

СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ N-АМИДОПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНОНА-4

Арчинова Т.Ю., Кодониди И.П., Кулешова С.А., Гюльбякова Х.Н., Масловская Е.А.

Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Россия (357500, Пятигорск, пр. Калинина 11), e-mail: xristnik@yandex.ru

В последние годы отмечается значительный рост числа заболеваний центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и внутренних органов. Несмотря на большое количество лекарственных средств, эффективность терапии остается недостаточной. Высокое распространение данных патологий диктует поиск новых более эффективных лекарственных средств для их лечения и профилактики. На основе комплексного подхода к молекулярному конструированию 1,3-дизинонов-4 целенаправленно синтезирован ряд новых N-ациламинопроизводных хиназолинона-4. В настоящей работе приведены данные, полученные на основе компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), которая дает возможность экспериментатору прогнозировать фармакологические эффекты, механизмы действия и токсичность моделируемых соединений. Фармакологическая активность изучена на белых половозрелых крысах обоего пола линии Wistar весом 220–250 г и беспородных мышах-самцах весом 21–22 г. С помощью фармакологических исследований доказано, что синтезированные вещества обладают выраженной нейротропной, актопротекторной, антигипоксической и диуретической активностью. Методами ИК-, УФ-спектрофотометрии и с помощью химических реакций идентификации установлена структура четырех синтезированных соединений.

Ключевые слова: молекулярное конструирование БАС, хиназолиноны, нейротропная активность.

SYNTHESIS AND SOME PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF N-AMIDOQUINAZOLIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES

Archinova T.Y., Kodonidi I.P., Kuleshova S.A., Gulbjakova C.N., Maslovskaya E.A.

Pyatigorsk state Medical and Pharmaceutical Institute - a branch GBOU VPO Volgograd state medical university, Pyatigorsk, Russia (357500, Pyatigorsk, prosp. Kalinin, 11), e-mail: xristnik@yandex.ru

In recent years there has been a significant increase in the number of diseases of the central nervous system, cardiovascular system and internal organs. Despite the large number of drugs, treatment efficacy remains insufficient. High prevalence of these pathologies dictates new search for more effective drugs for their treatment and prevention. Based on an integrated approach to the design of molecular 1,3-diazinon-4 specifically synthesized a series of new N-atsilamino-4-quinazolinone derivatives. In this paper we present data obtained on the basis of a computer program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), which allows the experimenter to predict the pharmacological effects, mechanisms of action and toxicity of simulated connections. The pharmacological activity was studied on white adult rats of both sexes of Wistar strain weighing 220-250 g and inbred male mice weighing 21-22 g by pharmacological studies proved that the synthesized compounds have expressed neurotropic, aktoproterktornoy, antihypoxic and diuretic activity. By IR, UV-spectrophotometry and by chemical reactions set identification structure of four compounds synthesized.

Keywords: molecular design of biologically active compounds, quinazolin-4(3H)-ones, neurotropic activity.

Актуальной проблемой современной медицины является создание новых, более эффективных лекарственных средств для лечения заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой системы и внутренних органов человека. В последние годы ведется интенсивная работа по направленному синтезу веществ с прогнозируемой фармакологической активностью.

На кафедре органической химии нашего вуза прогноз биологической активности осуществляется на основе комплексного подхода к молекулярному конструированию, принципы и алгоритмы которого изложены ранее [1,2]. В настоящей работе мы приводим

только данные, полученные на основе компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), которая дает возможность экспериментатору прогнозировать фармакологические эффекты, механизмы действия и токсичность моделируемых соединений [7].

В последнее время среди производных хиназолинона-4 найдены вещества с высокой биологической активностью и минимальной токсичностью, что делает эти объекты привлекательными и для химиков, и для фармакологов [5].

Целями данной работы являются прогноз биологической активности виртуальных структур, целенаправленный синтез производных N-амидопроизводных хиназолинона-4, изучение некоторых их физико-химических и фармакологических свойств.

Материал и методика. Исходными веществами для синтеза служили 2-фенил-3,1-бензоаксизон-4, гидразиды кислот. Объектами исследований являлись синтезированные N-(4-оксо-2-фенил-4Н-хиназолин-3-ил)-изоникотинамид (I), N-(4-оксо-2-фенил-4Н-хиназолин-3-ил)-бензамид (II), 2-(3,4-диметокси-фенил)-N-(4-оксо-2-фенил-4Н-хиназолин-3-ил)-ацетамид (III), 2-(2-бромо-4,5-диметоксифенил)-N-(4-оксо-2-фенил-4Н-хиназолин-3-ил)-ацетамид (IV).

Прогнозируемые соединения были получены взаимодействием 2-фенилбензоксазинона-4 (V) с соответствующими гидразидами в условиях кислотного катализа (при добавлении каталитических количеств диметилсульфоксида (ДМСО)) по следующей оригинальной методике: в 10 мл ледяной уксусной кислоты растворяли 0,02 моля 2-фенилбензоксазинона-4 и 0,02 моля гидразида соответствующей кислоты. После полного растворения реагентов в реакционную смесь добавляли 0,5 мл ДМСО и кипятили в течение 1 ч с обратным холодильником. После охлаждения реакционной среды разбавляли ее диэтиловым эфиром (100 мл). Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

Известны и другие методики синтеза прогнозируемых соединений [5].

Для исследования структуры полученных соединений в работе были использованы химические (синтез, качественные реакции), оптические (ИК-, электронные спектры поглощения) и физико-химические (ТСХ) методы анализа.

Фармакологическую активность изучали на белых половозрелых крысах обоего пола линии Wistar весом 220–250 г и на белых беспородных мышах-самцах весом 21–22 г. Животные были разделены на группы по 6 в каждой и содержались в стандартных условиях вивария. Исследуемые вещества вводили животным внутривентриально в виде суспензии с Твином-80 в дозе 30 мг/кг.

Полученные результаты сравнивали с контрольными данными и с действием препарата сравнения. Контролем являлась группа животных, получавших физраствор в соответствующих объемах. Результаты обрабатывали статистически с использованием пакета Microsoft Excel 2003 с учетом t-критерия Стьюдента. Нейротропную активность оценивали тестами «вращающийся стержень» и «открытое поле». Способность изучаемых объектов повышать физическую выносливость крыс оценивали по увеличению времени удерживания мышей на «вращающемся стержне» (модель актографии) [4]. Влияние на двигательную активность определяли на крысах по числу пересеченных квадратов, а на исследовательскую деятельность – по числу «стоек» [3,6].

Диуретическую активность изучали на крысах по методу Taylor, Topliss [5]. За сутки до опыта животные не получали пищу и воду. Водная нагрузка составляла 25 мл/кг через желудочный зонд. После этого крыс помещали в обменные клетки и в течение 4 ч регистрировали объем мочи. Доза диакарба соотнесена с суточной дозой для человека.

Антигипоксическую активность синтезированных веществ изучали на мышах-самцах, которым за 30 мин до опыта вводили исследуемые вещества. Животных по одному помещали в герметично закрытые банки объемом 200 мл, в которых постепенно снижался уровень кислорода и нарастала концентрация углекислого газа. Критерием оценки противогипоксического действия служило время появления судорог у животных [3].

Результаты и их обсуждение. Прогноз биологической активности осуществлялся на основании компьютерной программы PASS. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Прогноз биологической активности целевых N-амидных производных (I – IV)
хиназолинона-4, значения Pa %

Прогнозируемый вид биологической активности	Потенциальная активность синтезированных соединений, Pa%			
	I	II	III	IV
Ноотропная	70,1	68,5	—	—
Лечение когнитивных расстройств	41,3	35,5	—	—
Анксиолитическая	32,9	39,8	25,3	27,9
Психотропная	29,5	38,3	25,2	22,3
Снотворная	37,4	46,8	46,5	43,0
Нейропротекторная	—	—	34,7	—
Бронхорасширяющая	72,6	75,2	81,2	56,0
Диуретическая	53,2	60,8	24,3	24,2

С помощью ИК-спектров поглощения установлено, что все синтезированные соединения содержат группы С=О (область 1660–1700 см⁻¹), NH (область 3190–3240 см⁻¹), а также другие функциональные группы. В электронных спектрах (растворитель-этанол) наблюдаются полосы поглощения с максимумами в области 203, 235, 253, 275 и 285 нм, что говорит о присутствии сопряженных двойных связей и неподеленных пар электронов у гетероатомов азота.

Реакциями щелочного гидролиза, соле- и комплексообразования подтверждено наличие в структуре полученных веществ амидной, имидной и третичной аминогрупп.

Отсутствие продуктов исходных веществ, посторонних примесей в полученных соединениях доказали при помощи метода ТСХ на пластинках «Sorbfil – UV 254» в системах растворителей н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:1), хлороформ-этилацетат (7:2), этанол. Во всех случаях наблюдали появление только одного пятна (проявитель УФ-свет).

С целью подтверждения компьютерного прогноза биологической активности синтезированных веществ проводились экспериментальные исследования нейротропной, антигипоксической, актопротекторной и диуретической и активности.

Результаты определения нейротропной активности полученных соединений в тесте «открытое поле» показали, что наиболее активны вещества III и IV (табл. 2). Вещество IV достоверно повышало исследовательскую активность на 51,4%, при этом повышалась и двигательная активность (на 75%). Вещество III повышало исследовательскую активность на 46,3%, а двигательную активность — на 74,3%, что является достоверным относительно контроля.

Таблица 2

Изучение влияния N-амидных производных (I – IV) хиназолинона-4 на двигательную и исследовательскую активность методом «открытое поле», крысы, (M±m)

Исследуемое вещество	Число пересеченных квадратов	Число «стоек»
Контроль	18,3±7,2	17,7±1,04
I	27,0±6,8*	23,4±1,86*
III	31,9±5,2*	25,9±2,08*
IV	31,2±6,6*	26,8±1,62*
Примечание: * — изменения достоверны относительно контроля (p<0,05)		

Результаты исследования влияния производных хиназолинона-4 на физическую выносливость животных на модели актографии представлены в таблице 3.

Таблица 3

Изучение актопротекторной активности производных хиназолинона-4,

мышь-самец, с, Δ%, (M±m)

Исследуемое вещество	Время удерживания, сек		
	до введения	через 30 мин после введения	Δ% к исходным данным
Контроль	16,3±2,08	18,6±3,56	+14,1±2,23
I	41,3±9,40	389,3±90,56	+842,6±140,90*
II	31,5±4,30	11,2±2,91	-64,4±5,51*
III	14,6±1,28	74,3±22,61	+409,0±98,41*
IV	18,4±3,21	19,8±4,32	+7,6±2,82

Примечание: * — изменения достоверны относительно контроля (p<0,05)

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что вещество III значительно адаптировало животных к физической нагрузке, т.е. повышало физическую выносливость в 5 раз. Соединение I проявляло еще большую актопротекторную активность, повышая выносливость животных в 9,4 раза относительно исходных данных. В сравнении с контрольными результатами вещество III повышало физическую выносливость на 349,9%, вещество I – достоверно увеличивало на 828,5%.

Результаты определения диуретической активности приведены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты определения диуретической активности производных хиназолинона-4, крысы, мл/кг (M±m)

Исследуемое вещество	Время/объем, мин/мл/кг				
	30	60	120	180	240
Контроль	0,0±00,00	2,5±0,11	7,1±0,42	8,3±0,93	9,2±1,15
I	1,7±0,14*	5,8±0,40*	9,1±0,86	9,1±0,86	9,1±0,86
II	3,3±0,30*	8,4±1,06*	15,9±0,78*#	16,3±1,12*#	20,0±1,16*#
III	2,1±0,12*	5,3±0,36*	19,2±0,82*#	23,7±1,51*#	25,7±2,11*#
IV	3,3±0,21*	7,8±0,52*	18,4±0,25*#	20,5±1,06*#	20,5±1,06*#
Диакарб	0,8±0,29*	5,8±0,76*	8,6±0,58	10,2±0,47	10,7±0,89

Примечание: * — изменения достоверны относительно контроля (p<0,05)
— изменения достоверны относительно диакарба (p<0,05)

Наблюдение за диуретической функцией почек крыс показало, что к окончанию опыта достоверно наибольший объем мочи был у животных, которым вводили вещество III, как по отношению к контролю, так и по отношению к диакарбу (на 123–186%).

Результаты изучения влияния производных хиназолинона-4 на устойчивость животных к недостатку кислорода представлены в таблице 5.

Таблица 5

Влияние производных хиназолинона-4 на продолжительность жизни мышей-самцов при гиперкапнии, t с, (M±m)

Исследуемое вещество	Время наступления судорог, с
Контроль	1197±25,1
I	1386,6±176,8
II	1375,6±66,1*
III	1746,6±128,8*
IV	1307,5±75,2*

Примечание: * — изменения достоверны относительно контроля (p<0,05)

Достоверное увеличение времени нахождения животных в условиях гипоксии показали вещества III и II. Устойчивость животных к гипоксии на их фоне увеличилась на 46,0% и 15,0% соответственно в сравнении с результатами контрольной группы.

Изучение «острой» токсичности производных хиназолинона-4 показало, что они относятся к веществам 5-го класса токсичности по Сидорову, т.е. являются практически нетоксичными.

Таким образом, исследование фармакологической активности показало, что наибольшей антигипоксической активностью обладает производное хиназолинона-4 II; наиболее выраженный мочегонный эффект проявляет соединение IV; достоверной нейротропной активностью обладают вещества I, III и IV. Соединение I с фрагментом N-изоникотинамида проявило достоверное актопротекторное действие.

Выводы. С помощью компьютерной программы PASS осуществлен прогноз биологической активности некоторых производных хиназолинона-4. Осуществлен синтез четырех N-амидопроизводных хиназолинона-4, установлена их структура с помощью ИК- и электронных спектров поглощения, а также химическими реакциями комплексообразования, щелочного гидролиза. Фармакологическая активность изучена на белых половозрелых крысах обоего пола линии Wistar весом 220–250 г и беспородных мышам-самцам весом 21–22 г. Установлена нейротропная, актопротекторная, диуретическая и антигипоксическая активность четырех синтезированных N-амидопроизводных хиназолинона-4. Определена «острая» токсичность данных соединений. Установлено, что они относятся к веществам 5-го класса токсичности по Сидорову.

Список литературы

1. Кодониди И.П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазинона-4 // Фармация. — 2010. — № 1. — С. 36–40.
2. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на основе тормозных нейромедиаторов / И.П. Кодониди, Э.Т. Оганесян, А.А. Глушко [и др.] // Хим.-фарм. журн. — 2009. — № 10. — С. 32–39.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. Изд.2-е, перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство “Медицина”», 2005. – 180 с.
4. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии // Л.Н. Сернов, В.В. Гацура – М., 2000. – 352 с.
5. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2,3-diaryl-4(3H)-Quinazolinones / M.R. Yadav [et al.] // Химия гетероциклических соединений. – 2006. — № 8. – С. 1198–1205.
6. Титов С.А., Каменский А.А. Роль ориентировочного и оборонительного компонентов в поведении белых крыс в условиях «открытого поля» // Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова. 1980. Т. XXX, вып. 4. С. 704–708.
7. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектров биологической активности органических соединений // Российский химический журнал. 2006. № 50 (2). С. 66–75.

Рецензенты:

Компанцева Е.В., д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии ПМФИ — филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Пятигорск;

Кайшева Н.Ш., д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии ПМФИ — филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Пятигорск.