

Противовирусные агенты – производные бензазинов

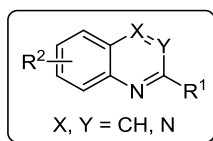
Наталья Н. Мочульская¹, Эмилия В. Носова^{1,2*}, Валерий Н. Чарушин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: emilia.nosova@yandex.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22/20, Екатеринбург 620108, Россия
e-mail: charushin@ios.uran.ru

Поступило 15.12.2020

Принято 6.02.2021



Antiviral activity against:

- human immunodeficiency virus
- influenza virus
- herpes viruses
- hepatitis B virus
- enteroviruses

В обзоре обобщены результаты исследований противовирусной активности производных хинолина, хиноксалина и хиназолина за последние 5 лет. Приведенные данные указывают на огромный потенциал бензазинов в дизайне эффективных противовирусных препаратов.

Ключевые слова: бензазины, хиназолин, хиноксалин, хинолин, противовирусная активность.

Среди огромного количества возбудителей инфекционных болезней особое место принадлежит вирусам. Неслучайно Всемирная организация здравоохранения объявила XXI век столетием вирусов. За последние 20 лет мир столкнулся с эпидемиями коронавирусной инфекции: тяжелый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS) и COVID-19; вспышками птичьего и свиного гриппа; распространением лихорадок Эбола и Зика, которые стали серьезными вызовами всему человечеству.

Не меньшую опасность представляют медленно текущие, персистирующие и скрытые вирусные инфекции, смертность от которых превышает смертность от молниеносных инфекций. Для одних возбудителей (например, ВИЧ) характерны длительные латентные периоды, высокая антигенная изменчивость и способность поражать иммунную систему вплоть до ее полной деструкции. Другие вирусы (например, вирус герпеса человека ВГЧ-7 и цитомегаловирус) могут особо не проявлять себя, но активироваться вследствие стресса или иных факторов и, угнетая иммунную систему, "открывать ворота" для более опасных вирусов. В связи с этим поиск и разработка новых эффективных противовирусных препаратов является приоритетной задачей медицинской химии.

Бензазины представляют собой гетероциклы с большим потенциалом, которые, благодаря взаимо-

действию с различными молекулярными мишенями, могут послужить важнейшими платформами для разработки эффективных терапевтических препаратов, в том числе и противовирусного назначения. Об этом свидетельствуют регулярно публикуемые обзоры о биологической активности хинолинов, хиноксалинов и хиназолинов, которые, как правило, посвящены конкретному классу соединений и обсуждению различных видов биологической активности. Вместе с тем отдельные обзорные статьи по противовирусной активности бензазинов отсутствуют.

В обзоре Гончарука с сотр.¹ опубликованном в 2018 г., изложены перспективные направления применения производных хинолина. Противовирусная активность ограничена данными о соединениях, эффективных в отношении вируса японского энцефалита и ВИЧ.

Производные хиноксалина являются предметом повышенного интереса со стороны исследователей вследствие широкого разнообразия их биологической активности. В обзоре 2015 г. Перейра с сотр.² отмечена способность хиноксалинов ингибировать репликацию вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), цитомегаловируса, вирусов ветряной оспы и опоясывающего лишая. В ряду хиноксалинов описаны сильные ингибиторы активности обратной транскриптазы ВИЧ-1 и репликации ВИЧ-1 в тканевых культурах. Особо представлены хиноксалины, мишенью которых является белок NS1 вируса гриппа, играющий

центральную роль в подавлении интерферонового ответа клетки, облегчении репликации и распространении вируса. Тарик с сотр.³ в рамках рассмотрения противовирусных свойств хиноксалинов в обзоре 2018 г. приводит данные по антиВИЧ-активности производных хиноксалина в качестве нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов интегразы ВИЧ.

В обзоре Хана с сотр. 2015 г.,⁴ посвященном производным хиназолинов и хиназолинонов, отсутствует отдельный раздел по противовирусным агентам; упоминаются только 3-замещенные 2-фенилхиназолины с противовирусной активностью. Опубликованный в 2018 г. обзор Алагарсамы с сотр.⁵ содержит раздел по противовирусной активности хиназолинов, в котором приведены данные по производным, активным в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2, цитомегаловируса, аденовируса 2-го типа, ВПГ-1, вируса табачной мозаики, вируса коровьей оспы; сообщается лишь о некоторых соединениях с умеренной активностью в отношении вируса гриппа.

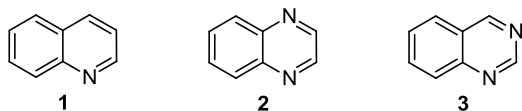


Рисунок 1. Структуры хинолина (1), хиноксалина (2), хиназолина (3).

Целью настоящего мини-обзора является актуализация данных о противовирусной активности производных бензазинов – хинолина (1), хиноксалина (2) и хиназолина (3) (рис. 1), рассмотрение потенциальных молекулярных мишеней противовирусных агентов бензазиновой природы, а также анализ взаимосвязи структура–активность по данным публикаций 2015–2020 гг.

Хинолины, проявляющие противовирусную активность

Среди производных хинолина выявлены соединения, обладающие активностью против ВИЧ-1. Основными мишенями потенциальных антиВИЧ препаратов являются вирусные белки, принимающие участие во внутриклеточном размножении ВИЧ (обратная транскриптаза, интеграза и протеаза), а также вирусные и клеточные белки, участвующие в присоединении вирусных частиц к клетке. Так, бром- и хлорзамещенные халконы **4a–e** (рис. 2) проявили высокую степень ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ.⁶

Тестирование 8-(нафталин-1-ил)замещенных хинолинов **5–8** (рис. 3) позволило выявить многообещающие ингибиторы рибонуклеазы Н (РНказы Н) ВИЧ-1 (табл. 1). Исследования *in vitro* показали, что 7-изопропокси-8-(нафталин-1-ил)хинолин (**5**) действует на ранних стадиях репликации вируса до сборки и отпочковывания вируса. Соединение **5** ингибирует активность РНказы Н и напрямую связывается с обратной транскриптазой ВИЧ-1. Кроме того, отмечена аддитивная ингибирующая активность против псевдотипи-

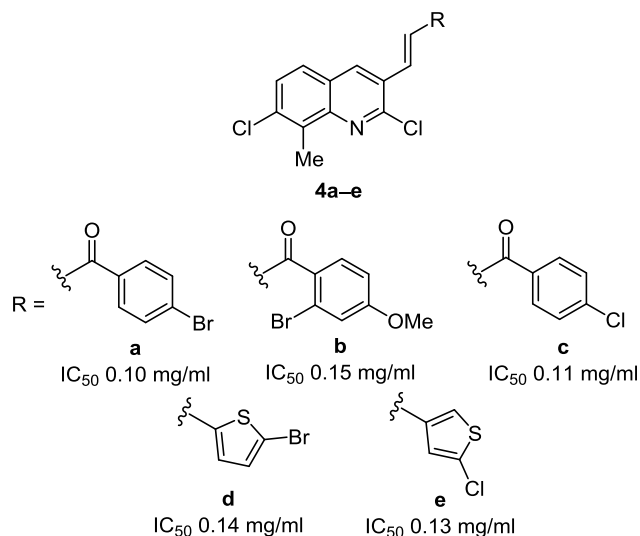


Рисунок 2. Структуры производных хинолина **4a–e** и их полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}) в отношении обратной транскриптазы ВИЧ (для антиВИЧ препарата невирапина IC_{50} 0.23 мг/мл).

рованных вирусов, когда хинолин **5** конкурентно дозируется с клинически используемым нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) эфавиренц. При тестировании против изолята ВИЧ-1, устойчивого к ННИОТ, соединение **5** дает снижение

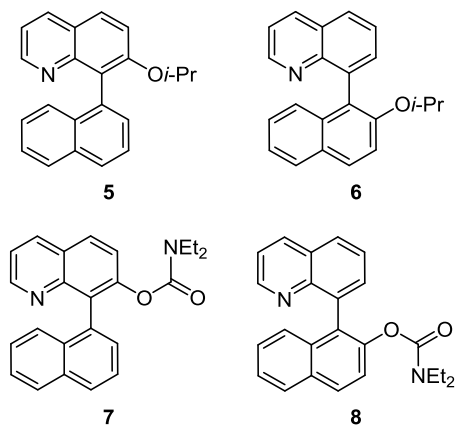


Рисунок 3. Структуры производных хинолина **5–8**.

Таблица 1. Активность, цитотоксичность и селективность 8-(нафталин-1-ил)замещенных хинолинов **5–8** в отношении ВИЧ-1 в клеточной линии TZM-bl*

Соединение	IC_{50} , мкМ			CC_{50} , мкМ	
	Штамм HXB2	Штамм YU2	Штамм 89.6	Клеточная линия TZM-bl	SI
5	6.7 ± 0.9	8.9 ± 0.6	4.7 ± 1.6	68.5 ± 17.1	14.6
6	>100	>100	>100	>100	–
7	61.4 ± 3.3	77.6 ± 10.8	56.6 ± 0.8	95.0 ± 13.1	1.7
8	12.6 ± 1.6	14.0 ± 0.8	16.8 ± 3.0	69.3 ± 4.9	5.5
Эфавиренц	0.0009 ± 0.0002	0.0023 ± 0.0003	–	Нет эффекта	–

* IC_{50} – полумаксимальная ингибирующая концентрация, CC_{50} – полумаксимальная цитотоксическая концентрация, SI – индекс селективности (CC_{50}/IC_{50}).

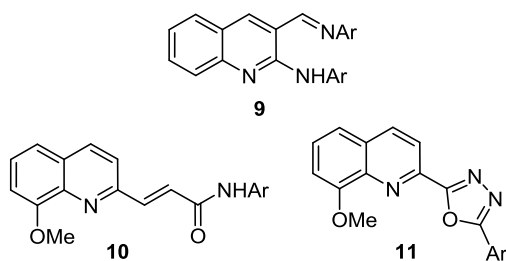


Рисунок 4. Структуры производных хинолина 9–11.

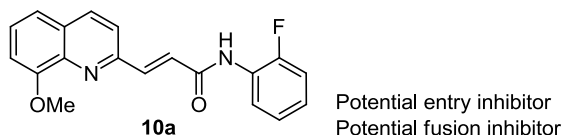
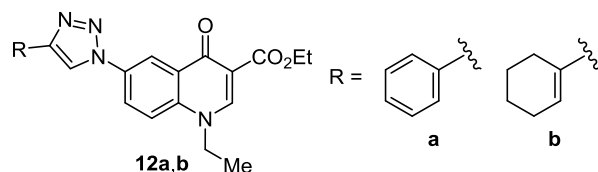
полу-максимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) в 5.1 раза, в то время как активность препарата сравнения эфавиренц снижается на 7.6. Эти результаты показывают, что хинолин **5** является потенциальным лидером в разработке новых ингибиторов РНКазы Н ВИЧ-1.⁷

Широкий ряд производных хинолина **9–11** (рис. 4) изучен в качестве новых ингибиторов проникновения ВИЧ.⁸

Наибольшую активность *in vitro* против ВИЧ-1 в отношении штаммов ВИЧ-1_{VB59} и ВИЧ-1_{UG070} в клеточных линиях TZM-bl (IC_{50} 3.35 ± 0.87 и 2.57 ± 0.71 мкМ соответственно) показало соединение **10a** (рис. 5). В качестве возможных механизмов действия указывается его способность ингибировать вход в клетку-мишень (IC_{50} 1.40 ± 0.28 мкМ, терапевтический индекс (ТИ) 38.29), а также процесс слияния с клеткой-мишенью (IC_{50} 0.96 ± 0.28 мкМ, ТИ 55.83).⁸

В ряду синтезированных 6-(1,2,3-триазол-1-ил)-замещенных хинолонов выявлены соединения **12a,b** (рис. 6), способные подавлять активность фермента нейраминидазы вируса гриппа дикого типа (WT). Было отмечено, что изменение положения 1,2,3-триазольного фрагмента, а также уменьшение размера заместителя R, приводят к потере противогриппозной активности, вероятно, потому, что они нарушают паттерны взаимодействия с мишенями.⁹

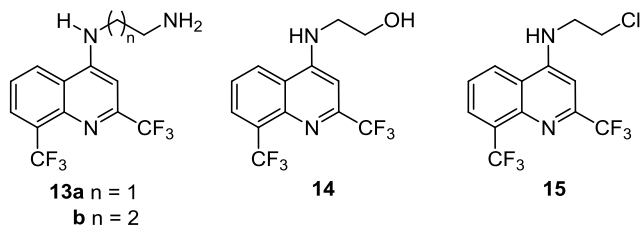
Соединения **12a,b** в концентрации 50 мкМ наиболее эффективно ингибировали нейраминидазу вируса гриппа H3N2 на 89.0 и 94.8% соответственно. Для сравнения: осельтамивир (OST) при той же концентрации подавлял активность нейраминидазы на 100%. Изучение эффективности соединения **12b** в отношении циркулирующих WT и OST-резистентных штаммов гриппа А и В показало, что хинолон **12b** имеет некоторые преимущества по сравнению с OST. Несмотря на то, что OST был более эффективным в отношении диких штаммов, значения IC_{50} для соединения **12b** незначительно изменялись при наличии мутаций устойчивости к OST. Так, отношения IC_{50} OST-резистентных штаммов к IC_{50} штаммов WT в случае соединения **12b** составляло 0.13, 3.0 и 1.4 для вирусов гриппа

Рисунок 5. Структура производного хинолина **10a** – потенциального ингибитора ВИЧ-1.Рисунок 6. Структуры производных хинолина **12a,b**.Таблица 2. Эффективность ингибирования WT и OST-резистентных штаммов гриппа соединением **12b** и препаратом сравнения OST

Штамм гриппа	IC_{50}		Отношение IC_{50} (OST-резистентный штамм) / IC_{50} (штамм WT)	
	12b , мкМ	OST, нМ	12b	OST
A/H3N2 WT	19.90 ± 1.3	0.15 ± 0.032		
A/H3N2 E119V	2.60 ± 0.8	4.19 ± 0.16	0.13	27.0
A/H1N1 WT	3.50 ± 0.9	0.21 ± 0.011		
A/H1N1 H275Y	10.60 ± 0.9	79.94 ± 3.2	3.00	380.0
B WT	22.00 ± 1.1	16.00 ± 2.9		
B R152 K	30.00 ± 1.6	85.00 ± 5.4	1.40	5.30

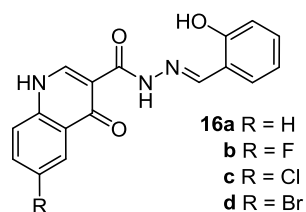
А (H3N2), А (H1N1) и В соответственно. Аналогичные отношения IC_{50} для OST увеличивались до 27, 380 и 5.3 соответственно⁹ (табл. 2). Эти результаты показывают, что (1,2,3-триазол)замещенные хинолины могут представлять интерес для разработки новых противогриппозных препаратов в отношении резистентных к OST штаммов вируса.

В последние годы появляются данные о способности производных хинолина **13–15** ингибировать репликацию арбовирусов – вирусов Зика (ZIKV) и чикунгунья (CHIKV).¹⁰ Производные 2,8-бис(трифторметил)хинолина **13a** и **14** (рис. 7, табл. 3) показали наибольшую антиZIKV-активность (полу-максимальная ингибирующая

Рисунок 7. Структуры производных хинолина **13–15**.Таблица 3. Активность, цитотоксичность и селективность 2,8-бис(трифторметил)хинолинов **13–15** в отношении репликации вируса ZIKV в клеточной линии Vero*

Соединение	EC_{50} , мкМ	CC_{50} , мкМ	SI
13a	0.8 ± 0.06	195 ± 8.9	243
13b	2.0 ± 0.1	287 ± 21	143
14	0.8 ± 0.03	189 ± 10	236
15	1.4 ± 0.09	316 ± 27	225
Мефлохин	3.6 ± 0.3	212 ± 14	58

* EC_{50} – полу-максимальная эффективная концентрация, SI – индекс селективности (CC_{50}/EC_{50}).

Рисунок 8. Структура производных хинолина **16a–d**.Таблица 4. Цитотоксичность, активность и селективность соединений **16a–d** в отношении вирусов ZIKV и CHIKV в клеточной линии Vero

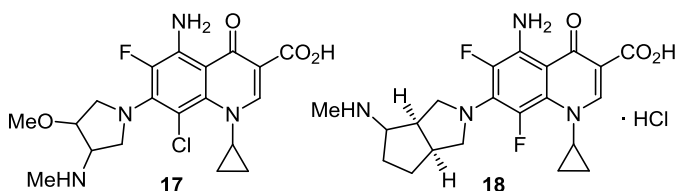
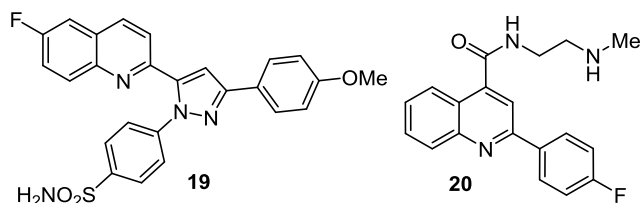
Соединение	CC ₅₀ , мкМ	ZIKV		CHIKV	
		EC ₅₀ , мкМ	SI	EC ₅₀ , мкМ	SI
16a	502 ± 4.38	0.76 ± 0.028	660.9	2.85 ± 0.12	176.2
16b	669 ± 4.33	0.75 ± 0.011	892.9	1.06 ± 0.077	631.7
16c	1113 ± 6.11	0.79 ± 0.005	1409.7	2.77 ± 0.18	402
16d	443 ± 5.1	0.81 ± 0.009	547.5	2.7 ± 0.13	164.2
Рибавирин	297 ± 4.95	3.95 ± 0.095	75.2	2.42 ± 0.49	122

шая концентрация (EC₅₀) 0.8 мкМ), что в 5 раз превышает эффективность мефлохина – противовирусного препарата, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США).^{10a}

В работе^{10b} сообщается, что *N*-(2-гидроксипензилиден)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбогидразиды **16a–d** (рис. 8) показали значительную активность в микромолярном диапазоне концентраций против арбовирусов ZIKV и CHIKV по сравнению с препаратом рибавирин. *N*-Ацилгидразоны **16a–d** были нетоксичными в отношении клеток Vero, соединения **16c,b** показали лучшую селективность (индекс селективности (SI) 1409.7 и 631.7 в отношении ZIKV и CHIKV соответственно) (табл. 4).

Обнаружено, что синтезированные соединения **16a–d** обладают противовирусной активностью как на ранних, так и на постинфекционных стадиях действия вирусов ZIKV и CHIKV, что делает их отличными кандидатами для разработки антиZIKV и антиCHIKV препаратов.^{10b}

В результате фенотипического скрининга 7000 соединений с использованием клеток ВНК-21, инфицированных вирусом денге 2-го типа (DENV-2), выявлены хинолоны, способные ингибировать репликацию вируса DENV-2. Для соединений-лидеров **17** и **18** (рис. 9) EC₅₀ в отношении вируса DENV-2 составляет 3.9 и 9.2 мкМ соответственно,¹¹ однако противовирусный механизм действия этих соединений не вполне понятен и требует дальнейших исследований.

Рисунок 9. Структуры фторхинолонов **17** и **18**.Рисунок 10. Структуры производных хинолина **19** и **20**.Таблица 5. Цитотоксичность, активность и селективность соединения **20** в отношении неполиомиелитных энтеровирусов EV-A71, EV-D68 и CVB3 в клеточной линии RD

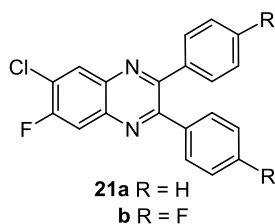
Штамм	CC ₅₀ , мкМ	EC ₅₀ , мкМ	SI
EV-A71	32.4 ± 4.1		
Тайвань, Тайнань		31 ± 1.0	10
США, Аляска		3.6 ± 0.2	9
EV-D68	32.4 ± 4.1		
США, Кентукки/14-18953		0.2 ± 0.1	162
США, Миссури/14-18947		0.1 ± 0.02	324
CVB3	40.1 ± 13.2	0.2 ± 0.2	200

В работе¹² в качестве потенциальных противовирусных препаратов в отношении вируса DENV рассматриваются диарилпиразолилзамещенный хинолин **19** (рис. 10), который проявил более высокую ингибирующую активность в отношении вируса DENV-2 (IC₅₀ 0.81 мкМ, SI >246.91) по сравнению с препаратом рибавирин (IC₅₀ 12.61 мкМ, SI 4.47). Было показано, что соединение **19** также эффективно ингибирует и другие серотипы вируса DENV, уменьшает клинические проявления заболевания и смертность у мышей, инфицированных вирусом DENV.

Хинолиновый остов в настоящее время рассматривают как основу для разработки эффективных противовирусных препаратов с целью профилактики и лечения неполиомиелитной энтеровирусной инфекции. В результате поиска препаратов прямого действия на консервативный многофункциональный вирусный белок С2, участвующий в перестройке мембраны, сборке вируса и репликации вирусной РНК, было выявлено соединение **20** (рис. 10), которое продемонстрировало высокую противовирусную активность широкого спектра действия против 5 протестированных штаммов неполиомиелитных энтеровирусов (двух штаммов EV-D68 (США, Кентукки и США, Миссури), двух штаммов EV-A71 (Тайвань, Тайнань и США, Аляска) и одого штамма CVB3), а также показало высокую микросомальную стабильность с периодом полужизни 114.7 мин¹³ (табл. 5). Исследования подобного рода являются шагом вперед в разработке востребованных противовирусных препаратов против неполиомиелитных энтеровирусов.

Хиноксалины, проявляющие противовирусную активность

На основе созданной фармакофорной модели и 3D анализа количественной взаимосвязи структура–активность (3D-QSAR) сконструированы и затем синтезированы потенциальные ингибиторы интегразы

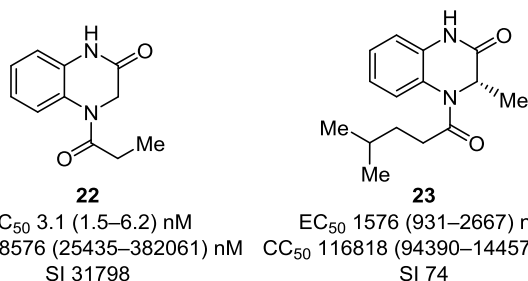
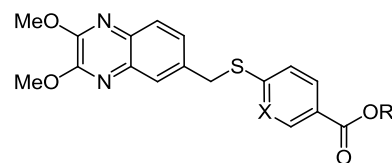
**Рисунок 11.** Структура производных хиноксалина **21a,b**.**Таблица 6.** АнтиВИЧ-активность и цитотоксичность соединений **21a,b** в клеточной линии MT-4 и Vero

Соединение	Штамм ШВ ВИЧ-1 в клетках MT-4			Vero
	IC ₅₀ , мг/мл	CC ₅₀ , мг/мл	Защита от ВИЧ, %	CC ₅₀ , мг/мл
21a	>11.78	11.78	3	>100
21b	>15.45	15.45	3	>100
Невирапин	0.075	4.00	–	>100
Зидовудин	0.002	2.00	–	–
Ламивудин	0.58	20.00	–	–
Диданозин	17.95	50.00	–	–
Паклитаксел	–	–	–	>100

ВИЧ-1. 2,3-Диарилзамещенные хиноксалины **21a,b** (рис. 11) проявили лучшую антиВИЧ-активность и низкую токсичность (табл. 6). Отмечено, что липофильные и объемные заместители в положениях 2 и 3 хиноксалинового фрагмента увеличивают активность соединений **21a,b** в отношении ВИЧ по сравнению с незамещенными хиноксалинами или хиноксалинами с менее объемными заместителями.¹⁴

Скрининг виртуальной библиотеки, молекулярный докинг и исследование 3D-QSAR позволили оптимизировать структуру, а затем синтезировать хиноксалины **22** и **23** (рис. 12), проявившие высокую противовирусную активность в отношении обратной транскриптазы дикого и мутантного (K103N) типа ВИЧ. Соединение **22** показало более высокие значения EC₅₀ и SI по сравнению с коммерческим препаратом невирапин.¹⁵

В ряду хиноксалинов выявлены соединения **24a,b** и **25a,b**, обладающие низкой токсичностью и высокой

**Рисунок 12.** Структуры производных хиноксалина **22** и **23** и их активность, цитотоксичность и селективность в отношении ВИЧ в клеточной линии MT-2 (для невирапина EC₅₀ 6.7 (4.0–11.3) nM, CC₅₀ 96171 (154165–170754) nM, SI 14353). Значения EC₅₀ и CC₅₀ указаны как средние значения, в скобках указан интервал значений с доверительной вероятностью 95%.

24a X = CH, R = H (EC₅₀ 0.09 ± 0.01 μM, SI >1111)
24b X = N, R = Et (EC₅₀ 0.06 ± 0.01 μM, SI 1083)
25a X = CH, R = H (EC₅₀ 0.3 ± 0.05 μM, SI >333)
25b X = N, R = Et (EC₅₀ 3.8 ± 0.5 μM, SI 23)

Рисунок 13. Структура производных хиноксалина **24a,b** и **25a,b**, их активность и селективность в отношении вируса CV-B5 в клеточной линии Vero (для плеконарила EC₅₀ 0.005 ± 0.001 мкМ).

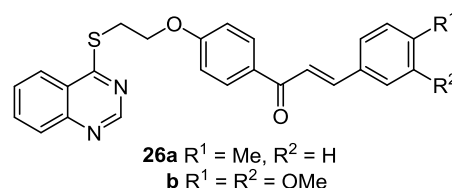
активностью в микромолярном диапазоне концентраций (0.06–3.8 мкМ) в отношении энтеровируса Коксаки B5 (CV-B5) (рис. 13). Предполагается, что механизм действия полученных соединений аналогичен механизму действия группы ингибиторов риновирусов (плеконарилу и вапендавиру), а именно – ингибирование белка вирусного капсида VP1 и препятствование его присоединению к клетке-хозяину.¹⁶

Анализ структура–активность показывает, что для проявления селективной активности карбоксильная группа в соединениях **24a,b** и **25a,b** должна быть расположена в *para*-положении бензольного или пиридинного фрагмента по отношению к сульфанильной группе. В качестве лидера выбрано соединение **24a**, показавшее наивысшую активность против вируса CV-B5 (EC₅₀ 0.09 ± 0.01 мкМ).¹⁶ Учитывая высокую активность в сочетании с низкой цитотоксичностью, хинолины **24a,b** и **25a,b** могут послужить основой для разработки новых лекарственных препаратов для лечения инфекций, вызываемых энтеровирусами.

Хиназолины, проявляющие противовирусную активность

Данные о 4-замещенных хиназолинах с противовирусной активностью ограничиваются единичными примерами. Содержащие фрагмент халкона 2-сульфанилхиназолины **26a,b** (рис. 14) (EC₅₀ 156.4 и 138.1 мкг/мл соответственно) превосходят по активности в отношении вируса табачной мозаики рибавирин (EC₅₀ 436.0 мкг/мл).¹⁷

Ряд 4-ариламинохиназолинов **27a–d** эффективно подавляет репликацию цитомегаловируса человека.¹⁸ Были синтезированы конъюгаты **28a,b** и **29a,b** 4-ариламинохиназолинов с сесквитерпеновым лактоном артемизинином (рис. 15), обладающим противомаларийным действием. Показано, что производные **28a,b** и **29a,b** превосходят по противоцитомегаловирусной активности препарат ганцикловир.^{18b}

**Рисунок 14.** Структура производных хиназолина **26a,b**.

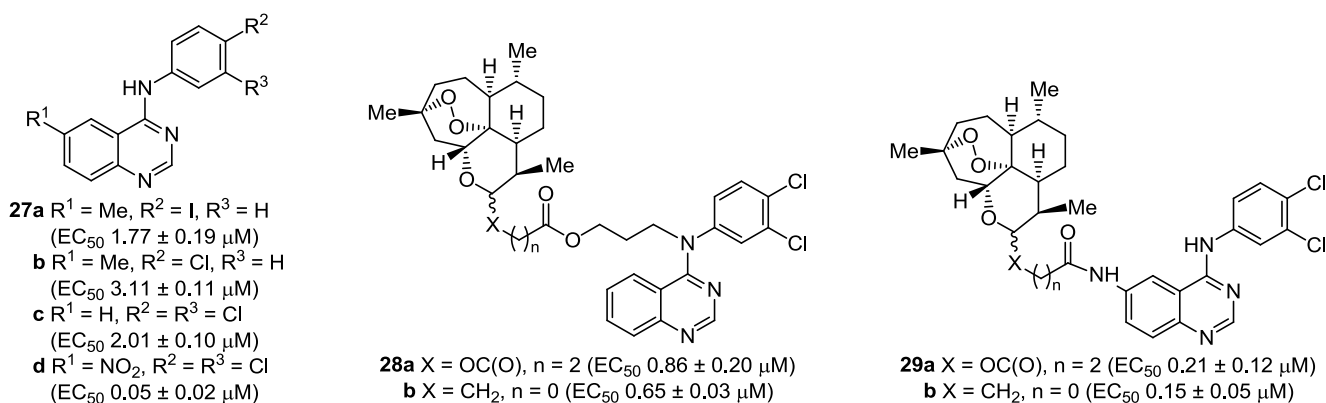


Рисунок 15. Структуры производных хиназолина **27–29** и их активность в отношении цитомегаловируса человека (лабораторный штамм AD169-GFP) (для ганцикловира EC₅₀ 2.60 ± 0.50 мкМ).

Исследована противовирусная активность 2-замещенных хиназолинонов **30**, полученных по реакции циклоприсоединения *N*-метил-*C*-(диэтоксифосфорил)нитрона **31** к 3-замещенным 2-винилхиназолин-4(3*H*)-онам **32**, к широкому ряду ДНК- и РНК-вирусов.

Несколько производных проявили активность по отношению к двум типам вируса ветряной оспы (ТК⁺ и ТК⁻) со значениями EC₅₀ 5.4–13.6 мкМ, а также к цитомегаловирусу человека (EC₅₀ 8.94–13.2 мкМ)¹⁹ (табл. 7).

Таблица 7. Активность 2-изоксазолидинилзамещенных хиназолин-4(3*H*)-онов **30a–s** в отношении вируса ветряной оспы и цитомегаловируса человека

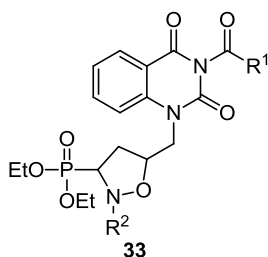
Соединение	X	R	EC ₅₀ , мкМ		EC ₅₀ , мкМ	
			Вирус ветряной оспы		Цитомегаловирус человека	
			Штамм ТК ⁺ (ОКА)	Штамм ТК ⁻ (07-1)	Штамм AD-169	Штамм Davis
<i>cis</i> - 30a	Br	H	>100	>100	>100	100
<i>trans</i> - 30a	Br	H	>100	66.87	>100	>100
<i>trans</i> - 30b	Br	Bn	13.5 ± 7.1	13.6 ± 9.1	20	20
<i>trans</i> - 30c	Br	2-O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂	10.3 ± 1.1	5.4 ± 1.0	>20	15.29
<i>trans</i> - 30d	Br	3-O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂	8.3 ± 1.4	5.8 ± 1.4	10.4 ± 0.8	11.6 ± 2.5
<i>trans</i> - 30e	Br	4-O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂	6.84	7.51	>20	>20
<i>trans</i> - 30f : <i>cis</i> - 30f , 95:5	Br	2-FC ₆ H ₄ CH ₂	7.76	9.56	8.94	8.94
<i>trans</i> - 30g	Br	3-FC ₆ H ₄ CH ₂	11.6 ± 5.3	7.7 ± 6.2	10.5 ± 2.2	8.94 ± 0
<i>trans</i> - 30h	Br	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	12.6 ± 2.6	7.5 ± 5.4	12.5 ± 3.9	13.2 ± 3.1
<i>trans</i> - 30i : <i>cis</i> - 30i , 92:8	Br	2,4-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	8.7 ± 3.2	10.5 ± 0.3	9.4 ± 0.46	9.7 ± 1.1
<i>trans</i> - 30j	Br	Me	>4	>4	>20	>100
<i>trans</i> - 30k	Br	Et	>20	>20	>20	44.72
<i>trans</i> - 30l	H	2-O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂	46.47	100	>100	44.72
<i>trans</i> - 30m : <i>cis</i> - 30m , 9:1	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂	34.20	42.87	44.72	20
<i>trans</i> - 30n : <i>cis</i> - 30n , 9:1	H	2-FC ₆ H ₄ CH ₂	6.84	>10		
<i>trans</i> - 30o	H	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	15.29	>20		
<i>trans</i> - 30p : <i>cis</i> - 30p , 97:3	H	2,4-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	9.44	>20		
<i>trans</i> - 30q	H	Et	38.80	41.57		
<i>trans</i> - 30r : <i>cis</i> - 30r , 9:1	H	Bn			44.72	>20
<i>trans</i> - 30s	H	3-FC ₆ H ₄ CH ₂			>100	27.59
Ацикловир			1.55 ± 1.0	39.2 ± 3.6		
Ганцикловир					16.9 ± 6.9	7.7 ± 0.9
Бривудин			0.023 ± 0.008	31.9 ± 16.1		
Цидофовир					1.5 ± 0.2	1.7 ± 0.4

3-Арил- и 3-бензилзамещенные соединения **30b–i** превосходят по активности в отношении штамма ТК⁻ (07-1) вируса ветряной оспы препараты сравнения ацикловир и бривудин (EC₅₀ 39.2 и 31.9 мкМ соответственно), в этом случае требуется активация вирусным ферментом. В то же время активность хиназолинов **30b–i** в отношении штамма ТК⁺ (ОКА) оказалась в 360–587 раз ниже, чем у тех же препаратов сравнения.¹⁹ Было отмечено, что 6-бромзамещенные 2-изоксазолидинилхиназолин-4(3*H*)-оны превосходят по активности аналоги, не содержащие заместителя в бензольном цикле.²⁰ Соединения **30d,f–i** сопоставимы по активности в отношении штаммов AD-169 и Davis цитомегаловируса человека (EC₅₀ 8.94–13.2 мкМ) с препаратом ганцикловир (EC₅₀ 16.9 и 7.7 мкМ), но уступают препарату цидофовир (EC₅₀ 1.5 и 1.7 мкМ)¹⁹ (табл. 7).

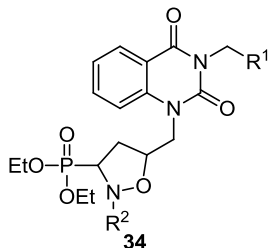
На основе 1-аллилхиназолин-2,4-дионов, содержащих в положении 3 замещенные бензоильные или бензильные группы, были получены изоксазолидиновые производные **33** и **34** (рис. 16), которые проявили высокую активность в отношении вируса ветряной оспы и цитомегаловируса человека.²¹

Обнаружено, что производные 6-йод-3-(3-трифторметилфенил)хиназолин-4(3*H*)-онов, содержащие в положении 2 тиосемикарбазоновые, пиразольные либо азометиновые фрагменты, обладают слабой либо умеренной активностью в отношении вируса гриппа H5N1 и уступают препарату сравнения занамивир.²²

Исследован широкий ряд 2-бензилсульфанил-3-(тиофен-2-илметил)хиназолин-4(3*H*)-онов и показано, что соединения **35a–c** (рис. 17) наиболее перспективны для создания на их основе нуклеозидных препаратов для лечения гепатита В²³ (табл. 8).

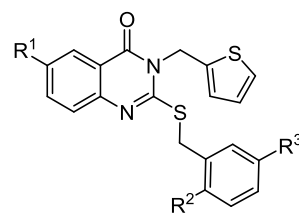


33
Varicella zoster virus (TK⁺, TK⁻): EC₅₀ 6.0–21.4 μM



34
Varicella zoster virus (TK⁺, TK⁻): EC₅₀ 3.0–27.1 μM
Human cytomegalovirus: EC₅₀ 3.0–13.1 μM
R¹ = Ph, 2-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄; R² = Me, Bn

Рисунок 16. Структуры производных хиназолина **33** и **34** и их активность в отношении вируса ветряной оспы и цитомегаловируса человека.



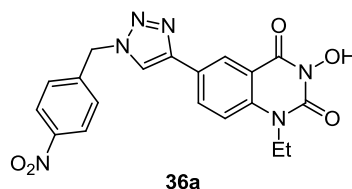
35a R¹ = H, R² = OMe, R³ = C(O)Me
b R¹ = OCH₂CH₂NMe₂, R² = R³ = H
c R¹ = OCH₂CH₂NEt₂, R² = R³ = H

Рисунок 17. Структура производных хиназолина **35a–c**.

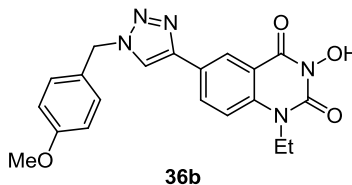
Таблица 8. Цитотоксичность, активность и селективность производных хиназолина **35a–c** в отношении вируса гепатита В в клеточной линии HepG2

Соединение	Тестирование в ламивудинчувствительных клетках HepG2 2.2.15			Тестирование ламивудин- и энтекавир-резистентного штамма вируса гепатита В		
	CC ₅₀ , мМ	Репликация ДНК IC ₅₀ , мМ	SI	CC ₅₀ , мМ	Репликация ДНК IC ₅₀ , мМ	SI
35a	71.51	4.07	17.57			
35b	21.13	1.54	13.72	26.72	1.90	14.06
35c	15.79	0.71	22.24	17.98	0.84	21.40
Ламивудин	>100	<0.1	>1000	>100	>100	<1

3-Гидрокси-6-(1,2,3-триазолил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **36a,b** (рис. 18) были получены методом катализируемого медью(I) 1,3-диполярного циклоприсоединения алкина к азиду. (4-Нитрофенил)замещенное производное **36a** в 15 раз превосходит цидофовир по активности в отношении вируса коровьей оспы, в то

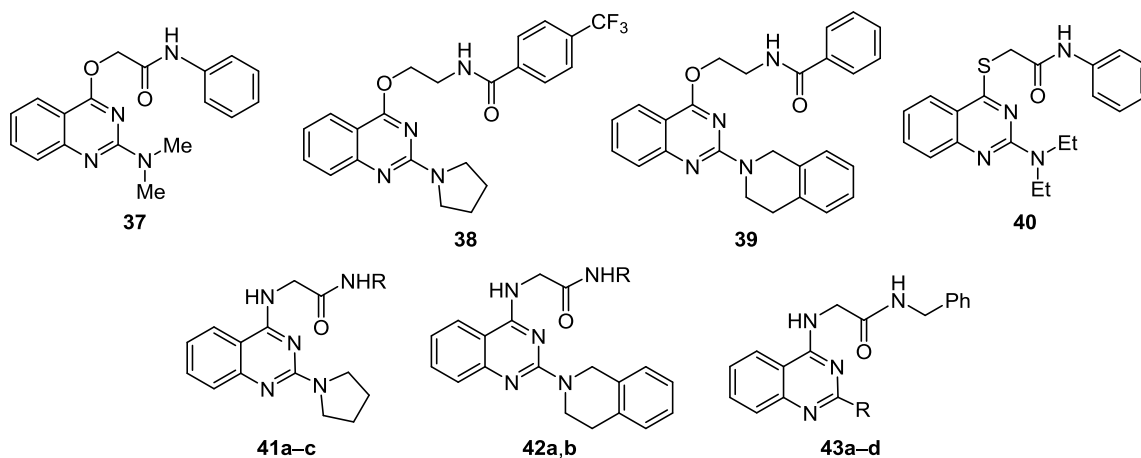


36a
Activity against vaccinia virus EC₅₀ 1.7 μM, SI >58.8
Brivudine: EC₅₀ 15 μM, SI >16.6
Cidofovir: EC₅₀ 25 μM, SI >10



36b
Activity against adenovirus type 2 EC₅₀ 6.2 μM, SI >16.1
Cidofovir: EC₅₀ 10 μM, SI >25
Zalcitabine: EC₅₀ 7.2 μM, SI >34.7
Alovudine: EC₅₀ 10 μM, SI >25

Рисунок 18. Структуры 3-гидрокси-6-(1,2,3-триазолил)-хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **36a,b** и их активность и селективность в отношении вируса коровьей оспы (препараты сравнения бривудин и цидофовир) и аденовируса второго типа (препараты сравнения цидофовир, зальцитабин и аловудин).



41a R = Ph, **b** R = naphthalen-2-yl, **c** R = 3,5-Cl₂C₆H₃; **42a** R = Ph, **b** R = naphthalen-2-yl
43a R = 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl, **b** R = morpholin-4-yl, **c** R = NEt₂, **d** R = 4-methylpiperazin-1-yl

Рисунок 19. Структуры производных хиназолина **37–43**.

время как 4-метоксипроизводное **36b** превосходит препараты сравнения в отношении аденовируса 2-го типа.²⁴

В работе²⁵ впервые сообщается о хиназолинах, перспективных для создания на их основе противовирусных средств, такие гетероциклы были получены как биоизостеры производных индолов, обладающих активностью в отношении вируса гриппа А. Проанализирована взаимосвязь структура–активность в отношении вируса гриппа A/WSN/33 (H1N1) для 2-(хиназолин-4-ил)окси-*N*-арилацетамидов и *N*-[(хиназолин-4-ил)оксиэтил]арилаамидов, а также их тиа- и азааналогов. Наилучшие результаты показали производные **37–43** (рис. 19), превосходящие по активности рибавирин (табл. 9). Отмечено, что производные *S*-ацетамидов уступают по активности соответствующим производным *N*-ацетамидов.²⁶

Таблица 9. Активность, цитотоксичность и селективность 2,4-дизамещенных хиназолинов **37–43** в отношении вируса гриппа A/WSN/33 (H1N1) в клеточной линии HEK293T-Gluc

Соединение	IC ₅₀ , мкМ	CC ₅₀ , мкМ	SI
37	3.70 ± 0.82	> 100	>27.03
38	8.64 ± 1.76	> 100	>11.57
39	4.19 ± 0.43	> 100	>23.87
40	7.18 ± 1.89	> 100	>13.93
41a	1.88 ± 0.10	23.28 ± 2.91	12.38
41b	1.29 ± 0.01	59.94 ± 3.04	46.46
41c	9.04 ± 0.57	15.86 ± 0.58	1.75
42a	3.88 ± 0.47	36.64 ± 2.24	9.44
42b	3.43 ± 0.54	> 100	>29.15
43a	6.84 ± 0.68	29.43 ± 0.95	4.30
43b	3.83 ± 0.15	> 100	>26.11
43c	5.00 ± 1.37	> 100	>20.00
43d	11.47 ± 0.54	> 100	>8.72
Рибавирин	15.36 ± 0.93	> 100	>6.51

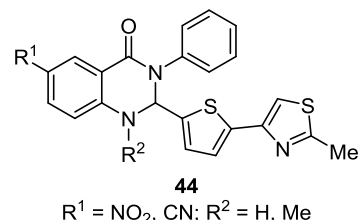


Рисунок 20. Структуры 2-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидрохинозаолин-4(1*H*)-онов **44**.

2-(Тиофен-2-ил)-2,3-дигидрохинозаолин-4(1*H*)-оны **44** (рис. 20) продемонстрировали высокую активность в отношении цитомегаловируса человека и вируса полиомы.²⁷

Представленные данные наглядно иллюстрируют сформировавшиеся тенденции в дизайне хинозаолинов – противовирусных агентов, и обобщают сведения о природе групп, которые целесообразно вводить в 2,3- и 2,4-дизамещенные хинозаолины, а также хинозаолин-2,4-дионы для получения активных производных.

Таким образом, производные хинолинов и хиноксалинов проявляют активность в отношении большого количества РНК-вирусов. Хинолины и хиноксалины представляют интерес для разработки на их основе препаратов, блокирующих одну из стадий жизненного цикла ВИЧ. Среди них выявлены новые ингибиторы обратной транскриптазы, РНКазы Н и интегразы ВИЧ, а также ингибиторы проникновения ВИЧ в клетку-мишень. Для хинолинов и хиноксалинов обнаружена также активность в отношении таких РНК-вирусов, как арбовирусы и энтеровирусы. Производные хинолинов перспективны для разработки новых противовирусных препаратов в отношении резистентных к осельтамивиру штаммов вируса.

Для производных хинозаолин-4-онов в большей степени характерна активность в отношении ДНК-вирусов: аденовируса, вируса гепатита В, вируса ветряной оспы и цитомегаловируса. По-видимому, структурное сходство с пуринами обуславливает способность

ингибировать ДНК-полимеразу подобно ацикловиру. В последнее время появились данные об успешных примерах дизайна противогриппозных агентов в ряду 4-замещенных хиназолинов.

Приведенные в обзоре данные указывают на огромный потенциал бензазинов в дизайне лекарственных средств, пригодных для терапии заболеваний, вызванных РНК-и ДНК-вирусами.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FEUZ-2020-0058 (H687.42Б.223/20)).

Список литературы

1. Гончарук, В. В.; Борисенко, О. А.; Бубен, А. Л.; Шляхтун, А. Г.; Вдовиченко, В. П. *Медицинские новости* **2018**, 12, 8.
2. Pereira, J. A.; Pessoa, A. M.; Cordeiro, M. N. D. S.; Fernandes, R.; Prudêncio, C.; Vieira, M.; Noronha, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 664.
3. Tariq, S.; Somakala, K.; Amir, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 542.
4. Khan, I.; Ibrar, A.; Ahmed, W.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 124.
5. Alagarsamy, V.; Chitra, K.; Saravanan, G.; Solomon, V. R.; Sulthana, M. T.; Narendhar, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 151, 628.
6. Hameed, A.; Abdullah, M. I.; Ahmed, E.; Sharif, A.; Irfan, A.; Masood, S. *Bioorg. Chem.* **2016**, 65, 175.
7. Overacker, R. D.; Banerjee, S.; Neuhaus, G. F.; Sephton, S. M.; Herrmann, A.; Strother, J. A.; Brack-Werner, R.; Blakemore, P. R.; Loesgen, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 3595.
8. Shah, P.; Naik, D.; Jariwala, N.; Bhadane, D.; Kumar, S.; Kulkarni, S.; Bhutani, K. K.; Singh, I. P. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 591.
9. Boechat, F. C. S.; Sacramento, C. Q.; Cunha, A. C.; Sagrillo, F. S.; Nogueira, C. M.; Fintelman-Rodrigues, N.; Santos-Filho, O.; Riscado, C. S.; Forezi, L. S. M.; Faro, L. V.; Brozeguini, L.; Marques, I. P.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; de Souza, M. C. B. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 7777.
10. (a) Barbosa-Lima, G.; Moraes, A. M.; Araújo, A. S.; da Silva, E. T.; de Freitas, C. S.; Vieira, Y. R.; Martorelli, A.; Neto, J. C.; Bozza, P. T.; de Souza, M. V. N.; Souza, T. M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 127, 334. (b) Marra, R. K. F.; Kümmerle, A. E.; Guedes, G. P.; Barros, C. S.; Gomes, R. S. P.; Cirne-Santos, C. C.; Paixão, I. C. N. P.; Neves, A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 126881.
11. Nobori, H.; Uemura, K.; Toba, S.; Sanaki, T.; Shishido, T.; Hall, W. W.; Orba, Y.; Sawa, H.; Sato, A. *Antiviral Res.* **2020**, 184, 104969.
12. Lee, J.-C.; Tseng, C.-K.; Lin, C.-K.; Tseng, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 141, 282.
13. Musharrafieh, R.; Kitamura, N.; Hu, Y.; Wang, J. *Bioorg. Chem.* **2020**, 101, 103981.
14. Patel, S. B.; Patel, B. D.; Pannecouque, C.; Bhatt, H. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 117, 230.
15. Fabian, L.; Porro, M. T.; Gómez, N.; Salvatori, M.; Turk, G.; Estrin, D.; Moglioni, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 188, 111987.
16. Carta, A.; Sanna, G.; Briguglio, I.; Madeddu, S.; Vitale, G.; Piras, S.; Corona, P.; Peana, A. T.; Laurini, E.; Fermeglia, M.; Pricl, S.; Serra, A.; Carta, E.; Loddo, R.; Giliberti, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 145, 559.
17. Wan, Z.; Hu, D.; Li, P.; Xie, D.; Gan, X. *Molecules* **2015**, 20, 11861.
18. (a) Hutterer, C.; Hamilton, S.; Steingruber, M.; Zeitraeger, I.; Bahsi, H.; Thuma, N.; Naing, Z.; Oerfi, Z.; Oerfi, L.; Socher, E.; Sticht, H.; Rawlinson, W.; Chou, S.; Haupt, V. J.; Marschall, M. *Antiviral Res.* **2016**, 134, 130. (b) Fröhlich, T.; Reiter, C.; Ibrahim, M. M.; Beutel, J.; Hutterer, C.; Zeittrager, I.; Bahsi, H.; Leidenberger, M.; Friedrich, O.; Kappes, B.; Efferth, T.; Marschall, M.; Tsogoeva, S. B. *Omega* **2017**, 2, 2422.
19. Grabkowska-Druzyc, M.; Andrei, G.; Schols, D.; Snoeck, R.; Piotrowska, D. G. *Molecules* **2018**, 23, 1889.
20. Piotrowska, D. G.; Andrei, G.; Schols, D.; Snoeck, R.; Grabkowska-Druzyc, M. *Molecules* **2016**, 21, 959.
21. Piotrowska, D. G.; Andrei, G.; Schols, D.; Snoeck, R.; Lysakowska, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 84.
22. Abbas, S. Y.; El-Bayouki, K. A. M.; Basyouni, W. M.; Mostafa, E. A. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27, 571.
23. Qiu, J.; Chen, W.; Zhang, Y.; Zhou, Q.; Chen, J.; Yang, L.; Gao, J.; Gu, X.; Tang, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 176, 41.
24. Kang, D.; Zhang, H.; Zhou, Z.; Huang, B.; Naesens, L.; Zhan, P.; Liu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5182.
25. Wang, M.; Zhang, G.; Wang, Y.; Wang, J.; Zhu, M.; Cen, S.; Wang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 127143.
26. Zhang, G.; Wang, M.; Zhao, J.; Wang, Y.; Zhu, M.; Wang, J.; Cen, S.; Wang, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 206, 112706.
27. Desai, D.; Lauver, M.; Ostman, A.; Cruz, L.; Ferguson, K.; Jin, G.; Roper, B.; Brosius, D.; Lukacher, A.; Amin, S.; Buchkovich, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 1795.