemic activities of new quinazolinones by mathematical modelling. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023;4(1):63-70. Russian. DOI: <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-1-63-70>
41. Samotrueva MA, Starikova AA, Bashkina O, et al. Biochemical basis of the antimicrobial activity of quinazolinone derivatives in the light of insights into the features of the chemical structure and ways of binding to target molecules. A review. *Reports of the Russian Academy of Sciences. Chemistry, materials sciences*. 2023;510(1):3-27. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S2686953522600672>
42. Mungroo MR, Shahbaz MS, Anwar A, et al. Aryl Quinazolinone Derivatives as Novel Therapeutic Agents against Brain-Eating Amoebae. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(16):2438-2449. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.9b00596>
43. Shahbaz MS, Anwar A, Saad SM, et al. Antiamoebic activity of 3-aryl-6,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one library against *Acanthamoeba castellanii*. *Parasitology Research*. 2020;119(7):2327-2335. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06710-7>
44. Ansari A, Seth A, Dutta M, et al. Discovery, SAR and mechanistic studies of quinazolinone-based acetamide derivatives in experimental visceral leishmaniasis. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;257:115524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115524>
45. Amrane D, Gellis A, Hutter S, et al. Synthesis and Antiplasmodial Evaluation of 4-Carboxamido- and 4-Alkoxy-2-Trichloromethyl Quinazolines. *Molecules*. 2020;25(17):3929. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25173929>
46. Long S, Duarte D, Carvalho C, et al. Indole-Containing Pyrazino[2,1-b]quinazoline-3,6-diones Active against Plasmodium and Trypanosomatids. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2022;13(2):225-235. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.1c00589>
47. Bansal R, Malhotra A. Therapeutic progression of quinazolines as targeted chemotherapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;211:113016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113016>
48. Das R, Mehta DK, Dhanawat M. Bestowal of Quinazoline Scaffold in Anticancer Drug Discovery. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2021;21(11):1350-1368. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871520620666200627205321>
49. Kovalev IS, Zyryanov GV, Santra S, et al. Folic Acid Antimetabolites (Antifolates): A Brief Review on Synthetic Strategies and Application Opportunities. *Molecules*. 2022;27(19):6229. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27196229>
50. Şandor A, Ionuț I, Marc G, et al. Structure–Activity Relationship Studies Based on Quinazoline Derivatives as EGFR Kinase Inhibitors (2017–Present). *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):534. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16040534>
51. Wang H, Zeng C, Li X, et al. Cost-utility of afatinib and gefitinib as first-line treatment for EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Future Oncology*. 2019;15(2):181-191. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0692>
52. Dou D, Wang J, Qiao Y, et al. Discovery and optimization of 4-anilinoquinazoline derivatives spanning ATP binding site and allosteric site as effective EGFR-C797S inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;244:114856. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114856>
53. Chen C-T, Chang Y-C, Tseng P-X, et al. Asymmetric Synthesis of Trifluoroethyl-Based, Chiral 3-Benzyloxy-1- and -2-Phenylquinazolinones of Biomedical Interest by Radical Type Cross-Coupling to Olefins. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(1):513.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010513>

54. El-Gazzar YI, Ghaiad HR, El Kerdawy AM, et al. New quinazolinone-based derivatives as DHFR/EGFR-TK inhibitors: Synthesis, molecular modeling simulations, and anticancer activity. *Archiv der Pharmazie*. 2023;356(1):e2200417. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.202200417>

55. Li Y, Xiao J, Zhang Q, et al. The association between anti-tumor potency and structure-activity of protein-kinases inhibitors based on quinazoline molecular skeleton. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2019;27(3):568-577. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.12.032>

56. Cuartas V, Aragón-Muriel A, Liscano Y, et al. Anticancer activity of pyrimidodiazepines based on 2-chloro-4-anilinoquinazoline: synthesis, DNA binding and molecular docking. *RSC Advances*. 2021;11(38):23310-23329. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1ra03509f>

57. Kwiatkowski J, Kuliszkievicz-Janus M, Rymer W, et al. Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function. *Pharmacology*. 2021;106(5-6):316-322. DOI: <https://doi.org/10.1159/000513377>

58. Osipov VN, Balaev AN, Gromyko AV., et al. 3-Hydroxyquinazolin-4(3H)-one derivatives as histone deacetylase inhibitors and methods for their preparation. Patent of the Russian Federation RU 2740503 C1, 01/14/2021. Russian.

59. Anjibo PR, Keroll OAJ, Pilatt INC, et al. Quinazolinone derivatives applicable as FGFR kinase modulators. Patent of the Russian Federation RU 2701517 C2. 27.09.2019. Russian.

60. Dorsch D, Buchstaller H-P. Quinazolinone derivatives as PARP inhibitors. Patent of the Russian Federation RU 2650107 C2. 09.04.2018. Russian.

61. Li W-CH, Liao B. Quinazolinone derivative, method of its preparation, pharmaceutical composition and application. Patent of the Russian Federation RU 2730500C2. 24.08.2020. Russian.

62. Zhang Y, Hou Q, Li X, et al. Enrichment of novel quinazoline derivatives with high antitumor activity in mitochondria tracked by its self-fluorescence. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;178:417-432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.015>

63. King L, Christie D, Dare W, et al. Quinazoline alpha-adrenoreceptor blockers as an adjunct cancer treatment: From bench to bedside. *European Journal of Pharmacology*. 2021;893:173831. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173831>

64. Dahabiyeh LA., Hudaib F, Hourani W, et al. Mass spectrometry-based metabolomics approach and in vitro assays revealed promising role of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives against colorectal cancer cell lines. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;182:106378. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106378>

65. Long S, Resende D, Kijjoa A, et al. Synthesis of new proteomimetic quinazolinone alkaloids and evaluation of their neuroprotective and antitumor effects. *Molecules*. 2019;24(3):534. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24030534>

66. Taayoshi F, Iraj A, Moazzam A, et al. Synthesis, molecular docking, and cytotoxicity of quinazolinone and dihydroquinazolinone derivatives as cytotoxic agents. *BMC Chemistry*. 2022;16(1):35. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s13065-022-00825-x>

67. El-Adl K, Ibrahim MK, Alesawy MSI, et al. [1,2,4]Triazolo[4,3-c]quinazoline and bis([1,2,4]triazolo)[4,3-a:4',3'-c]quinazoline derived DNA intercalators: Design, synthesis, in silico ADMET profile, molecular docking and anti-proliferative evaluation studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2021;30:115958. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115958>

68. Pedrood K, Taayoshi F, Moazzam A, et al. Design, synthesis, and cytotoxic evaluation of quinazoline derivatives bearing triazole-acetamides. *Heliyon*. 2023;9(2):e13528. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13528>

69. Xiu AY, Ding Q, Li Z, et al. Doxazosin Attenuates Liver Fibrosis by Inhibiting Autophagy in Hepatic Stellate Cells via Activation of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:3643-3659. DOI:

<https://doi.org/10.2147/DDDT.S317701>

70. Pan ES, Pakhomova AV, Ermakova NN, et al. Age-related features of ketanserin effects on experimental liver cirrhosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;174(8):166-171. Russian. DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-174-8-166-171>

Статья поступила в редакцию 11 июля 2023 г.  
Поступила после доработки 8 февраля 2024 г.  
Принята к печати 16 февраля 2024 г.

Received 11 July 2023

Revised 8 February 2024

Accepted 16 February 2024

### Информация об авторах

**Микаэль Михайлович Манвелян**, аспирант по научной специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь, Российская Федерация, E-mail: mik.manvelyan@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0650-4093>.

**Элеонора Аслибековна Манвелян**, доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии и технологии лекарств ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, Российская Федерация, E-mail: manveljan@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-0192>.

**Владимир Александрович Батурин**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь, Российская Федерация, E-mail: stav.clin.pharm@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>.

**Наталья Дмитриевна Бунятян**, доктор фармацевтических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; заведующий кафедрой фармацевтической технологии и фармакологии ФГАОУ ВО «Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: ndbun@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9466-1261>.

### Information about the authors

**Mikael M. Manvelyan**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 3.3.6. – Pharmacology, Clinical Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, E-mail: mik.manvelyan@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0650-4093>.

**Eleonora A. Manvelyan**, Doct. Sci. (Pharmacy), Associate Professor, Professor at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Technology, North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia, E-mail: manveljan@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-0192>.

**Vladimir A. Baturin**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, E-mail: stav.clin.pharm@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>.

**Natalia D. Bunyatyan**, Doct. Sci. (Pharmacy), Professor, Leading Researcher at the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, E-mail: ndbun@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9466-1261>.