

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья  
УДК 615.281.9  
doi: 10.17021/2712-8164-2024-1-14-22

3.4.2. Фармацевтическая химия,  
фармакогнозия (фармацевтические науки)

### **ПОИСК МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНЫМ ЭФФЕКТОМ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ**

Алла Андреевна Старикова<sup>1</sup>, Дарья Владимировна Мережкина<sup>2</sup>,  
Александр Александрович Озеров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Представлен обзор литературных данных о принципах создания мультитаргетных препаратов и механизмах их действия. Проведен анализ результатов изучения антимикробной активности производных хиначинона, проявляющих мультитаргетное действие в отношении бактерий группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*). Поиск веществ, способных оказывать воздействие на несколько мишеней в бактериальной клетке, станет способом решения проблемы резистентности патогенов к используемым в современной медицинской практике антимикробным средствам.

**Ключевые слова:** мультитаргетное средство, антимикробный эффект, лекарственная мишень, фармакофор, производное хиначинона, компьютерное моделирование, резистентность

**Для цитирования:** Старикова А. А., Мережкина Д. В., Озеров А. А. Поиск мультитаргетных веществ с антимикробным эффектом – перспективное направление современной фармацевтической науки // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2024. Т. 5, № 1. С. 14–22. doi: 10.17021/2712-8164-2024-1-14-22.

## SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

### **SEARCHING FOR MULTI-TARGET SUBSTANCES WITH ANTI-MICROBIAL EFFECT – PROMISING DIRECTION MODERN PHARMACEUTICAL SCIENCE**

Alla A. Starikova<sup>1</sup>, Dar'ya V. Merezhkina<sup>2</sup>, Alexandr A. Ozerov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** The article provides a review of literature data on the principles of creating multi-targeted drugs and their mechanisms of action, and analyses the results of studying the antimicrobial activity of quinazolinone derivatives that exhibit multi-targeted effects against bacteria of the ESKAPE group (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter*). The search for substances that can affect several targets in a bacterial cell will be a way to solve the problem of pathogen resistance to antimicrobial agents used in modern medical practice.

**Key words:** multitarget agent, antimicrobial effect, drug target, pharmacophore, quinazolinone derivative, computer modeling, resistance

**For citation:** Starikova A. A., Merezhkina D. V., Ozerov A. A. Searching for multi-target substances with anti-microbial effect – promising direction modern pharmaceutical science. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2024; 5 (1): 14–22. doi: 10.17021/2712-8164-2024-1-14-22. (In Russ.).

**Введение.** Сегодня концепция поиска мультитаргетных веществ, пришедшая на смену теории возникновения фармакологического эффекта как результата воздействия соединения на одну мишень, является одним из главных направлений при разработке новых антимикробных агентов [1]. Изменение ориентиров в практике дизайна веществ с антибактериальным эффектом связано со стремительным ростом резистентности у бактерий к используемым в медицине противомикробным средствам, что составляет основу глобальной проблемы здравоохранения, кульминацией которого стало появление патогенов с множественной лекарственной устойчивостью и, как следствие, трудностью выбора терапевтической стратегии лечения инфекционных процессов, вызванных ими [2]. Принимая во внимание потерю чувствительности у микроорганизмов к соединениям, воздействующим только на одну мишень, вследствие мутаций молекул-мишеней, становится объяснимой перспективность мультитаргетных средств, способных одновременно регулировать функционирование нескольких белковых молекул, снижающих устойчивость к ним у бактерий [3]. Повышенный интерес исследователей направлен на бактерии группы ESKAPE, вызывающие инфекции, трудно поддающиеся лечению и представляющие большую опасность для человека. Создание гибридных молекул, которые содержат фармакофоры, обуславливающие антимикробный эффект в отношении таких патогенов становится многообещающим направлением современной фармацевтической науки [4].

Создание гибридных молекул, содержащих фармакофоры, обуславливающие антимикробный эффект, становится многообещающим направлением современной фармацевтической науки.

#### **Механизм мультитаргетного действия лекарственных веществ**

Анализ литературных данных показывает, что понятие мультитаргетного вещества предполагает его рассмотрение с точки зрения подходов к нему, как к «многоэффективному средству» и «многоцелевому соединению» [2]. Понимание значимости каждой составляющей становится возможным при рассмотрении ее воздействия на молекулу-мишень и биохимические процессы, в которых она принимает участие. Определяя каждую из перечисленных разновидностей веществ, можно отметить, что под «многоэффективным средством» понимают вещество, которое может связываться только с одной мишенью, участвующей во многих процессах, на все из которых влияет ее ингибирование. «Многofункциональное вещество», оказывая воздействие на единственную мишень, вследствие которого реализуется противомикробный эффект, проявляет дополнительную непрямую антибактериальную активность, связанную с проявлением, например, иммуномодулирующих свойств [2]. Представителями «многоэффективных средств», применяемыми в современной медицинской практике, являются мембранонаправленные антибиотики, способные ингибировать процессы, необходимые для выживания бактериальной клетки, снижая жизнеспособность бактерий, подавляя вирулентные признаки и препятствуя адаптации к стрессу. Показано, что не только воздействуя на цитоплазматическую мембрану клетки микроорганизма, вещество может проявлять многофункциональность [2]. Предшественник пептидогликана липид II, являющийся мишенью для гликопептидных антибиотиков, также выполняет роль молекулярной мишени, воздействие на которую способствует возникновению множественных фармакологических эффектов: нарушения синтеза клеточной стенки, деления клеток и др. [2]. Ингибиторы трансляции, воздействующие на бактериальные рибосомы и связывающиеся с рРНК, также по праву могут быть отнесены к «мультитаргетным средствам». Участвуя в нарушении процесса синтеза белка, они способствуют подавлению множества клеточных процессов, включая способность вызывать соответствующую реакцию на стресс и, таким образом, предотвращать стрессовую адаптацию бактериальной клетки [2].

Установленная способность пенициллина G ингибировать 6 из пенициллин-связывающих белков (PBP) *Escherichia coli*; хинолоновых антибиотиков подавлять активность как топоизомеразы II, так и топоизомеразы IV, участвующих в суперспирализации ДНК и расщеплении конкатемеров ДНК; платенцина нарушать синтез жирных кислот за счет дезактивации ферментов инициации кетосинтазы (FabF) и 3-кетоацил-ацилбелка-переносчика (ACP) синтазы III (FabH) позволяет отнести перечисленные вещества к группе «многоцелевых соединений», которые оказывают воздействие

на ферменты, выполняющие разные функции в одном биохимическом пути [2]. Описана способность клофазимина связываться с гуаниновыми основаниями ДНК микобактерий, подавляя их рост, а также активировать фосфолипазу A1, что, в свою очередь, приводит к образованию противомикробных лизофосфолипидов, вызывающих дисфункцию клеточной мембраны патогена. Воздействие клофазимина на указанные мишени делает возможным считать его также мультитаргетным средством, однако, в отличие от первой категории веществ, его фармакологический эффект реализуется при воздействии на разные белковые молекулы [2].

#### Способы создания мультитаргетных веществ

Перспективным направлением дизайна новых лекарственных веществ является метод создания мультитаргетных соединений (MTDLs, *Multitargeted Directed Ligands*), базирующийся на использовании концепции фрагментарного конструирования веществ, предполагающей сочетание в молекуле фармакофоров лигандов, действие которых направлено на определенную молекулярную мишень [5]. Известно, что данное научное направление пришло на смену генно-ориентированному подходу, рассматривающему молекулу белка как единственную мишень для лекарственного вещества [2]. Показано, что по способу соединения функциональных центров в молекуле MTDLs, ответственных за фармакологическую активность вещества, различают связанные, слитные и объединенные типы производных [6]. Соединение фармакофоров с помощью структурного фрагмента-линкера характерно для молекул первого типа. Отмечается, что при такой конструкции молекулы длина, положение и химическое строение такого связующего звена должны быть строго оптимизированы для обеспечения требуемой активности вещества. Разрыв линкера в результате ферментативной биотрансформации приводит к высвобождению структурных фрагментов молекулы, содержащих фармакофоры, вследствие чего они могут проявлять индивидуальный фармакологический эффект в отношении нескольких мишеней в одной клетке [4].

Стратегия слияния активных функциональных центров предполагает непосредственное их связывание друг с другом. Доказано, что отсутствие линкера обуславливает меньший размер молекул, построенных по такому принципу по сравнению с веществами, содержащими его и, как следствие, облегчает проницаемость соединения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Основным недостатком является меньшая степень гибкости молекулы и трудность при связывании с белковой молекулой мишени [6]. Наиболее перспективным подходом является слияние фармакофоров в единую структуру, при котором создается полная оптимизация фармакокинетических свойств. Важным является понимание необходимости соответствия полученного вещества «правилу пяти» (правилу Липинского), которое позволяет оценить сходство лекарственных средств, физико-химические характеристики, а также фармакокинетические показатели ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion – всасывание, распределение, метаболизм и выведение). Оптимальным, согласно данному правилу, считается строение вещества, в молекуле которого количество доноров водородных связей (атомы кислорода или азота с одним или несколькими атомами водорода) не превышает 5, а число акцепторов – 10; молекулярная масса должна иметь значение менее 500 Да; величина коэффициента распределения октанол-вода ( $\log P$ ) не должен превышать 5 [7].

Анализ структуры веществ, проявляющих антимикробный эффект, позволяет сделать вывод о важности присутствия в молекуле веществ таких структур, выступающих в роли фармакофоров, как: хиназолиновое ядро, оксадиазольные, морфолиновые фрагменты, азольный, триазольный, бензоксазольный, индольный, пиразольный циклы, атомы галогенов [4, 8–11].

Примером вещества, проявляющего мультитаргетный эффект, является гибридное соединение, представляющее комбинацию аминоксазольного и моирамидного фармакофоров, соединенных насыщенным углеводородным линкером с семью атомами углерода. Установлена антимикробная активность такого производного в отношении *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis* (рис. 1). Доказана его способность ингибировать действие фермента ацетил-КоА-карбоксилазы, катализирующего первую стадию синтеза жирных кислот и представляющего комплекс двух ферментов – биотинкарбоксилазы и карбоксилтрансферазы [11].

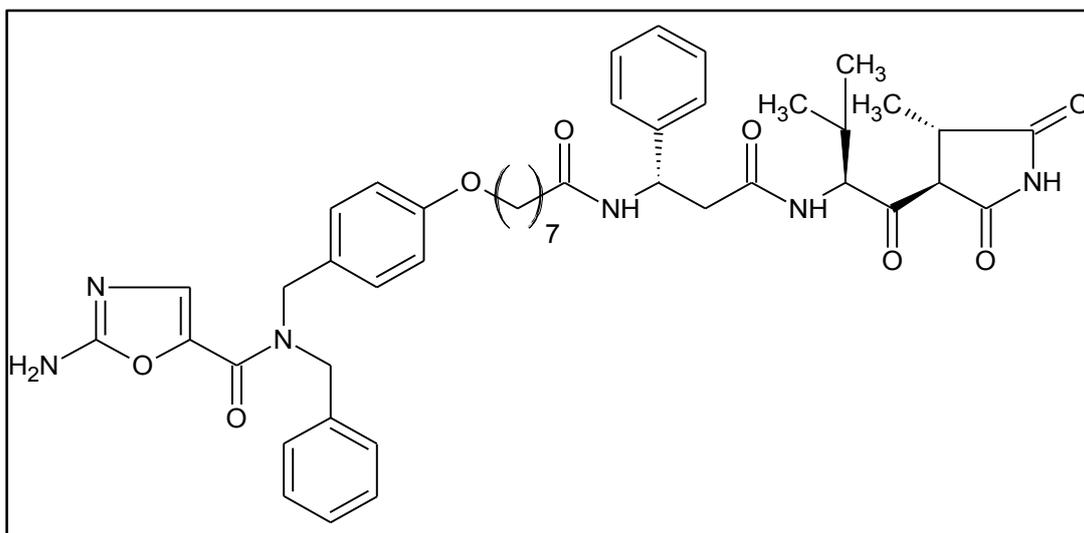
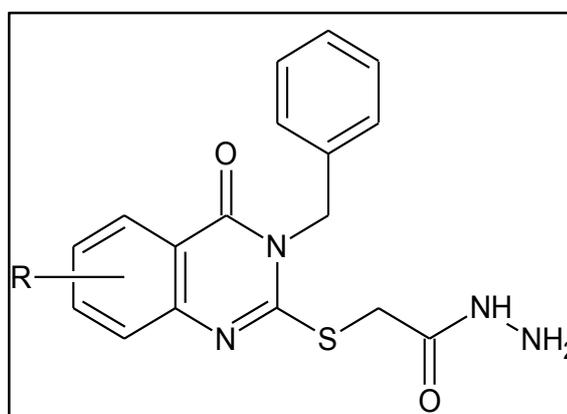


Рис. 1. Производное, содержащее аминооксазольный и моирамидный фармакофоры  
 Fig. 1. Derivative containing aminooxazole and moiramid pharmacophores

**1. Производные хиназолинона – перспективные структуры для создания веществ с мультитаргетной активностью**

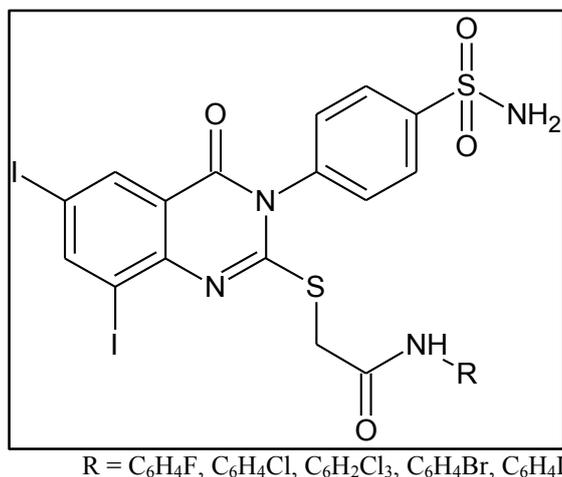
С учетом способности хиназолиноновых производных проявлять широкий спектр фармакологической активности становится очевидным рассмотрение хиназолинонового ядра как перспективного фрагмента при создании мультитаргетных лекарственных средств [12, 13]. Изучение данных литературных источников показало эффективное использование хиназолинонового фрагмента при конструировании молекул, проявляющих противоопухолевую активность [14]. Изучено ингибирующее действие бензотиенохиназолинонов в отношении топоизомеразы I человека, нарушающих процесс полимеризации тубулина и проявляющих противоопухолевое действие [14]. Доказана способность производного хиназолинона (рис. 2) подавлять активность ферментов группы тирозинпротеинкиназ (CDK2, EGFR1, HER2 и VEGFR2), оказывая цитотоксическое действие на опухолевые клетки [15].



R = 6-Cl; 6-F; 6,8-F<sub>2</sub>; 6,7-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

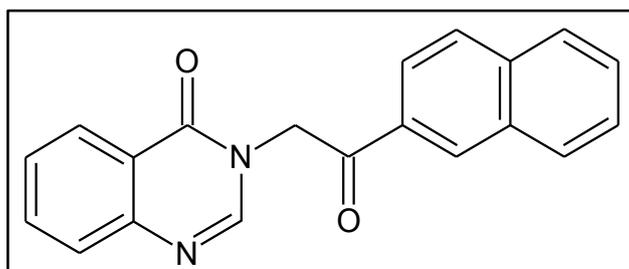
Рис. 2. Производные хиназолин-4(3H)-она  
 Fig. 2. Quinazolin-4(3H)-one derivatives

Продемонстрирована способность производных дийодхиназолинона, содержащих бензолсульфонамидный фрагмент, активировать ядерный фактор, связанный с эритроидом 2, являющийся центральным фактором транскрипции клеточной защиты, обеспечивающий активацию синтеза ферментативных антиоксидантов, таких как NAD(P)H, хиноноксидоредуктазы 1 (NQO1), глутатион-S-трансферазы (GST) и гемоксигеназы 1, и, как следствие, проявлять антиоксидантную активность (HO1) [16].

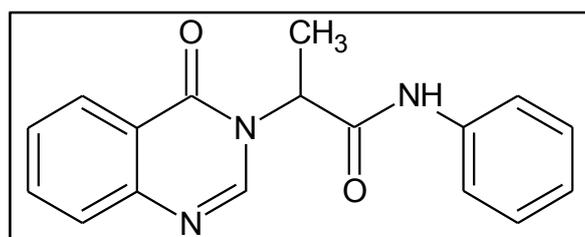


**Рис. 3. Производные 4-(6,8-диод-2-меркапто-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)бензолсульфоамида**  
**Fig. 3. Derivatives of 4-(6,8-diiodo-2-mercapto-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzenesulfonamide**

Изучение антимикробной активности веществ, синтезированных авторским коллективом (рис. 4, 5), позволило установить проявление 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолиноном и 3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-оном бактериостатического действия в отношении *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* [17].



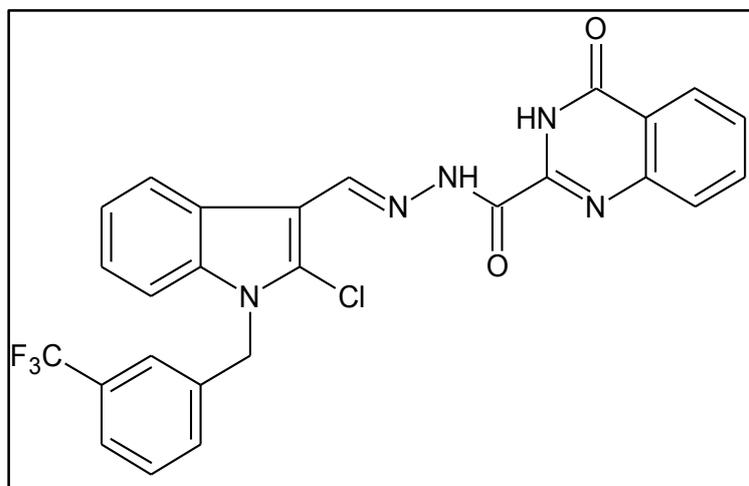
**Рис. 4. 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолинон**  
**Fig. 4. 3-[2-(2-naphthyl)-2-oxoethyl]-4(3H)-quinazolinone**



**Рис. 5. 3-(1-Фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он**  
**Fig. 5. 3-(1-Phenylamino-1-oxo-2-propyl)-quinazolin-4(3H)-one**

Доказан противомикробный эффект 3-(2-бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-она в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Citrobacter freundii* [18]. Анализ результатов, полученных при действии производных хиназолинона на *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, показал проявление антимикробного эффекта 3-амино-7-хлор-2-метилхиназолин-4(3H)-она, 7-хлор-2-метил-4H-бензо[d][1,3]-оксазин-4-она и 2-метил-4(3H)-хиназолинона в отношении данных патогенов [19]. Доказана подверженность *Staphylococcus aureus* действию N-(2-метил-4-нитрофенил)-2-[(4-оксо-3-(4-сульфоамилфенил)-3,4-дигидрохиназолин-2-илтио]ацетамида, подавляющего активность ДНК-гиразы патогена [20]. Установлено антибактериальное действие производных 2-(6,8-дихлор-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3-(4-метоксифенил)хиназолин-4(3H)-она и 3-(4-хлорфенил)-2-(6,8-дихлор-2-оксо-2H-хромен-3-ил)хиназолин-4(3H)-она на *Bacillus subtilis*,

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* [21]. Анализ литературных данных показал способность гибридных производных хиназолинона и индола выступать в роли ингибиторов нитчатого термочувствительного белка Z (FtsZ), воздействуя на ДНК-гиразу и топоизомеразу IV и нарушая синтез белка клетки *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* (Xac), приводя к ее гибели [22].



**Рис. 6. Гибридное производное хиназолинона и индола**  
**Fig. 6. Hybrid derivative of quinazolinone and indole**

Однако попытки нашего авторского коллектива, научная область интересов которого сводится к поиску новых производных хиназолинонов, найти исчерпывающую информацию о способности веществ хиназолиноновой природы воздействовать на несколько мишеней в клетках бактерий группы ESCAPE не увенчались успехом.

Недостаточность литературных данных о способах получения мультитаргетных веществ – производных хиназолинона, проявляющих антимикробный эффект, обусловленный их способностью действовать на несколько мишеней бактерий группы ESCAPE, а также о результатах изучения их фармакологической активности не позволяют сформировать целостную картину применения таких соединений как в индивидуальном виде, так и для создания новых производных. Отсутствие подобной информации мотивировало наш авторский коллектив на дальнейшую работу по изысканию таких средств.

## **2. Применение методов компьютерного моделирования при разработке мультитаргетных веществ**

Стремительные темпы развития информационных технологий предоставляют возможность конструировать молекулы мультитаргетных веществ при использовании подходов виртуального скрининга на основе лигандов и структуры мишеней. Известно, что осуществление поиска при использовании методов первого типа предполагает нахождение сходства (на основе дескриптора), конформационное выравнивание, сравнение на основе подобия фармакофоров. Применение методов молекулярного докинга составляет основу поиска мультитаргетных веществ виртуальным скринингом на основе структуры [23]. Показано, что стыковка лиганда и мишени в рамках метода молекулярного докинга является важным инструментом по открытию и разработке лекарств. Использование данного метода позволяет определить аффинность связывания и соответствующие конформации лекарственного средства, в которых оно способно пребывать внутри сайта связывания мишени. Одним из программных инструментов, позволяющих осуществлять молекулярный докинг, является AutoDock-Vina [23].

Немаловажным является установление корреляции между молекулярной структурой химических веществ и их соответствующей активностью по отношению к биологическим мишеням, что становится возможным при использовании методов определения количественной взаимосвязи «структура-активность» (QSAR). Расчет таких параметров, как: величина молекулярной поверхности, молекулярного объема, количество вращающихся связей, межатомных расстояний, электроотрицательности, позволяет количественно характеризовать степень взаимодействия вещества с мишенью. Известно, что наиболее применяемыми методами 3D-QSAR являются CoMFA (сравнительный анализ молекулярного поля) и CoMSIA (сравнительный анализ индекса молекулярного сходства) [23].

Таким образом, разработка веществ с мультитаргетным эффектом является одним из главных направлений современной фармацевтической науки, реализуемых с применением теоретических принципов органического синтеза, медицинской и фармацевтической химии. Использование методов компьютерного моделирования позволит уменьшить время поиска новых соединений, а также сделать его более экономичным. Поиск веществ, способных оказывать воздействие на несколько мишеней в бактериальной клетке, станет способом решения проблемы резистентности патогенов к используемым в современной медицинской практике антимикробным средствам.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Belakhov V. V. Polyfunctional Drugs: Search, Development, Use in Medical Practice, and Environmental Aspects of Preparation and Application (A Review) // Russian Journal of General Chemistry. 2022. Vol. 92, no. 13. P. 3030–3055. doi: 10.1134/S1070363222130047.
2. Gray D. A., Wenzel M. Multitarget approaches against multiresistant superbugs // American Chemical Society Infectious Diseases. 2020. Vol. 6, no. 6. P. 1346–1365. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00001.
3. Oselusi S. O., Fadaka A. O., Wyckoff G. J., Egieyeh S. A. Computational target-based screening of anti-MRSA natural products reveals potential multitarget mechanisms of action through peptidoglycan synthesis proteins // American Chemical Society Omega. 2022. Vol. 7, no. 42. P. 37896–37906. doi: 10.1021/acsomega.2c05061.
4. Albertini C., Salerno A., de Sena Murteira Pinheiro P., Bolognesi M. L. From combinations to multitarget-directed ligands: A continuum in Alzheimer's disease polypharmacology // Medicinal Research Reviews. 2021. Vol. 41, no. 5. P. 2606–2633. doi: 10.1002/med.21699.
5. Talevi A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective // Frontiers in pharmacology. 2015. Vol. 6. P. 156790. doi: 10.3389/fphar.2015.00205.
6. Pravin N., Jozwiak K. Effects of linkers and substitutions on multitarget directed ligands for Alzheimer's diseases: Emerging paradigms and strategies // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, no. 11. P. 6085. doi: 10.3390/ijms23116085.
7. Geromichalos G. D., Alifieris C. E., Geromichalou E. G., Trafalis D. T. Overview on the current status of virtual high-throughput screening and combinatorial chemistry approaches in multi-target anticancer drug discovery; Part I // Journal of the Balkan Union of Oncology. 2016. Vol. 21, no. 4. P. 764–779.
8. Rostom S. A. F., Ashour H. M., Razik H. A., Fattah A. E., Nagwa N. E. Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 17, no. 6. P. 2410–2422. doi: 10.1016/j.bmc.2009.02.004.
9. Mendoza-Figueroa H. L., Serrano-Alva M. T., Aparicio-Ozores G., Martínez-Gudiño G., Suárez-Castillo O. R., Pérez-Rojas N. A., Morales-Ríos M. S. Synthesis, antimicrobial activity, and molecular docking study of fluorine-substituted indole-based imidazolines // Medicinal Chemistry Research. 2018. Vol. 27. P. 1624–1633. doi: 10.1007/s00044-018-2177-x.
10. Osarodion O. P. Synthesis and antibacterial activity of newly synthesized 7-chloro-2-methyl-4h-benzo[d][1,3]-oxazin-4-one and 3-amino-7-chloro-2-methyl-quinazolin-4(3H)-one // Global Scientific Communication. Biological and Pharmaceutical Sciences. 2020. Vol. 11, no. 1. P. 212–220. doi: 10.30574/gscbps.2020.11.1.0110.
11. Abrusán G., Marsh J. A. Ligands and receptors with broad binding capabilities have common structural characteristics: an antibiotic design perspective // Journal of Medicinal Chemistry. 2019. Vol. 62, no. 21. P. 9357–9374. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00220.
12. Waghmare S. M., Manchare A. M., Shaikh A. Y., Diksha R. G. Biological activity of quinazolinone derivatives: a review // International Journal of Current Pharmaceutical Research. 2023. Vol. 15, no. 1. P. 15–18. doi: 10.22159/ijcpr.2023v15i1.2074.
13. Gupta M., Dhanawat S. Quinazolinone: pharmacophore with endless pharmacological actions // European International Journal of Pedagogics. 2023. Vol. 3, no. 4. P. 33–36. doi: 10.55640/eijp-03-04-08.

14. Ahmed E. M., Khalil N. A., Zaher A. F., Alhamaky S. M., Zoghbi M. S. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of new benzo[4,5]thieno[3,2-b]pyran derivatives as topoisomerase I-DNA binary complex poisons // *Bioorganic Chemistry*. 2021. Vol. 112. P. 104915. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.104915.
15. Mirgany T. O., Abdalla A. N., Arifuzzaman M., Motiur Rahman A. F. M., Al-Salem H. S. Quinazolin-4 (3*H*)-one based potential multiple tyrosine kinase inhibitors with excellent cytotoxicity // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 36, no. 1. P. 2055–2067. doi: 10.1080/14756366.2021.1972992.
16. Soliman A. M., Mekkawy M. H., Karam H. M., Higgins M., Dinkova-Kostova A. T., Ghorab M. M. Novel iodinated quinazolinones bearing sulfonamide as new scaffold targeting radiation induced oxidative stress // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2021. Vol. 42. P. 128002. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128002
17. Самотруева М. А., Озеров А. А., Старикова А. А., Габитова Н. М., Мережкина Д. В., Цибизова А. А., Тюренков И. Н. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3*H*)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumonia* // *Фармация и фармакология*. 2021. Т. 9, № 4. С. 318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329.
18. Самотруева М. А., Цибизова А. А., Габитова Н. М., Озеров А. А., Тюренков И. Н. Противомикробная активность нового производного хиназолина VMA-13-03 // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020. Т. 83, № 8. С. 24–28. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28.
19. Agalave S. G., Maujan S. R., Pore V. S. Click chemistry: 1, 2, 3-triazoles as pharmacophores // *Chemistry – An Asian Journal*. 2011. Vol. 6, no. 10. P. 2696-2718. doi: 10.1002/asia.201100432/.
20. Ghorab M. M., Alqahtani A. S., Soliman A. M., Askar A. A. Novel N-(substituted)thioacetamide quinazolinone benzenesulfonamides as antimicrobial agents // *International Journal of Nanomedicine*. 2020. No. 15. P. 3161–3180. doi: 10.2147/IJN.S241433.
21. Bowroju S. K., Marumamula H., Bavanthula R. Synthesis of 2-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-3-phenylquinazolin-4(3*H*)-ones as potent antimicrobial and antitubercular agents // *Chemical Data Collections*. 2021. Vol. 35. P. 100744. doi: 10.1016/j.cdc.2021.100744
22. Song F., Li Z., Bian Y., Huo X., Fang J., Shao L., Zhou M. Indole/isatin-containing hybrids as potential antibacterial agents // *Archiv der Pharmazie*. 2020. Vol. 353, no. 10. P. 2000143. doi: 10.1002/ardp.202000143.
23. Gupta N., Pandya P., Verma S. *Methods in Pharmacology and Toxicology* // Springer Science + Business Media. 2018. Vol. 23. P. 149.

## References

1. Belakhov V. V. Polyfunctional Drugs: Search, Development, Use in Medical Practice, and Environmental Aspects of Preparation and Application (A Review). *Russian Journal of General Chemistry*. 2022; 92 (13): 3030–3055. doi: 10.1134/S1070363222130047.
2. Gray D. A., Wenzel M. Multitarget approaches against multiresistant superbugs. *ACS Infectious Diseases*. 2020; 6 (6): 1346–1365. doi: 10.1021/acscinfecdis.0c00001.
3. Oselusi S. O., Fadaka A. O., Wyckoff G. J., Egieyeh S. A. Computational target-based screening of anti-MRSA natural products reveals potential multitarget mechanisms of action through peptidoglycan synthesis proteins. *ACS Omega*. 2022; 7 (42): 37896–37906. doi: 10.1021/acsomega.2c05061.
4. Albertini C., Salerno A., de Sena Murteira Pinheiro P., Bolognesi M. L. From combinations to multitarget-directed ligands: A continuum in Alzheimer's disease polypharmacology. *Medicinal Research Reviews*. 2021; 41 (5): 2606–2633. doi: 10.1002/med.21699.
5. Talevi A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective. *Frontiers in Pharmacology*. 2015; 6: 156790. doi: 10.3389/fphar.2015.00205.
6. Pravin N., Jozwiak K. Effects of linkers and substitutions on multitarget directed ligands for Alzheimer's diseases: Emerging paradigms and strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (11): 6085. doi: 10.3390/ijms23116085.
7. Geromichalos G. D., Alifieris C. E., Geromichalou E. G., Trafalis D. T. Overview on the current status of virtual high-throughput screening and combinatorial chemistry approaches in multi-target anticancer drug discovery. *Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2016; 21 (4): 764–779.
8. Rostom S. A. F., Ashour H. M., El Razik H. A., El Fattah Ael F., El-Din N. N. Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009; 17 (6): 2410–2422. doi: 10.1016/j.bmc.2009.02.004.
9. Mendoza-Figueroa H. L., Serrano-Alva M. T., Aparicio-Ozores G., Martínez-Gudiño G., Suárez-Castillo O. R., Pérez-Rojas N. A., Morales-Rios M. S. Synthesis, antimicrobial activity, and molecular docking study of fluorine-substituted indole-based imidazolines. *Medicinal Chemistry Research*. 2018; 27: 1624–1633. doi: 10.1007/s00044-018-2177-x.
10. Osarodion O. P. Synthesis and antibacterial activity of newly synthesized 7-chloro-2-methyl-4h-benzo[d][1,3]-oxazin-4-one and 3-amino-7-chloro-2-methyl-quinazolin-4(3*H*)-one. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2020; 11 (1): 212–220. doi: 10.30574/gscbps.2020.11.1.0110.
11. Abrusán G., Marsh J. A. Ligands and receptors with broad binding capabilities have common structural characteristics: an antibiotic design perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 62 (21): 9357–9374. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00220.

12. Waghmare S. M., Manchare A. M., Shaikh A. Y., Diksha R. G. Biological activity of quinazolinone derivatives: a review. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2023; 15 (1): 15–18. doi: 10.22159/ijcpr.2023v15i1.2074.
13. Gupta M., Dhanawat S. Quinazolinone: pharmacophore with endless pharmacological actions. *European International Journal of Pedagogics*. 2023; 3 (4): 33–36. doi: 10.55640/eijp-03-04-08.
14. Ahmed E. M., Khalil N. A., Zaher A. F., Alhamaky S. M., El-Zoghbi M. S. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of new benzo[4,5]thieno[3,2-b]pyran derivatives as topoisomerase I-DNA binary complex poisons. *Bioorganic Chemistry*. 2021; 112: 104915. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.104915.
15. Mirgany T. O., Abdalla A. N., Arifuzzaman M., Motiur Rahman A. F. M., Al-Salem H. S. Quinazolin-4(3*H*)-one based potential multiple tyrosine kinase inhibitors with excellent cytotoxicity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2021; 36 (1): 2055–2067. doi: 10.1080/14756366.2021.1972992.
16. Soliman A. M., Mekkawy M. H., Karam H. M., Higgins M., Dinkova-Kostova A. T., Ghorab M. M. Novel iodinated quinazolinones bearing sulfonamide as new scaffold targeting radiation induced oxidative stress. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2021; 42: 128002. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128002. Get rights and content.
17. Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Starikova A. A., Gabitova N. M., Merezhkina D. D. V., Tsibizova A. A., Tyurenkov I. N. Study of antimicrobial activity of new quinazolin-4(3*H*)-ones against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2021; 9 (4): 318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329. (In Russ.).
18. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Gabitova N. M., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Antimicrobial activity of a new quinazoline derivative VMA-13-03. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020; 83 (8): 24–28. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28. (In Russ.).
19. Agalave S. G., Maujan S. R., Pore V. S. Click chemistry: 1, 2, 3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry – An Asian Journal*. 2011; 6 (10): 2696–2718. doi: 10.1002/asia.201100432.
20. Ghorab M. M., Alqahtani A. S., Soliman A. M., Askar A. A. Novel N-(substituted) thioacetamide quinazolinone benzenesulfonamides as antimicrobial agents. *International Journal of Nanomedicine*. 2020; 15: 3161–3180. doi: 10.2147/IJN.S241433.
21. Bowroju S. K., Marumamula H., Bavanthula R. Synthesis of 2-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-3-phenylquinazolin-4(3*H*)-ones as potent antimicrobial and antitubercular agents. *Chemical Data Collections*. 2021; 35: 100744. doi: 10.1016/j.cdc.2021.100744. Get rights and content.
22. Song F., Li Z., Bian Y., Huo X., Fang J., Shao L., Zhou M. Indole/isatin-containing hybrids as potential antibacterial agents. *Archiv der Pharmazie*. 2020; 353 (10): 2000143. doi: 10.1002/ardp.202000143.
23. Gupta N., Pandya P., Verma S. *Methods in Pharmacology and Toxicology*. Springer Science + Business Media. 2018; 23: 149. doi: 10.1007/7653\_2018\_26.

#### **Информация об авторах**

*А. А. Старикова*, старший преподаватель кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: alhimik.83@mail.ru.

*Д. В. Мережкина*, аспирант, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: merezhkinad@mail.ru.

*А. А. Озеров*, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com.

#### **Information about the authors**

*A. A. Starikova*, Senior Lecturer of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: alhimik.83@mail.ru.

*D. V. Merezhkina*, postgraduate student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: merezhkinad@mail.ru.

*A. A. Ozerov*, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com.

---

Статья поступила в редакцию 01.03.2024; одобрена после рецензирования 01.04.2024; принята к публикации 03.04.2024.

The article was submitted 01.03.2024; approved after reviewing 01.04.2024; accepted for publication 03.04.2024.