

## ХИНАЗОЛИН АСОСИДАГИ БИРИКМАЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ ВА АМАЛИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛАЁТГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Маҳмадиёрова Ч.Э., Рўзиқулов А.Ю.  
(ҚарДУ)

[azimroziqulov156@gmail.com](mailto:azimroziqulov156@gmail.com)

**Аннотация.** Ушбу мақолада бициклик ва трициклик хиназолин алкалоидларининг биологик фаолликлари ва хиназолин ҳалқаси асосидаги амалиётда қўлланиб келаётган синтетик дори воситалари ҳақида маълумот берилган. Бициклик ва трициклик хиназолинлар, уларнинг аналоглари ва ҳосилалари ҳар хил биологик фаолликка эга. Ўрганилган биологик фаол бирикмаларнинг тuzилиши келтирилган.

**Таянч сўзлар:** бициклик, трициклик хиназолинлар, синтетик дори, анти тромботик, саратонга қарши, бронходиллятор, антимикроб, антидепрессант ва антиоксидант, алкаголизм, Альцгеймер касаллиги.

**Аннотация.** В этой статье представлена информация о биологической активности бициклических и трициклических алкалоидов хиназолина, а также о синтетических лекарственных средствах, используемых в практике на основе хиназолинового кольца. Различной биологической активностью обладают бициклические и трициклические хиназолины, их аналоги и производные. Представлена структура изученных биологически активных соединений.

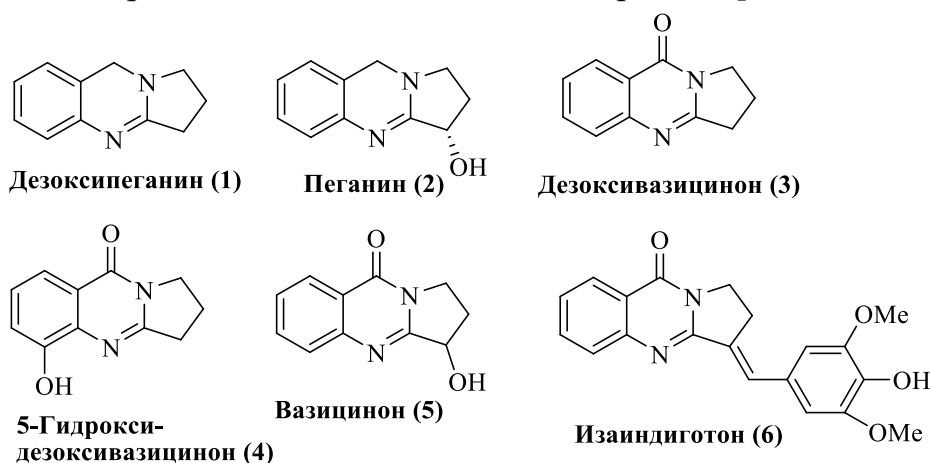
**Ключевые слова:** бициклические, трициклические хиназолины, синтетический препарат, анти тромботический, противораковый, бронходилататорный, противомикробный, антидепрессантный и антиоксидантный, при алкоголизме, болезни Альцгеймера.

**Annotation.** This article provides information on the biological activity of bicyclic and tricyclic alkaloids of quinazoline, as well as on synthetic drugs used in practice based on the quinazoline ring. Bicyclic and tricyclic quinazolines, their analogues and derivatives have different biological activity. The structure of the studied biologically active compounds is presented.

**Keywords:** bicyclic, tricyclic quinazolines, synthetic drug, antithrombotic, anticancer, bronchodilator, antimicrobial, antidepressant and antioxidant, alcoholism, Alzheimer's disease.

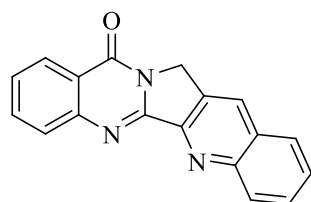
Ҳозирги вақтда, дунё тиббиёт амалиётида синтетик – гетероҳалқали бирикмалар асосида яратилаётган дори воситалари йил сайин кўпайиб бормоқда. Мана шундай гетероҳалқали бирикмалар қаторига бициклик хиназолинларни киритишимиз мумкин. Кимё ва фармацевтика соҳасида илмий-амалий тадқиотлар олиб бораётган олимлар ишларига назар ташланса, бу гетероҳалқа сақлаган потенциал – номзод бирикмаларни синтез қилиш ва уларни фармакологик фаоллигини атрофлича ўрганишга жиддий аҳамият берилаётганлигини кўришимиз мумкин.

Маълумки, трициклик хиназолинлар, уларнинг аналоглари ва ҳосилалари ҳар хил биологик фаолликка эга [1]. Пеганин алкалоиди (2) ва унинг оксидланишидан ҳосил бўлган маҳсулот вазицинон (5) нафас олиш йўллари ва респератор касалликларини даволашда бронходиллятор сифатида юқори фаолликка эга [2-3-4]. Вазицинон (5), дезокси вазицинон (3), 5-гидроксидезокси вазицинон (4), изаиндиготон (6) яллиғланишга қарши, антимикроб, антидепрессант ва антиоксидант таъсирга эга [5-6-7-8].

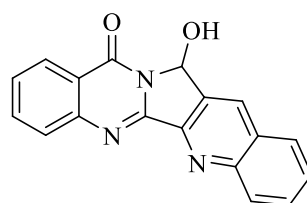


Дезоксипеганин алкалоиди (1) қайтар антихолинэстераза таъсирга эга [9]. У тиббий амалиётда периферик асаб тизимининг шикастланишлари (мононеурит, неврит, полиневрит) миастения, гелмиоплегия, гемипарез билан оғриган беморларни даволашда ишлатилади, шунингдек, алкаголизм [10] ва Альцгеймер касаллигини [11] даволаш учун қўлланилади.

Луотонин А ва В алкалоидлари (7, 8) сичқонларнинг Р-388 лейкози ҳужайралари линиясига қарши цитотоксик ( $IC_{50}=1.8$  мкг/мл) фаолликни [12] ва инсон топоизомеразасининг (I-ДНА) фаоллигини барқарорлаштириш хоссасига эга [13-14]:

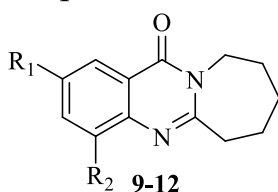


Луотонин А (7)



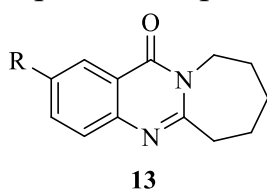
Луотонин В (8)

Фармакологик тадқиқотлар учун етти аъзоли хинозолон-4-онлар (9-12, 13, 14) ва хиназолин (15) танлаб олинган ҳамда уларнинг биологик ва токсикологик хусусиятлари ўрганилган, бунда уларнинг бронходиллятор фаолликка эга эканлиги аниқланган [15-16]. Триптантрин алкалоиди (16) антибактериал, яллиғланишга қарши ва безгакка қарши таъсирга эга [17-18-19]:



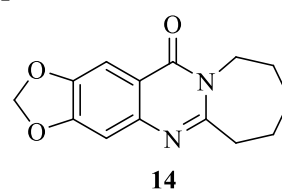
9-12

$R_1=R_2=Br, OH, OMe, OEt$

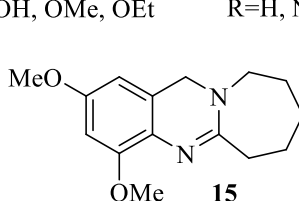


13

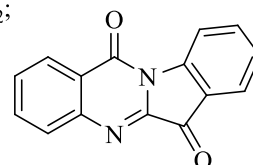
$R=H, NO_2, NH_2$



14

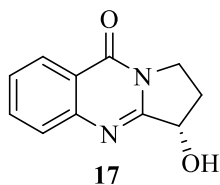


15

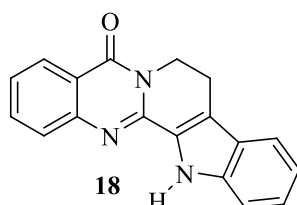


Триптантрин (16)

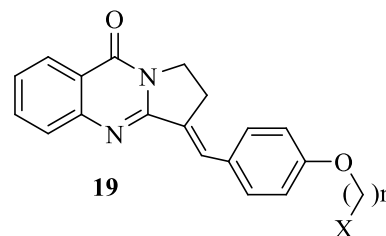
Рутикарпин алкалоиди (18) антитромботик, саратонга қарши, яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи таъсирга эга, шунингдек, юрак-қон томир ва эндокрин тизимларга таъсир қилади [20-21]. Муаллифлари [22-23-24-25] изаиндиготон ҳосилаларининг (19-21, 22-25) ацетилхолинэстераза (АХЭ) ва бутирилхолинэстераза (БХЭ) фаоллигини ўрганиб чиқдилар, улар орасида иккала холинэстераз учун селектив ингибиторлар аниқланди. Қуруқ мевалар *Evodia rutaecarpa* анъанавий хитой тиббиётида бош оғриғи, дизентерия, вабо ва гельминт инфекциялари учун кенг қўлланилади [25].



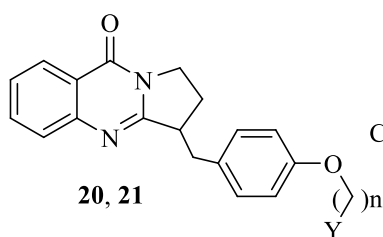
17



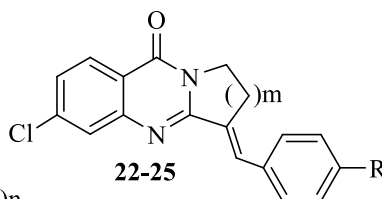
18



19



20, 21



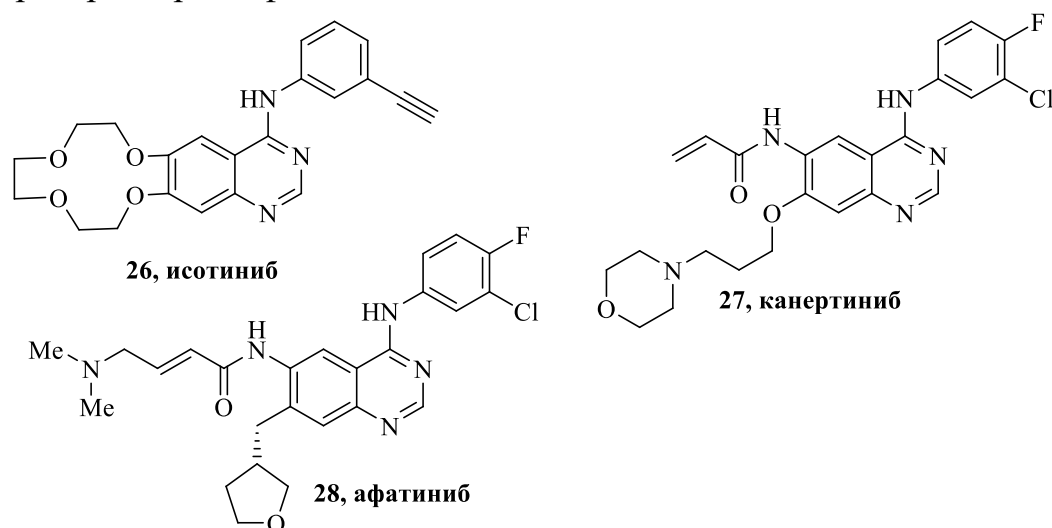
22-25

22, R=COOH; 23, R=CONHR<sub>1</sub>;  
24, R=NH<sub>2</sub>; 25, R=CONHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; m=1,2.

X=Br, Cl,  
Y=NRR<sub>1</sub>,  
n=2,3

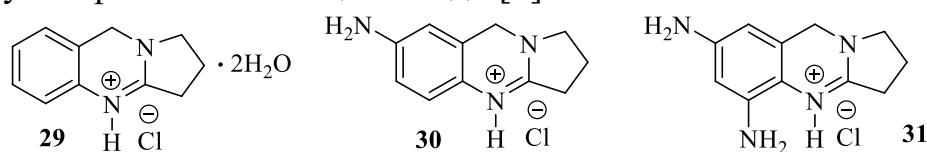
(-) - Вазицинон (**17**) саратонга қарши, бронходиллятор, гипотензив ва бошқа фаолликка эга [26], ҳинд тиббиётида у шамоллаш, бронхит, ревматизм ва астмада ишлатилиши мумкин [27].

Эпидермал ўсиш омили рецепторлари (epidermal growth factor receptor (EGFR, erbB1, Her1)) erbB рецепторлари оқили бўлиб [28], улар пролиферация ва апоптозис каби қатор ҳужайра функцияларни тартибга солувчи кўплаб сигналларни узатиш йўлларида ҳал қилувчи роль ўйнайди. EGFR саратонни даволаш учун клиник жиҳатдан тасдиқланган ва бир нечта кичик молекулали ингибиторлари ишлаб чиқилган ва хиназолинга асосланган қайтар ингибитор *исотиниб* (**26**) [28], қайтмас ингибиторлар: *канертиниб* (**27**) [29] ва *афатиниб* (**28**) [30] препаратлари сифатида ишлаб чиқилмоқда:



Замонавий тиббиётда яллиғланиш жараёнининг ривожланишига таъсир этувчи ва оғриқ қолдирувчи таъсир кўрсатадиган жуда кўп сонли дорилар мавжуд. Яллиғланишга қарши дорилар ва анальгетиклар фармакологиясида сезиларли ютуқларга эришилган бўлсада, лекин янги, юқори самарали ва кам заҳарли дориларни излаш долзарб вазифа сифатида қолмоқда.

Мазкур тадқиқотларнинг мақсади, галантамин гидробромиди, дезоксипеганин гидрохлорид (**29**), 7-аминодезоксипеганин гидрохлорид (**30**) ва 5,7-диаминодезоксипеганин гидрохлоридининг (**31**) яллиғланишга қарши ва оғриқ қолдирувчи фаоллигини баҳолаш эди [5].



Галантамин гидробромид ва дезоксипеганин гидрохлорид (**29**) - қайтар антихолинэстераза таъсирга эга препаратлар бўлиб, периферик ва марказий синапсларда нерв импульсларининг ўтишини осонлаштиради, кўзғалиш

жараёнларини кучайтиради ва миястения, неврит, радикулит, сезувчанлик ва ҳаракатнинг бузилиши билан кечадиган касалликларда кенг қўлланилади [31, 32].

Препаратларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги оғирлиги 170-180 г бўлган эркак каламушларда тажрибалар ўтказиш орқали аниқланган. Асептик яллиғланиш каламушларнинг орқа панжасига 1%-ли формалин эритмасини субплантар йўл билан юборилиши натижасида келтириб чиқарилган. Каламушларнинг назорат гуруҳига эса тажриба шароитида дистилланган сув юборилган.

Оғирлиги 18-21 г бўлган оқ сичқонларда бирикмаларнинг анальгетик фаоллигини баҳолаш учун кимёвий яллиғланиш пайтида моддаларнинг оғриқ сезувчанликка таъсири ўрганилган. Бунинг учун сичқонларнинг қорин бўшлиғига инъекция тарзида 1% сирка кислотаси тана вазнига нисбатан 100 мг/кг миқдорда юборилган [33]. Статистик ҳисоблашлар Р.Б. Стрелков томонидан тавсия этилган усулда амалга оширилган [34].

Текширилган моддаларнинг каламушларда формалин асептик артрит моделида ўрганилган яллиғланишга қарши фаоллигини баҳолаш учун ўтказилган тадқиқотлар натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-Жадвал

Бирикмаларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги.

Препарат	Доза мг/кг	Панжаларни ўртача ҳажми, мл		Панжалар ҳажмининг дастлабки ҳолатига нисбатан ортиши.		Яллиғлан ишга қарши таъсири, %
		Дастлаб ҳолатда	Формалин юборилга ндан 3 соат кейин	мл	%	
Назорат (дистилланган сув)		0.6	1.36	0.76	126	-
Галантамин гидробромид	1.5	0.6	1.2	0.56	93	28
Дезоксипеганин гидрохлорид (2)	6.0	0.7	1.43	0.73	104	18
7-Аминодезоксипеганин гидрохлорид (58)	10.0	0.66	1.26	0.60	91	28
5,7-Диамино- дезоксипеганин гидрохлорид (59)	10.0	0.63	1.22	0.59	94	26

Ўрганилган бирикмаларнинг анальгетик фаоллиги 2-жадвалда келтирилган. Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, назорат тажрибаларида сирка кислотасини қорин бўшлиғига юборилишидан 20 минут ўтгач  $59 \pm 2,1$  марта ўртача «сиркали тиришиш» («*уксусных корчей*») содир бўлган.

Шундай қилиб, анальгетик фаолликни баҳолаш бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, барча синовдан ўтган бирикмалар «сиркали тиришиш» («*уксусных корчей*») моделида сезиларли оғриқ қолдирувчи таъсир кўрсатади. Мазкур бирикмалар қаторида фаоллик қаторини қуйидагича келтириш мумкин: *галантамин гидробромид* > *7-Аминодезоксипеганин гидрохлорид* > *Дезоксипеганин гидрохлорид* > *5,7-Диаминдезоксипеганин гидрохлорид*.

2-Жадвал

Бирикмаларнинг анальгетиклик фаоллиги

Препарат	Доза мг/кг	20 минутдаги «тиришишлар» сони	Анальгетиклик таъсири	P<
Нazorat (дистилланган сув)	0.2 мл	$59 \pm 2.1$	-	
Галантамина гидробромид	1.5	$10 \pm 0.9$	83	0.01
Дезоксипеганин гидрохлорид (2)	6.0	$24 \pm 1.8$	59	0.01
7-Аминодезоксипеганин гидрохлорид (58)	10.0	$19 \pm 1.4$	68	0.01
5,7-Диамино-дезоксипеганин гидрохлорид (59)	10.0	$27 \pm 1.5$	54	0.01

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, галантамин гидробромид, дезоксипеганин гидрохлорид ва унинг амина-ҳосилалари - 7-аминодезоксипеганин гидрохлорид ва 5,7-диаминдезоксипеганин гидрохлоридларнинг анальгетик фаолликни ўзида намоён қилади; бирикмаларнинг яллиғланишга қарши таъсири эса кучсиз эканлиги аниқланди.

**ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР**

1. J. P. Michael, Nat. Prod. Rep. Indolizidine and quinolizidine alkaloids // -2004. - Vol.21. -P.625-649.
2. U. P. Claeson, T. Malmfors, G. Wikman, J. G. Bruhn. *Adhatoda vasica*: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data // J. Ethnopharmacol. -2000. - Vol.72. -Issue 1-2. - P.1-20.
3. I. M. Lagoja. Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds // Chem. Biodiv. -2005. -Vol.2. -Issue 1. -P.1-50.
4. S. Patil, R. Ojha, G. Kaur, K. Nepali, Sh. Aggarwal, K. L. Dhar. Estimation of seasonal variation of two major pyrrolo [2,1-b] quinazoline alkaloids of *Adhatoda vasica* by HPLC // Nat. Prod. J. -2013. -Vol.3. -№1. -P.30-34.
5. Сохибова Н.Б., Турсунходжаева Ф.М., Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж., Махмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж. Исследование противовоспалительной и анальгезирующей активности галантамина гидробромида, дезоксипеганина гидрохлорида, гидрохлорида 6-аминодезоксипеганина и гидрохлорида 6,8-диаминодезоксипеганина // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2013.- №1.- С.78-80.
6. Tojiboev A.G., Elmuradov B.Zh., Mouhib H., Turgunov K. K., Abdurazakov A. Sh., Makhmadiyarova Ch.E., Tashkhodjaev B. and Mirzaev S.Z. Structural insight from intermolecular interaction and energy framework analysis of 2-substituted 6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazolin-11-ones, *Acta Cryst.* 2021. -B77.- P.416–426.
7. М.Ф. Фасхутдинов, М. В. Тележенецкая, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев. Алкалоиды *Reganum harmala* // Хим. природ. Соедин.-2000. -№6. -С.481-484.
8. 191. Махмадиёрова Ч.Э., Йўлдошева Л.А., Элмурадов Б.Ж. Трициклик хиназолонлар каторида сульфонамидларнинг бир реакторли синтези // ҚарДУ хабарлари журнал. -2022 -(5/1) 55 - С.79-83.
9. Юнусов С. Ю., Туляганов Н., Тележенецкая М. В., Садритдинов Ф., Хашимов Х. Патент СССР. №605614. «Антихолинэстеразный агент». Бюль.Изобр. -№17. - 1978.
10. Patent DE19906974C2 (Germany) / В. Asmussen, Т. Hille, Н.-R. Hoffmann, К. Opitz. // Use of deoxyepiganine for the treatment of alcoholism. LTS Lohmann Therapie Systeme GmbH and Co KG. Published on August 31.2000.
11. Patent 6436937B1 (USA). / В. Asmussen, Т. Hille, Н.-R. Hoffmann, К. Opitz // Use of deoxyepiganine in the treatment of Alzheimer's dementia. LTS Lohmann-Therapie Systeme AG, Andernach (DE). Published on August 20.2002.

12. Z.-Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y.-J. Chen. For recent selected syntheses of luotonin A and luotonin A analogs // *Heterocycles*. -1997. -Vol.46. -Issues 1. -P.541-546.
13. Z.-Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y.-J. Chen. Novel quinazoline-quinoline alkaloids with cytotoxic and DNA topoisomerase II inhibitory activities // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2004. -Vol.14. -Issue 5. -P.1193-1196.
14. A. Cagir, S. H. Jones, B. M. Eisenhauer, R. Gao, S. M. Hecht. Luotonin A. A naturally occurring human DNA topoisomerase I poison // *J. Am. Chem. Soc.* -2003. -Vol.125. -Issue 45. -P. 13628-13629.
15. Махмадиёрова Ч.Э., Ибодова Н.Х., Элмурадов Б.Ж. Биологическая активность синтетических трициклических хиназолиновых алкалоидов и их производных // *Universum химия и биология*.-12(102)-2022 –С.35-41.
16. K. Nepali, M. S. Bande, S. Sapra, A. Gard, S. Kumar, P. Sharma, R. Goyal, N. K. Satti, O. P. Suri, K. L. Dhar. Antitussive effects of azepino[2,1-b]quinazolones // *Med. Chem. Res.* -2012. -Vol. 21. -P.1271-1277.
17. M. Hamburger. *Isatis tinctoria* – From the rediscovery of an ancient medicinal plant towards a novel anti-inflammatory phytopharmaceutical // *Phytochem. Rev.* -2002. -Vol.1. -P.333-334.
18. T. Ishihara, K. Kohno, S. Ushio, K. Iwaki, M. Ikeda, M. Kurimoto. Tryptanthrin inhibits nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis by murine macrophages // *Eur. J. Pharmacol.* -2000. -Vol.407. -P.197-204.
19. A. K. Bhattacharjee, M. G. Harteil, D. A. Nichols, R. P. Hicks, B. Stanton, J.E. van Hamont, W.K. Milhous, Structure-activity relationship study of antimalarial indolo[2,1-b]quinazoline-6,12-diones (tryptanthrins). Three-dimensional pharmacophore modeling and identification of new antimalarial candidates // *Eur. J. Med. Chem.* -2004. -Vol.39. -P.59-67.
20. S. H. Lee, J.-K. Son, B. S. Jeong, T.-C. Jeong, H. W. Chang, E.-S. Lee, Y. Jahng. Progress in the studies on rutaecarpine // *Molecules*. -2008. -Vol.13. -Issue 2. -P.272-300.
21. M. Bubenyak, M. Palfi, M. Takacs, S. Beni, E. Szoko, B. Noszal, J. Kokosi. Synthesis of hybrids between the alkaloids rutaecarpine and luotonins A, B // *Tetrahedron Lett.* -2008. -Vol.49. -Issue 33. -P.4937-4940.
22. L. Pan, J.-H. Tan, J.-G. Hou, S.-L. Huang, L.-Q. Gu, Z.-S. Huang. Design, synthesis and evaluation of isaindigotone derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2008. -Vol.18. -Issue 18. - P.3790-3793.



23. M. Decker. Homobivalent quinazolinimines as novel nanomolar inhibitors of cholinesterases with dirigible selectivity toward butyrylcholinesterase // *J. Med. Chem.* -2006. -Vol.49. -Issue 18. -P.5411-5413.
24. M. Decker, F. Krauth, J. Lehmann. Novel tricyclic quinazolinimines and related tetracyclic nitrogen bridgehead compounds as cholinesterase inhibitors with selectivity towards butyrylcholinesterase // *J. Bioorg. Med. Chem.* -2006. -Vol.14. -Issue 6. - P.1966-1977.
25. H. Tang, F. X. Ning, Y. B. Wei, S. L. Huang, Z. S. Huang, A. S. Chan, L. Q. Gu. Derivatives of oxoisoaporphine alkaloids: A novel class of selective acetylcholinesterase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2007. -Vol.17. -Issue 13. -P.3765-3768.
26. G. L. D'Cruz, A. Y. Nimbkar, C. K. Kokate. Evaluation of fruits of *Piper longum* Linn, and leaves of *Adhatoda vasica* Nees, for anthelmintic activity // *Indian Drugs.* - 1980. -Vol.17. -P. 99-101.
27. M. K. Choudhury. Chemical investigation of *Adhatoda vasica* nees // *Naturwissenschaften.* -1979. -Vol.66. -Issue 6. -P.205.
28. Hynes N.E. and H.A. Lane. ERBB receptors and cancer: The complexity of targeted inhibitors // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. -Vol.5. - P.341-354.
29. Tan F., Shen X., Wang D., Xie G. and Zhang X. et al. Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies. // *Lung Cancer.* -2012. –Vol.76. - P.177-182.
30. Minkovsky N. and Berezov A. BIBW-2992, a dual receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of solid tumors // *Curr. Opin. Invest. Drug.* -2008. –Vol.9. - P.1336-1346.
31. Машковский М.Д., Лекарственные средства. Т. 1998. С. 197-198.
32. Туляганов Н.Т., Садритдинов Ф.С., Сулейманова Г.А. Фармакологическая характеристика дезоксипеганина гидрохлорида // *Ж.Фармакология и токсикология.* 1986, № 3, стр. 37-40.
33. Бабаян Э.А., Лепяхин В.К., Руденко Г.М. и др. Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. М. 1986, часть-6, С. 53-66.
34. Стрелков Р.Б., Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта // *Фармакология и токсикология.* 1986, №4, С.100-104.