

УДК 547.759 + 547.856 + 58.072

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-2-3>

Наталія САВІНЧУК

інженер відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, Інститут органічної хімії Національної академії наук України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-1115-1798

Алла ВАСЬКЕВИЧ

кандидат хімічних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, Інститут органічної хімії Національної академії наук України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-0370-6626

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Наталія СЛИВКА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Михайло БОБК

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент Національної академії наук України, завідувач відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, директор Інституту органічної хімії Національної академії наук України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

Бібліографічний опис статті: Савінчук, Н., Васькевич, А., Салієва, Л., Сливка, Н., Вовк, М. (2023). Антиоксидантна дія 1-(арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 2, 16–23, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-2-3>

АНТИОКСИДАНТНА ДІЯ 1-(АРИЛСУЛЬФАНІЛМЕТИЛ)- 2,3-ДИГІДРОПІРОЛО[1,2-*a*]ХІНАЗОЛІН-5(1*H*)-ОНІВ

Предметом представленої роботи є дослідження антиоксидантних властивостей нових представників сірководневої функціоналізованих піролохіназолінонових структур – 1-(арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **3**, нещодавно синтезованих авторами електрофільною циклізацією відповідних 2-(3-бутеніл)хіназолінонів **2** арилсульфенілхлоридами **1**. Молекулярний каркас такого типу сполук є поєднанням двох привілейованих скафолдів – хіназолінонового та пірольного, кожен з яких відзначається потужним фармакологічним профілем.

Для оцінки антиоксидантної активності синтезованих 1-(арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **3a-k** (серія із 11 сполук) використовували аналіз інгібування радикалів 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу (DPPH) в умовах близьких до фізіологічних при концентрації 5 мМ. В ролі стандартної сполуки використовували аскорбінову кислоту (AA). Встановлено, що усі досліджувані сполуки продемонстрували інгібування радикалів DPPH у діапазоні від 43.3 до 84.7%. За результатами проведеного скринінгу ідентифіковано сполуки-хіти **3c**, **3f**, **3i** та **3j** із відсотком інгібування 56.2, 55.6, 55.8 та 84.7% відповідно.

Аналіз взаємозалежності «структура-активність» засвідчив позитивний вплив NO₂-групи у положенні 7 піроло[1,2-*a*]хіназолінонового скафолда на антиоксидантну активність досліджуваних сполук. Зокрема, похідна **3j**, яка поєднує в одній молекулярній платформі 4-FC₆H₄SC₂H₅ та 7-NO₂-групи продемонструвала найкращу здатність інгібувати радикали DPPH (84.7%). Натомість, заміна атома фтору на електронодонорну метильну групу призвела до зниження активності на 28% (сполука **3e**).

Ключові слова: дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-они, сульфанілметилфункціоналізовані похідні, антиоксидантна активність, взаємозалежність «структура-активність».

Nataliia SAVINCHUK

Engineer at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Academician Kukhar str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1115-1798

Alla VASKEVYCH

Ph.D., Senior Research at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Academician Kukhar str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-0370-6626

Lesya SALIYEVA

Ph.D., Senior Lecturer at the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Nataliia SLYVKA

Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Mykhailo VOVK

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Director, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Academician Kukhar str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

To cite this article: Savinchuk, N., Vaskevych, A., Saliyeva, L., Slyvka, N., Vovk, M. (2023). Antyoksydantna diia 1-(arylsulfanilmetyl)-2,2-dyhidropirololo[1,2-*a*]khinazolin-5(1*H*)-oniv [Antioxidant activity of 1-(arylsulfunylmethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazoline-5(1*H*)-ones]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 2, 16–23, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-2-3>

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 1-(ARYLSULFANYLMETHYL)-2,3-DIHYDRO-PYRROLO[1,2-*a*]QUINAZOLIN-5(1*H*)-ONES

The aim of the current study is the evaluation of the antioxidant properties of new sulfur-functionalized pyrroloquinazolinone structures, 1-(arylsulfanylmethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones **3**, recently synthesized by the authors via arylsulfenyl chlorides **1** initiated electrophilic cyclization of the corresponding 2-(3-butenyl)quinazolinones **2**. The molecular framework of this type of compounds is a result of two privileged scaffolds combination – quinazolinone and pyrrole, both with a powerful pharmacological profile.

To evaluate the antioxidant activity of the synthesized 1-(arylsulfanylmethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones **3a-k** (a series of 11 compounds), the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical inhibition test was used under conditions close to physiological at a concentration of 5 mM with ascorbic acid (AA) as a control. It was found that all tested compounds demonstrated inhibition of DPPH radicals in the range from 43.3 to 84.7%. Based on the screening results, the hit compounds **3c**, **3f**, **3i** and **3j** were identified with an inhibition percentage of 56.2, 55.6, 55.8 and 84.7%, respectively.

The “structure-activity” relationship revealed a positive effect of the NO₂ group at position 7 of pyrrolo[1,2-*a*]quinazolinone scaffold on the antioxidant activity of the studied compounds. In particular, the derivative **3j**, containing 4-FC₆H₄SCH₂ and 7-NO₂ groups, demonstrated the best ability to inhibit DPPH radicals (84.7%). On the other hand, the replacement of the fluorine atom with an electron-donating methyl group led to a 28% decrease in activity (compound **3c**).

Key words: dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones, sulfanylmethyl-functionalized derivatives, antioxidant activity, «structure-activity» relationship.

Актуальність проблеми та аналіз останніх досліджень і публікацій. Конденсовані піримідинові системи по праву відносяться до ключових об'єктів досліджень сучасної органічної та медичної хімії, оскільки відзначаються потужним діапазоном біологічної дії [1–5]. В масиві поліциклічних піримідинових сполук важливе місце займають гідровані піролохіназолінони, молекулярний каркас яких складається із двох привілейованих гетероциклічних ядер – хіназолінонового [6–8] та пірольного [9–14], що характеризуються широким фармакологічним профілем. Так, для низки виділених із природної сировини лінійно-анельованих піроло[2,1-*b*]хіназолінонів, ідентифікованих як алкалоїди вазицинон (**I**), деоксивазицинон (**II**) та 8-гідроксывазицинон (**III**) (рис. 1), притаманна антибронхіальна, протизапальна, протимікробна та антидепресантна активність [15–19]. Не менш значимими об'єктами для біомедичних досліджень видаються ангулярно-анельовані похідні піроло[1,2-*a*]хіназолінону, серед яких знайдені перспективні депресанти центральної нервової системи (**IV**) [20], седативні агенти (**V**) [21] та інгібітори бромодоменів білків PB1 та SMARCA 4 (**VI**) [22–23]

Нещодавно [24] ми розробили зручний регіоселективний метод синтезу нового типу сірковмісних піроло[1,2-*a*]хіназолінонових сполук – 1-(арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **1**, який ґрунтувався на електрофільній циклізації відповідних 2-(3-бутеніл)хіназолінонів **2** під дією арилсульфенілхлоридів **3** у розчині нітрометану в присутності літію перхлорату як «допінг-добавки» (схема 1). Зазначимо, що сполуки типу **1** є представниками небагато чисель-

них 1-функціоналізованих піроло[1,2-*a*]хіназолінонів [25]. Їх незаміщений по пірольному ядру аналог був виділений із плодів японського каштана (*Castanecrenata*) у 2015 році [26].

Раніше при вивченні антимікробної дії сполук типу **3** виявлено, що вони відзначаються помірною активністю по відношенню до штамів бактерій *Staphylococcus aureus* 25923, *Escherichiacoli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* 10702, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Proteusaeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 410) та грибка *Candidaalbicans* ATCC 885/653 [27]. Метою поданої роботи стало проведення скринінгових досліджень, скерованих на оцінку антиоксидантних властивостей сірковмісних піролохіназолінонів **3a-k**.

Відомо, що антиоксиданти відіграють важливу роль у профілактиці захворювань, викликаних вільними радикалами [28], знижуючи ризик їх виникнення шляхом інгібування процесів окиснення, обумовлених реактивними формами кисню [29]. У фізіологічних умовах концентрація вільних радикалів, зокрема реактивних форм кисню, регулюється системами антиоксидантного захисту. Низькомолекулярні антиоксиданти зазвичай пом'якшують окиснювальне пошкодження клітин за рахунок поглинання радикалів і ферментативного розкладу кисневих метаболітів [30].

Варто відзначити, що серед масиву біологічно важливих елементів сірка є необхідним компонентом фізіологічного функціонування живих організмів і входить до складу амінокислот, білків, ферментів та мікроелементів [31–32]. Такі життєво необхідні сірковмісні сполуки як цистеїн, метіонін, таурин, глутатіон та N-ацилцистеїн показали виражені антиоксидантні властивості [33–35].

Експериментальна частина

Дослідження антиоксидантної активності

Для оцінки антиоксидантної активності синтезованих сполук використовували аналіз інгібу-

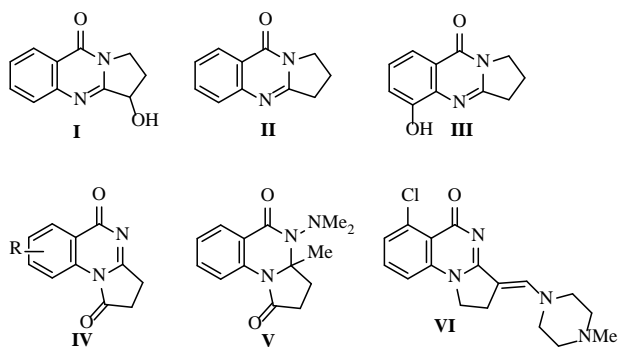


Рис. 1. Приклади деяких біологічно активних піроло[2,1-*b*]хіназолінонів (**I–III**) та піроло[1,2-*a*]хіназолінонів (**IV–VI**)

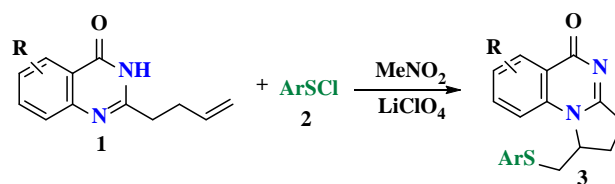


Схема 1. Загальна схема синтезу 1-(арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів

Таблиця 1

Антиоксидантна активність сполук 3a-k

Сполука	Формула	% інгібування	Сполука	Формула	% інгібування
3a		52.7	3g		50.6
3b		52.3	3h		52.7
3c		56.2	3i		55.8
3d		49.6	3j		84.7
3e		43.3	3k		51.5
3f		55.6	AA		98.7

вання радикалів 1,1-дифеніл-2-пікрілгідрозилу (DPPH) згідно із описаною методикою [36]. До метанольних розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти, як еталону, додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання визначали при 517 нм відносно контролю за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторах. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка:

$$I\% = \frac{(A_{\text{blank}} - (A_{\text{sample+DPPH}} - A_{\text{sample}}))}{A_{\text{blank}}} \cdot 100\%$$

Де A_{blank} – абсорбція контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваних сполук);

$A_{\text{sample+DPPH}}$ – абсорбція досліджуваних сполук після 60 хв інкубації з розчином DPPH;

A_{sample} – абсорбція досліджуваних сполук без розчину DPPH.

Результати та обговорення

1-(Арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло [1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-они **3a-k**, структури яких приведені у табл. 1, були протестовані *in vitro* на їх здатність інгібувати радикали DPPH [36].

Оцінку активності їх поглинання похідними **3** (метанольний розчин, вимірювання після 60 хв) здійснювали при концентрації 5 мМ. Такий підхід дозволив швидко виявляти потенційні сполуки-хіти при економії часу та кількостей речовин. Як стандартну сполуку використовували аскорбінову кислоту (AA). Результати скринінгу активності поглинання радикалів при концентрації 5 мМ сполук **3a-k** представлені на рис. 2. Усі досліджувані сполуки продемонстрували інгібування радикалів DPPH у діапазоні від 43.3 до 84.7%. Зокрема, за результатами проведеного скринінгу ідентифіковано сполуки-хіти **3c**, **3f**, **3i** та **3j** із відсотком інгібування 56.2, 55.6, 55.8 та 84.7% відповідно.

Аналіз взаємозалежності «структура-активність» засвідчив позитивний вплив NO₂-групи у положенні 7 піроло[1,2-*a*]хіназолінового

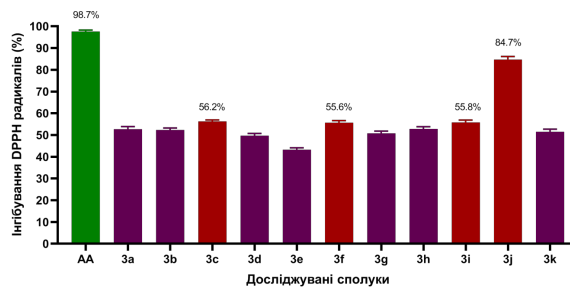


Рис. 2. Інгібування DPPH радикалів 1-(арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло [1,2-*a*] хіназолін-5(1*H*)-онами **3a-k** за концентрації 5 мМ

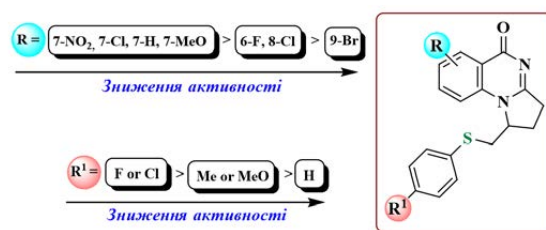


Рис. 3. Взаємозв'язок «структура-активність» 1-(арилсульфанілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **3a-k**

скафолда на антиоксидантну активність досліджуваних сполук. Так, похідні **3j** та **3c** продемонстрували найкращу здатність інгібувати радикали DPPH (84.7 та 56.2% відповідно). Також слід відзначити і вплив атома фтору у *para*-положенні арилсульфанілметильного фрагмента на здатність сполуки проявляти антиоксидантну дію. Саме поєднання в одній молекулярній платформі 4-FC₆H₄SCH₂- та 7-NO₂-груп продемонструвало найкращий антирадикальний ефект (сполука **3j**). Натомість, заміна атома фтору на електродонорну метильну групу призвела до зниження активності на 28% (сполука **3c**).

Наглядно узагальнюючий вплив електронних параметрів та місце положення замісників у піроло[1,2-*a*]хіназоліновому ядрі на антиоксидантну активність продемонстровано на рис. 3.

Отримані результати є достатньо обнадійливими для подальшого поглибленого дослідження і пошуку антиоксидантних агентів серед похідних піроло[1,2-*a*]хіназолінонів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Seboletswe, P., Awolade, P., Singh, P. Recent developments on the synthesis and biological activities of fused pyrimidinone derivatives. *Chem. Med. Chem.* 2021. 16 (13). 2050–2067. <https://doi.org/10.1002/cmcd.202100083>
2. Abbas, N., Swamy, G.P.M., Dhiwar, P.S., Patel, S., Devasahayam, G. Fused and substituted pyrimidine derivatives as profound anti-cancer agents. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2021. 21 (7). 861–893. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200721104431>

3. Li, W., Zhang, J., Wang, M., Dong, R., Zhou, X., Zheng, X., Sun, L. Pyrimidine-fused dinitrogenous pentaheterocycles as a privileged scaffold for anti-cancer drug discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 2022. 22 (4). 284–304. <https://doi.org/10.2174/1568026622666220111143949>
4. Yadav, T.T., Shaikh, G.M., Kumar, M.S., Chintamaneni, M., Yc, M. A review on fused pyrimidine systems as EGFR inhibitors and their structure-activity relationship. *Front. Chem.* 2022. 10. 861288. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.861288>
5. Dai, X.J., Xue, L.P., Ji, S.K., Zhou, Y., Gao, Y., Zheng, Y.C., Liu, H.M., Liu, H.M. Triazole – fused pyrimidines in target – based anticancer drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.* 2023. 249. 115101. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115101>
6. Gatadi, S., Lakshmi, T.V., Nanduri, S. 4(3H)-Quinazolinone derivatives: promising antibacterial drug leads. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. 170. 157–172. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.018>
7. Ghosh, P., Ganguly, B., Das, S. C–H functionalization of quinazolinones by transition metal catalysis. *Org. Biomol. Chem.* 2020. 18 (24). 4497–4518. <https://doi.org/10.1039/D0OB00742K>
8. Alsibae, A.M., Al-Yousef, H.M., Al-Salem, H.S. Quinazolinones, the winning horse in drug discovery. *Molecules.* 2023. 28 (3). 978. <https://doi.org/10.3390/molecules28030978>
9. Pathania, S., Rawal, R.K. Pyrrolopyrimidines: an update on recent advancements in their medicinal attributes. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. 157. 503–526. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.201808.023>
10. Adel, M., Serya, R.A.T., Lasheen, D.S., Abouzid, K.A.M. Pyrrolopyrimidine, a multifaceted scaffold in cancer targeted therapy. *Drug Res.* 2018. 68 (9). 485–498. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101256>
11. Petri, G.L., Spano, V., Spatola, R., Holl, R., Raimondi, M.V., Barraja, P., Montalbano, A. Bioactive pyrrole – based compounds with target selectivity. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. 208. 112783. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112783>
12. Seipp, K., Geske, L., Opatz, T. Marine Pyrrole Alkaloids. *Mar. Drugs.* 2021. 19(9). 514. <https://doi.org/10.3390/md19090514>
13. Jeelan Basha, N., Basavarajaiah, S. M., Shyamsunder, K. Therapeutic potential of pyrrole and pyrrolidine analogs: an update. *Mol. Divers.* 2022. 26 (5). 2915–2937. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10387-8>
14. Lambert, B., Semmler, A., Beer, C., Voisey, J. Pyrroles as a potential biomarker for oxidative stress disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24 (3). 2712. <https://doi.org/10.3390/ijms24032712>
15. Mhaske, S.B., Argade, N.P. The chemistry of recently is lated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron.* 2006. 62. 9787–9826. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.098>
16. Al-Shamma, A., Drake, S., Flynn D.L., Mitscher, L.A., Park Y.H., Rao, G.S., Simpson, A., Swayze, J.K., Veysoglu, T., Wu, S.T. Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial agents from Peganumharmada seeds. *J. Nat. Prod.* 1981. 44. 745–747. <https://doi.org/10.1021/np50018a025>
17. Michael, J.P. Quinoline, quinazoline and acridonealkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2008. 25. 166–187. <https://doi.org/10.1039/B612168N>
18. Liu, J.F., Ye, P., Sprague, K., Sargent, K., Yohannes, D., Baldino, C.M., Wilson, C.J., Ng, S.C. Novel one-pot total syntheses of deoxyvasicinone, mackinazolinone, isaindigotone, and their derivatives promoted by microwave irradiation. *Org. Lett.* 2005, 7(15), 3363–3366. <https://doi.org/10.1021/ol0513084>
19. Mori, M., Kobayashi, H., Kimura, M., Ban, Y. One-pot synthesis of quinazoline derivatives by use of palladium catalyzed carbonylation. *Heterocycles.* 1985. 23. 2803–2806. <https://doi.org/10.3987/R-1985-11-2803>
20. Krichner, F.K., Zalay, A.W. 3-Amino-2,3-dihydro-4(IH)quinazolinones. US Patent 3843654. 1974.
21. Honda, T., Enomoto, H., Kawashima, K., Takaoka, S., Fujioka, Y., Matsuda, M., Ohashi, K., Fujita, Y., Hirai, S.I., Kurashima, H. Novel compound having PARP inhibitory activity. *WO Patent* 2013008872/A1. 2013.
22. Sutherland, C. L., Tallant, C., Monteiro, O.P., Yapp, C., Fuchs, J.E., Fedorov, O., Siejka, P., Müller, S., Knapp, S., Brenton, J. D., Brennan, P. E., Ley, S.V. Identification and development of 2,3-dihydropyrrolo [1,2-*a*] quinazolin-5(IH)-one inhibitors targeting bromodomains within the switch/sucrose nonfermenting complex. *J. Med. Chem.* 2016. 59(10). 5095–5101. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01997>
23. Vangamudi, B., Paul, T.A., Shah, P.K., Kost-Alimova, M., Nottebaum, L., Shi, X., Zhan, Y., Leo, E., Mahadeshwar, H.S., Protopopov, A., Futreal, A., Tieu, T.N., Peoples, M., Heffernan, T.P., Marszalek, J.R., Toniatti, C., Petrocchi, A., Verhelle, D., Owen, D.R., Andersen, J.N. The SMARCA2/4 ATPase domain surpasses the bromodomains as a drug target in SWI/SNF-mutant cancers: insights from cDNA rescue and PFI-3 inhibitor studies. *Cancer Research.* 2015. 75(18). 3865–3878. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-3798>
24. Vaskevych, A.I., Savinchuk, N.O., Vaskevych, R.I., Rusanov, E.B., Vovk, M.V. Chalcogenation/pyrrolo(pyrido) annulations of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones by arylsulfenyl(selenyl) chlorides. *Tetrahedron.* 2022. 111. 132722. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132722>
25. Vaskevych, A.I., Savinchuk, N.O., Vaskevych, R.I., Rusanov, E.B., Grygorenko, O.O., Vovk, M.V. The PIFA-initiated oxidative cyclization of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones – an efficient approach to 1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(IH)-ones. *Beilst. J. Org. Chem.* 2021. 17. 2787–2794. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.189>

26. Савінчук, Н., Васькевич, А., Яковинчук, Н., Грозав, А., Васькевич, А., Панчук, О., Салієва, Л., Сливка, Н., Вовк, М. Оцінка протимікробної дії халькогенвмісних піроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*. 1. 54–63. <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-1-8>
27. Cho, J.Y., Bae, S.H., Kim, H.K., Lee, M.L., Choi, Y.S., Jin, B.R., Lee, H. J., Jeong, H.Y., Lee, Y.G., Moon, J.H. New quinolinone alkaloids from chestnut (*Castanea crenata* Sieb) honey. *J. Agric. Food Chem.* 2015. 63(13). 3587–3592. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b01027>
28. Thirunavukkarasu, P., Ramkumar, L., Ramanathan, T., Silambarasan, G. Antioxidant activity of selected coastal medicinal plants. *World J. Fish and Marine Sci.* 2010. 2(2). 134–137.
29. Battin, E.E., Brumaghim, J.L. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell. Biochem. Biophys.* 2009. 55. 1–23. <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9054-7>
30. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Inter.* 2006. 160(1). 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
31. Parcel, S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern. Med. Rev.* 2002. 7(1). 22–44. <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v7-1-22.pdf>
32. Atmaca, G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Medical Journ.* 2004. 45(5). 776–788. <https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.5.776>
33. Pappa, A., Franco, R., Schoneveld, O., Galanis, A., Sandaltzopoulos, R., Panayiotidis, M.I. Sulfur-containing compounds in protecting against oxidant-mediated lung diseases. *Curr. Med. Chem.* 2007. 14(24). 2590–2596. <https://doi.org/10.2174/092986707782023262>
34. Mukwevho, E., Ferreira, Z., Ayeleso, A. Potential role of sulfur-containing antioxidant systems in highly oxidative environments. *Molecules.* 2014. 19(12). 19376–19389. <https://doi.org/10.3390/molecules191219376>
35. Gaucher, C., Boudier, A., Bonetti, J., Clarot, I., Leroy, P., Parent, M. Glutathione: antioxidant properties dedicated to nanotechnologies. *Antioxidants.* 2018. 7(5). 62. <https://doi.org/10.3390/antiox7050062>
36. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology.* 28(1). 1995. 25–30. [https://doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5)

REFERENCES:

1. Seboletswe, P., Awolade, P., Singh, P. Recent developments on the synthesis and biological activities of fused pyrimidinone derivatives. *Chem. Med. Chem.* 2021. 16 (13). 2050–2067 [in English].
2. Abbas, N., Swamy, G.P.M., Dhiwar, P.S., Patel, S., Devasahayam, G. Fused and substituted pyrimidine derivatives as profound anti-cancer agents. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2021. 21 (7). 861–893 [in English].
3. Li, W., Zhang, J., Wang, M., Dong, R., Zhou, X., Zheng, X., Sun, L. Pyrimidine-fused dinitrogenous pentaheterocycles as a privileged scaffold for anti-cancer drug discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 2022. 22 (4). 284–304 [in English].
4. Yadav, T.T., Shaikh, G.M., Kumar, M.S., Chintamaneni, M., Yc, M. A review on fused pyrimidine systems as EGFR inhibitors and their structure-activity relationship. *Front. Chem.* 2022. 10. 861288 [in English].
5. Dai, X.J., Xue, L.P., Ji, S.K., Zhou, Y., Gao, Y., Zheng, Y.C., Liu, H.M., Liu, H.M. Triazole – fused pyrimidines in target – based anticancer drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.* 2023. 249. 115101 [in English].
6. Gatadi, S., Lakshmi, T.V., Nanduri, S. 4(3*H*)-Quinazolinone derivatives: promising antibacterial drug leads. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. 170. 157–172 [in English].
7. Ghosh, P., Ganguly, B., Das, S. C–H functionalization of quinazolinones by transition metal catalysis. *Org. Biomol. Chem.* 2020. 18 (24). 4497–4518 [in English].
8. Alsibae, A.M., Al-Yousef, H.M., Al-Salem, H.S. Quinazolinones, the winning horse in drug discovery. *Molecules.* 2023. 28 (3). 978 [in English].
9. Pathania, S., Rawal, R.K. Pyrrolopyrimidines: an update on recent advancements in their medicinal attributes. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. 157. 503–526 [in English].
10. Adel, M., Serya, R.A.T., Lasheen, D.S., Abouzid, K.A.M. Pyrrolopyrimidine, a multifaceted scaffold in cancer targeted therapy. *Drug Res.* 2018. 68 (9). 485–498 [in English].
11. Petri, G.L., Spano, V., Spatola, R., Holl, R., Raimondi, M.V., Barraja, P., Montalbano, A. Bioactive pyrrole – based compounds with target selectivity. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. 208. 112783 [in English].
12. Seipp, K., Geske, L., Opatz, T. Marine Pyrrole Alkaloids. *Mar. Drugs.* 2021. 19 (9). 514 [in English].
13. Jeelan Basha, N., Basavarajaiah, S. M., Shyamsunder, K. Therapeutic potential of pyrrole and pyrrolidine analogs: an update. *Mol. Divers.* 2022. 26 (5). 2915–2937 [in English].
14. Lambert, B., Semmler, A., Beer, C., Voisey, J. Pyrroles as a potential biomarker for oxidative stress disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24 (3). 2712 [in English].

15. Mhaske, S.B., Argade, N.P. The chemistry of recently is lated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*. 2006. 62. 9787–9826 [in English].
16. Al-Shamma, A., Drake, S., Flynn D.L., Mitscher, L.A., Park Y.H., Rao, G.S., Simpson, A., Swayze, J.K., Veysoglu, T., Wu, S.T. Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial agents from Peganumharmada seeds. *J. Nat. Prod.* 1981. 44. 745–747 [in English].
17. Michael, J.P. Quinoline, quinazoline and acridonealkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2008. 25. 166–187 [in English].
18. Liu, J.F., Ye, P., Sprague, K., Sargent, K., Yohannes, D., Baldino, C.M., Wilson, C.J., Ng, S.C. Novel one-pot total syntheses of deoxyvasicinone, mackinazolinone, isaindigotone, and their derivatives promoted by microwave irradiation. *Org. Lett.* 2005, 7(15), 3363–3366 [in English].
19. Mori, M., Kobayashi, H., Kimura, M., Ban, Y. One-pot synthesis of quinazoline derivatives by use of palladium catalyzed carbonylation. *Heterocycles*. 1985. 23. 2803–2806 [in English].
20. Krichner, F.K., Zalay, A.W. 3-Amino-2,3-dihydro-4(1H)quinazolinones. *US Patent* 3843654. 1974 [in English].
21. Honda, T., Enomoto, H., Kawashima, K., Takaoka, S., Fujioka, Y., Matsuda, M., Ohashi, K., Fujita, Y., Hirai, S.I., Kurashima, H. Novel compound having PARP inhibitory activity. *WO Patent* 2013008872/A1. 2013 [in English].
22. Sutherland, C. L., Tallant, C., Monteiro, O.P., Yapp, C., Fuchs, J.E., Fedorov, O., Siejka, P., Müller, S., Knapp, S., Brenton, J. D., Brennan, P. E., Ley, S.V. Identification and development of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1H)-one inhibitors targeting bromodomains within the switch/sucrose nonfermenting complex. *J. Med. Chem.* 2016. 59(10). 5095–5101 [in English].
23. Vangamudi, B., Paul, T.A., Shah, P.K., Kost-Alimova, M., Nottebaum, L., Shi, X., Zhan, Y., Leo, E., Mahadeshwar, H.S., Protopopov, A., Futreal, A., Tieu, T.N., Peoples, M., Heffernan, T.P., Marszalek, J.R., Toniatti, C., Petrocchi, A., Verhelle, D., Owen, D.R., Andersen, J.N. The SMARCA2/4 ATPase domain surpasses the bromodomains as a drug target in SWI/SNF-mutant cancers: insights from cDNA rescue and PFI-3 inhibitor studies. *Cancer Research*. 2015. 75(18). 3865–3878 [in English].
24. Vaskevych, A.I., Savinchuk, N.O., Vaskevych, R.I., Rusanov, E.B., Vovk, M.V. Chalcogenation/pyrrolo(pyrido) annulations of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones by arylsulfenyl(selenyl) chlorides. *Tetrahedron*. 2022. 111. 132722 [in English].
25. Vaskevych, A.I., Savinchuk, N.O., Vaskevych, R.I., Rusanov, E.B., Grygorenko, O.O., Vovk, M.V. The PIFA-initiated oxidative cyclization of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones – an efficient approach to 1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1H)-ones. *Beilst. J. Org. Chem.* 2021. 17. 2787–2794 [in English].
26. Savinchuk, N., Vaskevych, A., Yakovychuk, N., Hrozav, A., Vaskevych, A., Panchuk, O., Saliieva, L., Slyvka, N., Vovk, M. Otsinka protymikrobnoi dii khalkohenovmisnykh pirolo[1,2-a]khinazolin-5(1H)-oniv. *Problemy khimii ta staloho rozvytku*. 2022. 1. 54–63 [in Ukrainian].
27. Cho, J.Y., Bae, S.H., Kim, H.K., Lee, M.L., Choi, Y.S., Jin, B.R., Lee, H. J., Jeong, H.Y., Lee, Y.G., Moon, J.H. New quinolinone alkaloids from chestnut (*Castanea crenata* Sieb) honey. *J. Agric. Food Chem.* 2015. 63(13). 3587–3592 [in English].
28. Thirunavukkarasu, P., Ramkumar, L., Ramanathan, T., Silambarasan, G. Antioxidant activity of selected coastal medicinal plants. *World J. Fish and Marine Sci.* 2010. 2(2). 134–137 [in English].
29. Battin, E.E., Brumaghim, J.L. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell. Biochem. Biophys.* 2009. 55. 1–23 [in English].
30. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Inter.* 2006. 160(1). 1–40 [in English].
31. Parcel, S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern. Med. Rev.* 2002. 7(1). 22–44 [in English].
32. Atmaca, G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Medical Journ.* 2004. 45(5). 776–788 [in English].
33. Pappa, A., Franco, R., Schoneveld, O., Galanis, A., Sandaltzopoulos, R., Panayiotidis, M.I. Sulfur-containing compounds in protecting against oxidant-mediated lung diseases. *Curr. Med. Chem.* 2007. 14(24). 2590–2596 [in English].
34. Mukweho, E., Ferreira, Z., Ayeleso, A. Potential role of sulfur-containing antioxidant systems in highly oxidative environments. *Molecules*. 2014. 19(12). 19376–19389 [in English].
35. Gaucher, C., Boudier, A., Bonetti, J., Clarot, I., Leroy, P., Parent, M. Glutathione: antioxidant properties dedicated to nanotechnologies. *Antioxidants*. 2018. 7(5). 62 [in English].
36. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology*. 28(1). 1995. 25–30 [in English].