

УДК 547.759 + 547.856 + 615.31

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-1-8>

**Наталія САВІНЧУК**

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

**ORCID:** 0000-0003-1115-1798

**Алла ВАСЬКЕВИЧ**

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

**ORCID:** 0000-0003-0370-6626

**Ніна ЯКОВИЧУК**

*кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 57000*

**ORCID:** 0000-0003-1332-9510

**Аліна ГРОЗАВ**

*кандидат хімічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 57000*

**ORCID:** 0000-0001-9821-0695

**Ангеліна ВАСЬКЕВИЧ**

*студентка, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 03057*

**ORCID:** 0000-0003-4959-4981

**Ольга ПАНЧУК**

*кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 03057*

**ORCID:** 0000-0002-5475-5252

**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. Мурманська, 5, м. Київ, Україна, 02660*

**ORCID:** 0000-0003-1753-3535

**Бібліографічний опис статті:** Савінчук, Н., Васькевич, А., Яковичук, Н., Грозав, А., Васькевич, А., Панчук, О., Салієва, Л., Сливка, Н., Вовк, М. (2022). Оцінка протимікробної дії халькогеновмісних піроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 1, 54–63, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-1-8>

## ОЦІНКА ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ХАЛЬКОГЕНОВМІСНИХ ПІРОЛО[1,2-а]ХІНАЗОЛІН-5(1H)-ОНІВ

У роботі досліджена протимікробна активність нещодавно синтезованих авторами 1-арилхалькогенілметилзаміщених піроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів. Вступна частина статті присвячена розкриттю медико-біологічного потенціалу ангулярних синтетичних аналогів природних піроло[2,1-b]хіназоліонів – похідних піроло[1,2-а]хіназолінів, серед яких виявлені сполуки із протизапальною, протимікробною, протибронхіальною та гіпотензивною активністю, а також інгібітори бромодоменів білків PBI, SMARCA4 та SMARCA2 та PARP-фермента, який бере участь у репарації розривів ланцюгів ДНК.

Наведена загальна схема синтезу цільових ангулярних 1-(арилхалькогенілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів, яка базується на ключовому процесі циклосульфенілювання(селенілювання) 2-(3-бутеніл)хіназолін-4(3H)-онів, одержаних послідовним ацилюванням антраніламідів хлорангідридом алілоцтової кислоти та високотемпературною циклоконденсацією проміжних 2-(пентеніламіно)бензамідів.

Отримані результати біоскринінгу синтезованих сполук вказують на їх помірну протибактеріальну та протигрибкову активність: мінімальна бактеріостатична концентрація (МБсК) знаходиться в діапазоні 15,62-125,0 мкг/мл, мінімальна фунгістатична концентрація МФсК=62,5 мкг/мл. При тестуванні піроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів **1a-1** відносно синьогнійної палички *Proteus aeruginosa* ATCC 27853, здатної спричиняти важкі запальні захворювання різних органів і тканин та відомої резистентністю до багатьох антибіотиків, встановлено, що мінімальні бактерицидні та бактеріостатичні концентрації у більшості з них знаходяться на рівні контролю (31,25 мкг/мл) і вище, а для сполук **1b** та **1c** МБсК вдвічі менша і становить 15,62 мкг/мл. Отримані результати дозволяють зробити висновок відносно можливості використання цих сполук для більш поглиблених досліджень.

**Ключові слова:** піроло[1,2-а]хіназоліони, арилхалькогеновмісні піроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-они, біоскринінг, протибактеріальна активність, протигрибкова активність.

### **Nataliya SAVINCHUK**

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

**ORCID:** 0000-0003-1115-1798

### **Alla VASKEVYCH**

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

**ORCID:** 0000-0003-0370-6626

### **Nina YAKOVYCHUK**

Ph.D., Associate Professor at the Department of Microbiology, Bukovynian State Medical University, 2 Teatralnaya Square, Chernivtsi, Ukraine, 57000

**ORCID:** 0000-0003-1332-9510

### **Alina GROZAV**

Ph.D., Associate Professor at the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovynian State Medical University, 2 Teatralnaya Square, Chernivtsi, Ukraine, 57000

**ORCID:** 0000-0001-9821-0695

### **Anhelina VASKEVYCH**

Student, Bogomolets National Medical University, 34 Peremohy Avenue, Kyiv, Ukraine, 03057

**ORCID:** 0000-0003-4959-4981

**Olha PANCHUK**

Ph.D., Associate Professor, at the Department of Biology, Bogomolets National Medical University, 34 Peremohy Avenue, Kyiv, Ukraine, 03057

**ORCID:** 0000-0002-5475-5252

**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 Murmanska str., Kyiv, Ukraine, 02660

**ORCID:** 0000-0003-1753-3535

**To cite this article:** Savinchuk, N., Vaskevych, A., Yakovychuk, N., Grozav, A., Vaskevych, A., Panchuk, O., Saliyeva, L., Slyvka, N., Vovk, M. (2022). Otsinka protymikrobnoi dii khalkohenovmisnykh pirolo[1,2-*a*]khinazolin-5(1*H*)-oniv [Evaluation of antimicrobial action of chalcogen-containing pyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 1, 54–63, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-1-8>

## EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTION OF CHALCOGEN-CONTAINING PYRROLO[1,2-*a*]QUINAZOLIN-5(1*H*)-ONES

The antimicrobial activity of recently synthesized by the authors 1-arylchalcogenylmethyl-substituted pyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones was investigated. The introductory part of the article is devoted to the disclosure of the medical and biological potential of angular synthetic analogues of natural pyrrolo[2,1-*b*]quinazolinones - pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines derivatives, among which compounds with anti-inflammatory, antimicrobial, antibronchial and hypotensive activity, inhibitors of bromodomains of proteins PBI, SMARCA4 and SMARCA2 and PARP - an enzyme that participates in the repair of broken DNA strands have been identified.

The general scheme of synthesis of target 1-(arylchalcogenylmethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones based on cyclosulfenylation (selenylation) of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3*H*)-ones as a key process is given. The latter were obtained by sequential acylation of anthranilamides with allylacetyl chloride and high-temperature cyclocondensation of intermediate 2- (pentenoylamino) benzamides.

The obtained results of bioscreening of the synthesized compounds indicate their moderate antibacterial and antifungal activity: the minimum bacteriostatic concentration (MBsK) is in the range of 15.62-125.0  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , the minimum fungistatic concentration of MfsK = 62.5  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . When testing pyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones **1a-1** against *Pseudomonas aeruginosa* Proteus aeruginosa ATCC 27853, which can cause severe inflammatory diseases of various organs and tissues and is known to be resistant to many antibiotics, it was found that minimal bactericidal and bacteriostatic concentrations in most of them are at the control level (31.25  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) and above, and for compounds **1b** and **1c** MBsK is twice lower and is 15.62  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . The results obtained allow us to conclude about the possibility of using these compounds for more in-depth research.

**Key words:** pyrrolo[1,2-*a*]quinazolinones, arylchalcogen-containing pyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones, bioscreening, antibacterial activity, antifungal activity.

Хіназоліноновий фрагмент складає основу понад півтори сотні виділених на даний час алкалоїдів та значної кількості фармацевтичних препаратів [1-8]. В ряду конденсова-

них хіназолінонів особливе місце займають піроло[2,1-*b*]хіназолінони, молекулярний каркас яких є ключовим елементом структури алкалоїдів групи деоксивазицинону, най-

відомішим представником якої є вазіцинон (I). На не меншу увагу заслуговують і ангулярні синтетичні аналоги природних піролохіназолінонів, як перспективні об'єкти для медичної хімії [8]. Зокрема, піроло[1,2-*a*]хіназолін-1,5(2*H*,4*H*)-діони (II) виявляють протизапальну дію та запобігають місцевому карагенін-індукованому набряку [9,10]; активність проти грамозитивних і грамнегативних бактерій в експериментах *in vitro* продемонстрували 1,5-дизаміщені піроло[1,2-*a*]хіназоліни (III) [11]. Бронходилататорні властивості піроло[1,2-*a*]хіназолінів (IV) є передумовою їх застосування для лікування бронхіальної астми [12]. В свою чергу, похідні (V та VI) відзначаються гіпотензивною активністю і є депресантами центральної нервової системи [13,14], а піроло[1,2-*a*]хіназоліндіон (VII) проявляє здатність потенціювати барбітурати та може застосовуватись як допоміжний заспокійливий засіб при лікуванні безсоння, судом і психічних розладів [15]. Схильність 2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів (VIII) інгібувати бромодомени білків PB1, SMARCA4 та SMARCA2 та сполук (IX) пригнічувати активність PARP– фермента, який бере участь у репарації розривів ланцюгів ДНК, обумовлює їх протипухлинну дію [16-19].

В контексті викладеного вище та враховуючи важливість для сучасної медицини проблеми боротьби із мікробними інфекціями, видавалось обґрунтованим провести оцінку протибактеріальної та протигрибкової дії синтезованих нещодавно 1-(арилхалькогенілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **1** [20].

Досліджувані сполуки **1** отримували циклосульфенілюванням(селенілюванням) 2-(3-бутеніл)хіназолін-4(3*H*)-онів **2**, які в свою чергу були синтезовані ацилюванням антрапіламідів **3** хлорангідридом алілоцтової кислоти **4** з наступною високотемпературною циклоконденсацією утворених 2-(пентеноїламіно)бензамідів **5** у дифеніловому етері [21]. При дії на сполуки **2** арилсульфенілхлоридів або фенілселенілхлориду в нітротетані в присутності перхлорату літію (LiClO<sub>4</sub>) за кімнатної температури реалізується внутрішньомолекулярна циклізація з переважним утворенням ангулярних 1-(арилхалькогенілметил)-

2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **1** з виходами 43-69%.

Скринінг протибактеріальної та протигрибкової активності сполук **1** проводили мікрометодом дворазових серійних розведень [22] у рідкому живильному середовищі згідно з діючими рекомендаціями щодо визначення чутливостей мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [23,24]. Мінімальні бактериостатичні та фунгістатичні (МБсК, МФсК) концентрації і мінімальні бактерицидні та фунгіцидні (МБцК, МФцК) концентрації 1-{{арилтіо(селено)метил}}-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **1a-1** визначали щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* 10702, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Proteus aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 410) та грибка *Candida albicans* ATCC 885/653. Відомі протимікробні препарати «Декасан» (діюча речовина декаметоксин) та «Клотримазол» використовували як контроль, а диметилсульфоксид (ДМСО) в якості розчинника.

Отримані результати біоскринінгу похідних 1-(арилхалькогенілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів **1a-1** свідчать, що вони виявляють помірну протибактеріальну активність, мінімальна бактериостатична концентрація (МБсК) знаходиться в діапазоні 15,62-125,0 мкг/мл, та помірну протигрибкову активність: МФсК=62,5 мкг/мл (табл. 1). Для порівняння, МБсК препарату «Декасан», який використовували як контроль, знаходиться в межах 0,97-62,5 мкг/мл для досліджуваних мікроорганізмів. Цікавими виявились результати отримані при тестуванні сполук **1a-1** відносно синьогнійної палички *Proteus aeruginosa* ATCC 27853, що здатна спричиняти важкі запальні захворювання різних органів і тканин та відома резистентністю до багатьох антибіотиків. Мінімальні бактерицидні та бактериостатичні концентрації щодо синьогнійної палички у більшості досліджуваних сполук знаходяться на рівні контролю (31,25мкг/мл) і вище, а для сполук **1b** та **1c** МБсК вдвічі менша і становить 15,62 мкг/мл, що дозволяє зробити висновок відносно можливості використання даних сполук для більш поглиблених досліджень в даній області.

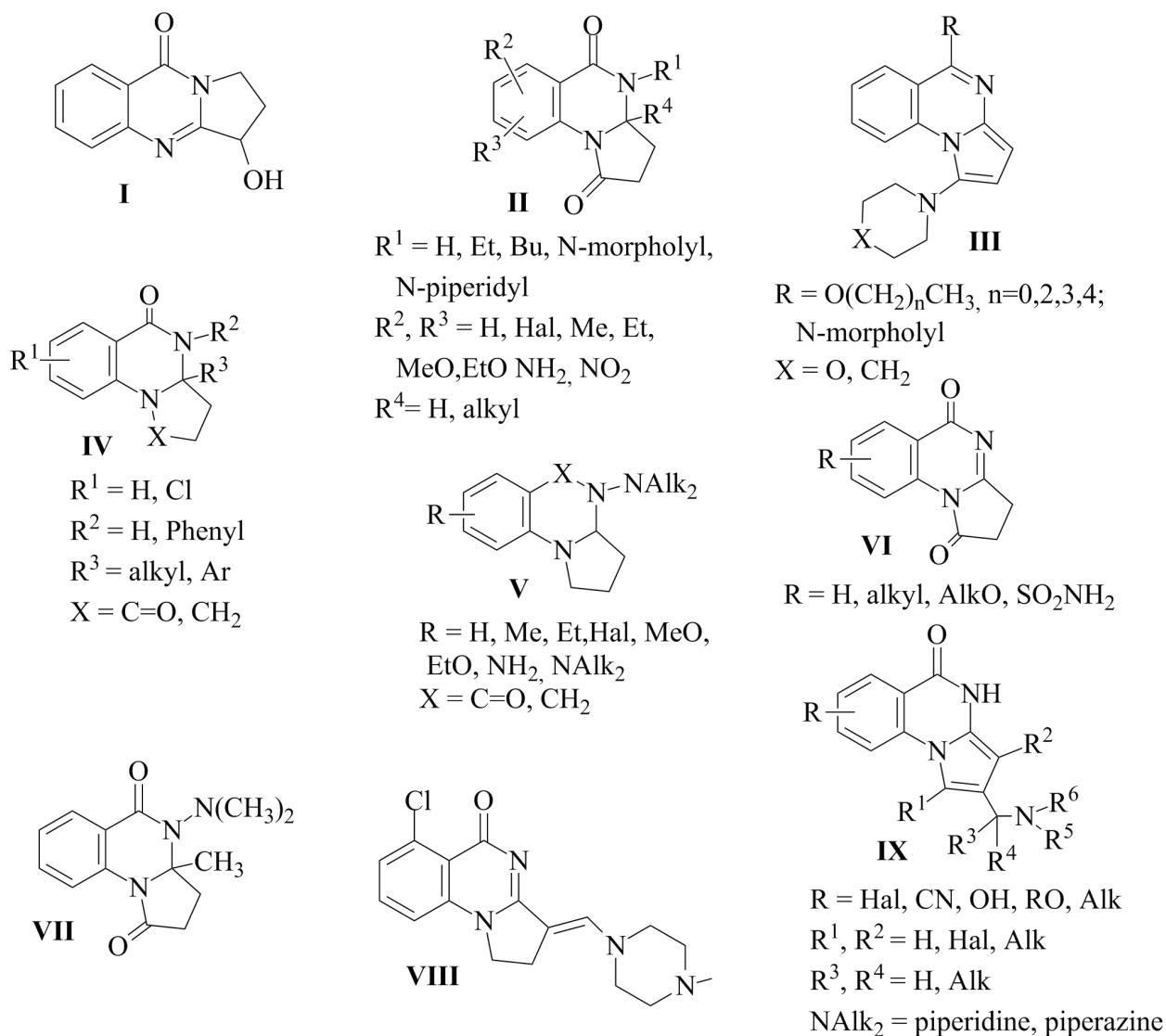


Рис. 1. Алкалоїд вазининон (I) та біологічно-активні піроло[1,2-а]хіназоліни (II-IX).

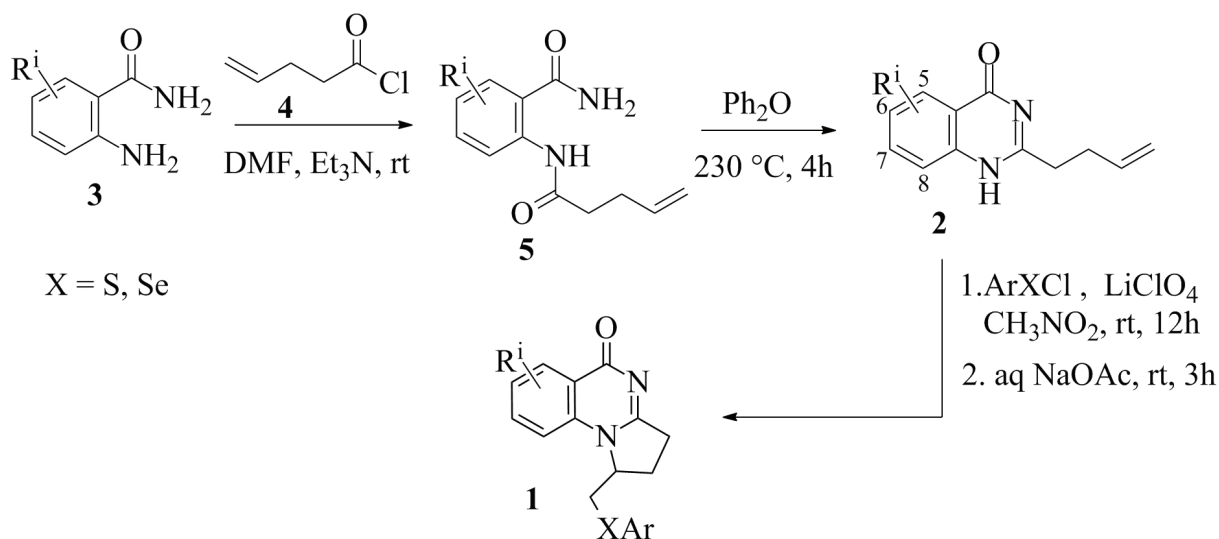


Схема 1. Загальна схема синтезу 1-(арилхалькогенілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів 1



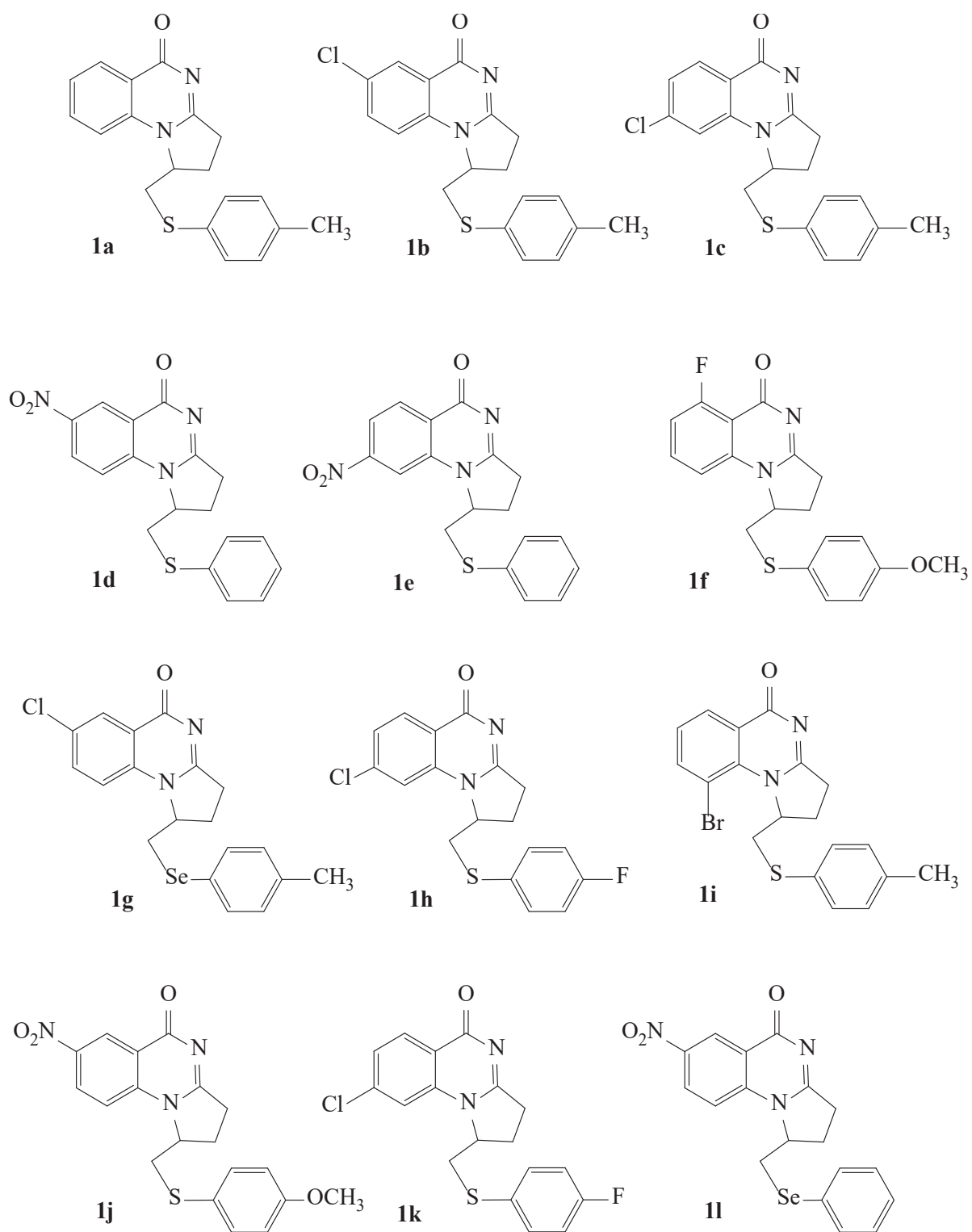


Рис. 2. Структура тестованих 1-(арилхалькогенілметил)-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів 1а-л

Таблиця 1

Протимікробна активність 1-{{арилгію(селено)}метил}-2,3-дигідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-5(1*H*)-онів 1*a*-1

№	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Vacillus cereus</i> ATCC 10702		<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636		<i>Proteus aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 410		<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1a	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5	62,5
1b	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	62,5	31,25	31,25	15,62	31,25	31,25	62,5	62,5	62,5
1c	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5	62,5	15,62	31,25	62,5	62,5	62,5	62,5
1d	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5
1e	31,25	62,5	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5
1	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	62,5
1g	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	62,5
1h	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5
1i	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	125	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5
1j	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5
1k	31,25	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5
1l	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	62,5
DMSO*														
К**	1,95	3,9	1,95	3,9	0,97	1,95	3,9	15,62	31,25	31,25	15,62	31,25	7,8	7,8

\*спостерігається ріст бактерії

\*\*при визначенні протимікробної активності як контроль використовували препарат «Дексан» (1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину) виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», а при оцінюванні протигрибкової активності як контроль використовували препарат «Клотримазол» виробництва ЗАТ НВЦ «Борцясівський хіміко-фармацевтичний завод».

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Mhaske, S.B.; Argade, N.P. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*. 2006. 62(42). 9787–9826.
2. Kshirsagar, U.A. Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids. *Org. Biomol. Chem.* 2015. 13(36). 9336–9352.
3. Shang, X. F.; Morris-Natschke, S. L.; Liu, Y. Q.; Guo, X.; Xu, X.S.; Goto, M.; Li, J.C.; Yang, G.Z.; Lee, K.H. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids. Part I. *Med. Res. Rev.* 2017. 38(3). 775–828.
4. Shang, X. F.; Morris-Natschke, S. L.; Yang, G. Z.; Liu, Y. Q.; Guo, X.; Xu, X.S.; Goto, M.; Li, J.C.; Zhang, G.Z.; Lee, K. H. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids. Part II. *Med. Res. Rev.* 2018. 38(5). 1614–1660.
5. He, D.; Wang, M.; Zhao, S.; Shu, Y.; Zeng, H.; Xiao, C.; Lu, C.; Liu, Y. Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives. *Fitoterapia*. 2017. 119. 136–149.
6. Dumitrascu, F.; Georgescu, F.; Georgescu, E.; Caira, M.R. Pyrroloquinolines, imidazoquinolines, and pyrroloquinazolines with a bridgehead nitrogen. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2019. 155–244.
7. Alagarsamy, V.; Chitra, K.; Saravanan, G.; Solomon, V.R., Sulthana, M.; Narendhar, B. An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. 151. 628–685.
8. Dumitrascu, F.; Popa, M.M. Pyrrolo[1,2-a]quinazolines: synthesis and biological properties. *Arkivoc*. 2014. 2014(1). 428–452.
9. Bell, S.C.; Conklin, G.T. 3,3a-Dihydropyrrolo(1,2-a)quinazoline-1,5(2H,4H)-diones and related intermediates. *US Patent* 3707468. 1972.
10. Wolf, E.H.; Daffy, B.J. Quinazoline derivatives. *US Patent* 3883524. 1975.
11. Kazemi, S.S.; Keivanloo, A.; Nasr-Isfahani, H.; Bamoniri, A. Synthesis of novel 1,5-disubstituted pyrrolo[1,2-a]quinazolines and their evaluation for anti-bacterial and anti-oxidant activities. *RSC Advances*. 2016. 6(95). 92663–92669.
12. Houlihan, W. J. Method of treating bronchial asthma. *US Patent* 3743733. 1973. 13. Bernstein, J.; Spitzmiller, E.R. Pyrroloquinazoline derivatives. *US Patent* 3271400. 1966.
13. Bell, S.C., Wei, P.H.L. Pyrrolo(1,2-alpha)quinazoline-1,5-(2H,3H)diones. *US Patent* 3475432. 1969.
14. Krichner, F.K.; Zalay, A.W. 3-Amino-2,3-dihydro-4(1H)quinazolinones. *US Patent* 3843654. 1974.
15. 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.
16. 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.
17. 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 bromodomain 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.
18. Karnezis, A.N.; Wang, Y.; Ramos, P.; Hendricks, W.P.; Oliva, E.; D'Angelo, E.; Prat, J.; Nucci, M.R.; Nielsen, T.O.; Chow, C.; Leung, S.; Kommos, F.; Kommos, S.; Silva, A.; Ronnett, B.M.; Rabban, J.T.; Bowtell, D.D.; Weissman, B.E.; Trent, J.M.; Huntsman, D.G. Dual loss of the SWI / SNF complex ATPases SMARCA4 / BRG1 and SMARCA2 / BRM is highly sensitive and specific for small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type. *The Journal of Pathology*. 2015. 238(3). 389–400.
19. Vaskevych, A.I.; Savinchuk, N.O.; Vaskevych, R.I.; Rusanov, E.B.; Vovk, M.V. Arylsulfonyl(selenyl)chlorides in the reactions of chalcogenation/pyrrolo(pyrido) annulation of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3H)-ones. *Tetrahedron* 2022. In press.
20. Vaskevych, A.I.; Savinchuk, N.O.; Vaskevych, R.I.; Rusanov, E.B.; Grygorenko, O.O.; Vovk, M.V. 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. *Beilstein J. Org. Chem.* 2021. 17. 2787–2794.
21. Yakovychuk, N.D.; Deyneka, S.Y.; Grozav, A.M.; Humenna, A.V.; Popovych, V.B.; Djuriak, V.S. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl)imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018. 9(3). 369–373.
22. Некрасова, Л.С.; Свита, В.М.; Глушкевич, Т.Г. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Київ: МОЗ України, Державна сан.-епід. служба, 2007. 79 с.
23. Волянський, Ю.Л.; Гриценко, І.С.; Ширококов, В.П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ: ДФЦ МОЗ України, 2004. 38 с.



## REFERENCES:

1. Mhaske, S.B.; Argade, N.P. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*. 2006. 62(42). 9787–9826 [in English].
2. Kshirsagar, U.A. Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids. *Org. Biomol. Chem.* 2015. 13(36). 9336–9352 [in English].
3. Shang, X. F.; Morris-Natschke, S. L.; Liu, Y. Q.; Guo, X.; Xu, X.S.; Goto, M.; Li, J.C.; Yang, G.Z.; Lee, K.H. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids. Part I. *Med. Res. Rev.* 2017. 38(3). 775–828 [in English].
4. Shang, X. F.; Morris-Natschke, S. L.; Yang, G. Z.; Liu, Y. Q.; Guo, X.; Xu, X.S.; Goto, M.; Li, J.C.; Zhang, G.Z.; Lee, K. H. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids. Part II. *Med. Res. Rev.* 2018. 38(5). 1614–1660 [in English].
5. He, D.; Wang, M.; Zhao, S.; Shu, Y.; Zeng, H.; Xiao, C.; Lu, C.; Liu, Y. Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives. *Fitoterapia*. 2017. 119. 136–149. [in English].
6. Dumitrascu, F.; Georgescu, F.; Georgescu, E.; Caira, M.R. Pyrroloquinolines, imidazoquinolines, and pyrroloquinazolines with a bridgehead nitrogen. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2019. 155–244. [in English].
7. Alagarsamy, V.; Chitra, K.; Saravanan, G.; Solomon, V.R., Sulthana, M.; Narendhar, B. An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. 151. 628–685. [in English].
8. Dumitrascu, F.; Popa, M.M. Pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines: synthesis and biological properties. *Arkivoc*. 2014. 2014(1). 428–452. [in English].
9. Bell, S.C.; Conklin, G.T. 3,3a-Dihydropyrrolo(1,2-*a*)quinazoline-1,5(2*H*,4*H*)-diones and related intermediates. *US Patent* 3707468. 1972. [in English].
10. Wolf, E.H.; Daffy, B.J. Quinazoline derivatives. *US Patent* 3883524. 1975. [in English].
11. Kazemi, S.S.; Keivanloo, A.; Nasr-Isfahani, H.; Bamoniri, A. Synthesis of novel 1,5-disubstituted pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines and their evaluation for anti-bacterial and anti-oxidant activities. *RSC Advances*. 2016. 6(95). 92663–92669. [in English].
12. Houlihan, W. J. Method of treating bronchial asthma. *US Patent* 3743733. 1973. 13. Bernstein, J.; Spitzmiller, E.R. Pyrroloquinazoline derivatives. *US Patent* 3271400. 1966. [in English].
13. Bell, S.C., Wei, P.H.L. Pyrrolo(1,2- $\alpha$ )quinazoline-1,5-(2*H*,3*H*)diones. *US Patent* 3475432. 1969. [in English].
14. Krichner, F.K.; Zalay, A.W. 3-Amino-2,3-dihydro-4(1*H*)quinazolinones. *US Patent* 3843654. 1974. [in English].
15. 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].
16. 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(1*H*)-one inhibitors targeting bromodomains within the switch/sucrose nonfermenting complex. *J. Med. Chem.* 2016. 59(10). 5095–5101. [in English].
17. 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 bromodomain 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].
18. Karnezis, A.N.; Wang, Y.; Ramos, P.; Hendricks, W.P.; Oliva, E.; D'Angelo, E.; Prat, J.; Nucci, M.R.; Nielsen, T.O.; Chow, C.; Leung, S.; Kommoss, F.; Kommoss, S.; Silva, A.; Ronnett, B.M.; Rabban, J.T.; Bowtell, D.D.; Weissman, B.E.; Trent, J.M.; Huntsman, D.G. Dual loss of the SWI / SNF complex ATPases SMARCA4 / BRG1 and SMARCA2 / BRM is highly sensitive and specific for small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type. *The Journal of Pathology*. 2015. 238(3). 389–400. [in English].
19. Vaskevych, A.I.; Savinchuk, N.O.; Vaskevych, R.I.; Rusanov, E.B.; Vovk, M.V. Arylsulfonyl(selenyl)chlorides in the reactions of chalcogenation/pyrrolo(pyrido) annulation of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3*H*)-ones. *Tetrahedron* 2022. In press. [in English].
20. Vaskevych, A.I.; Savinchuk, N.O.; Vaskevych, R.I.; Rusanov, E.B.; Grygorenko, O.O.; Vovk, M.V. PIFA-initiated oxidative cyclization of 2-(3-butenyl)quinazolin 4(3*H*)-ones – an efficient approach to 1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-ones. *Beilstein J. Org. Chem.* 2021. 17. 2787–2794.
21. Yakovychuk, N.D.; Deyneka, S.Y.; Grozav, A.M.; Humenna, A.V.; Popovych, V.B.; Djuiiak, V.S. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl)imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018. 9(3). 369-373. [in English].
22. Nekrasova, L.S.; Suite, V.M.; Glushkevich, T.G. (2007). *Vy`znachennya chutly`vosti mikro-organizmiv do anty`bakterial`ny`x preparativ. Metody`chni v`kazivky` MV 9.9.5-143-2007 [Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Methodical instructions MV 9.9.5-143-2007].*

Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, State Sanitary and Epidemiological Survey. service., 2007. 79 p. [in Ukrainian].

23. Volyansky, Y.L; Gritsenko, I.S; Shirobokov, V.P. (2004). *U`vchennya specy`fichnoyi akty`vnosti proty`mikrobnu`x likars`ky`x zasobiv: metody`chni rekomendaciyi [Study of the specific activity of antimicrobial drugs: guidelines].* Kyiv: State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine, 2004. 38 p. [in Ukrainian].