

ПРОГНОЗ, СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГИДРОКСИ- И МЕТОКСИФЕНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(3)ХИНАЗОЛИНОНА

¹Овакимян А.Г., ²Бичеров А.А., ¹Кодониди И.П., ¹Оганесян Э.Т., ³Манвелян Э.А.,
²Бичеров А.В., ²Тюрин Р.В., ²Зайченко С.Б., ³Манвелян М.М.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия (357532 Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: kodonidiip@mail.ru

²НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (344090, г. Ростов-на-Дону, просп. Стачки 194/2), e-mail: nmr1@ipoc.sfedu.ru

³ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь, Россия (355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1), e-mail: manveljan@rambler.ru

Ранее, в исследованиях, посвященных изучению взаимосвязи «структура-активность» для ряда производных 4-(3)хиназолинона, был выявлен широкий спектр фармакологических свойств, в том числе, выраженное влияние на ЦНС. В продолжение этих работ осуществлен поиск новых дофаминергических веществ среди гидрокси- и метоксифенильных производных 4-(3)хиназолинона. На основе логико-структурного подхода и при помощи компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) были выявлены наиболее перспективные структуры. Эти соединения были получены путем взаимодействия нитрила антралиновой кислоты с соответствующими ароматическими альдегидами в присутствии полифосфорной кислоты. Результаты фармакологических исследований показали, что практически все полученные целевые продукты представляют интерес с точки зрения создания новых противопаркинсонических средств.

Ключевые слова: производные 4-(3)хиназолинона, дофаминергические вещества, полифосфорная кислота, противопаркинсоническая активность, галоперидоловая катаlepsия.

PREDICTION, SYNTHESIS AND STUDY OF DOPHAMINERGIC ACTIVITY OF HYDROXY- AND METHOXYPHENYL DERIVATIVES OF 4-(3)QUINAZOLINONE

¹Ovakimyan A.G., ²Bicherov A.A., ¹Kodonidi I.P., ¹Oganesyanyan E.T., ³Manvelyan E.A.,
²Bicherov A.V., ²Tyurin R.V., ²Zaychenko S.B., ³Manvelyan M.M.

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia (357532, Pyatigorsk, st. Kalinina, 11), e-mail: kodonidiip@mail.ru

²Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia (344090, Rostov-on-Don, Stachka Av., 194/2), e-mail: aabicherov@yandex.ru

³North-Caucasian Federal University, Stavropol, Russia (355009, Stavropol, Pushkin str., 1), e-mail: manveljan@rambler.ru

The broad spectrum of biological activity of 4-quinazolinon derivatives, including apparent influence on central nervous system, was revealed in previous studies, concerning structure-activity relationship. Therefore the search of new dopaminergic compounds was continued among hydroxy- and methoxyphenyl-4-quinazolinon derivatives. Based on logical framework approach the most interesting compounds were found with the help of PASS (software "Activity Spectra for Substances"). Leader compounds were synthesized by reaction between anthranilic acid with named aromatic aldehydes in polyphosphoric acid. Obtained pharmacological results showed that all synthesized compounds were interesting in the field of antiparkinsonian drug search.

Keywords: 4-(3)quinazolinon derivatives, dopaminergic compounds, polyphosphorus acid, antiparkinsonian activity, galaperidolovacatalepsia.

В процессе поиска веществ, влияющих на ЦНС, важное внимание уделяется целенаправленному синтезу биологически активных соединений (БАС), являющихся агонистами дофаминовых рецепторов. В последнее время, по мере изменения ценза числа пожилых людей в структуре общества, постоянно увеличивается, а болезнь Паркинсона стала настоящей социальной проблемой. На ранних стадиях этой болезни предпочтительно

применение агонистов дофаминовых рецепторов, обладающих нейропротекторным действием и способных защищать нейроны от негативного воздействия, а также восстанавливать ранее поврежденные клетки.

В более ранних наших работах было подтверждено нейропротекторное действие ряда производных 4-(3)хиназолинона [4]. По указанной причине значительный интерес вызывает целенаправленный синтез гидрокси- и метоксипроизводных 4-(3)хиназолинона, которые, согласно осуществленному прогнозу, могут обладать дофаминергической активностью.

Материалы и методы.

Прогноз психотропной активности осуществлен с использованием программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Она позволяет определить вероятность проявления различных фармакологических эффектов прогнозируемыми веществами [6].

Синтез гидрокси- и метоксифенильных производных 4-(3)хиназолинона осуществлялся взаимодействием эквимолекулярных количеств нитрила антраниловой кислоты и соответствующей ароматической кислоты в среде полифосфорной кислоты (ПФК) в течение 30-40 минут при температуре 100°C.

Противопаркинсоническую активность производных 4-(3)хиназолинона изучали на белых половозрелых крысах-самцах и самках линии Вистар массой 200-250 г (по 9-10 в группах) на модели каталепсии. Каталепсию вызывали введением галоперидола в дозе 1 мг/кг. Исследуемые соединения в дозе 2/10 моль/массы в мг/кг в суспензии с твин-80 (I – 47,6 мг/кг, II – 53,6 мг/кг, III – 53,6 мг/кг, IV – 53,6 мг/кг, V – 56,4 мг/кг), бромокриптин (1,25 мг/кг) вводили внутрибрюшинно одновременно с галоперидолом. Контрольные животные получали один галоперидол в аналогичном режиме. Эксперименты проводили в дневное время.

Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Уход, кормление, работа с животными осуществлялись согласно международным рекомендациям о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [7].

Определяли выраженность каталепсии путем регистрации (в секундах) длительности удержания животным приданного вертикального положения на опоре («поза лектора»). Оценку выраженности каталепсии (1-й и 2-й результаты – латентный период времени (с), за которое животное убирало, соответственно, одну и вторую лапу) проводили спустя 30, 60, 120, 180 минут после введения солюбилизированных субстанций и раствора препарата сравнения [3]. У самок животных по вагинальным мазкам оценивали стадии эстрального цикла: диэструс ½ и проэструс / эструс [1].

Статистическую обработку результатов проводили, используя стандартные параметрические и непараметрические критерии (t-критерий Стьюдента, критерии Манна–

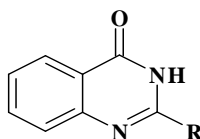
Уитни, Уилкоксона, Крускала-Уоллиса). При проверке данных на нормальность распределения использовался W-критерий Шапиро-Уилка. Проводили относительный сравнительный анализ, сопоставляя опытные данные с контрольными результатами, принятыми за 100%. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [2].

Результаты и их обсуждение

Результаты прогноза наиболее перспективных структур, характеризующихся нейропротекторной активностью программой PASS ($P_i > 50\%$) приведены в таблице 1.

Таблица 1

Вероятность проявления биологической активности производных
4-(3)хинозолинона



Заместитель R	1	2	3	4	5
	Биологическая активность				
Бронхолитическая	86,3	81,2	75,1	75,1	80,7
Психотропная (стимулятор высвобождения дофамина)	39,8	57,4	64,2	64,2	-
Психотропная (стимулятор высвобождения серотонина)	54,6	50,3	56,5	56,5	61,2
Противовирусная (антагонист встраиваемости мембран)	89,4	84,2	73,4	73,4	-
Антиишемическая	61,2	65,4	70,3	70,3	67,4
Ингибитор гистамина	54,1	50,3	51,2	51,2	-
Нейропротекторная	51,6	52,7	56,8	56,8	63,5
Противоязвенная	47,3	61,4	62,6	62,6	62,1
Кардиопротекторная	54,6	58,9	65,7	65,7	-
Pa, % – характеризует вероятность проявления активности					

Из таблицы 1 видно, что все представленные соединения могут проявлять нейропротекторную, бронхолитическую, антиишемическую активность и, возможно, являются стимуляторами высвобождения серотонина. В отличие от диметоксипроизводного 4-(3)хинозолинона, содержащие гидроксифенильный фрагмент, могут быть стимуляторами высвобождения дофамина и проявлять кардиопротекторное действие.

Синтез прогнозируемых веществ осуществлялся взаимодействием нитрила антраниловой кислоты с ароматическими альдегидами в среде ПФК по схеме приведенной ниже (рис.1).

1 (15) самцы	1686,5**	1298,9***	141,8	158,6	223,2	184,6	156,9	129,3
1 (15) самки	1425,6	1020,0	563,0	554,3	22,2 *	26,5 *	99,3	93,2
2 (16) самцы	1773,1*	1276,3*	147,9	160,4	188,8	161,9	84,3	90,0
2 (16) самки	532,6 *	520,0*	555,1 *	558,9 *	100,6	107,4	109,9	104,2
3 (17) самцы	1207,0*	902,2**	116,1	125,1	96,5	87,9	170,4	138,4
3 (17) самки	14,5	15,0	359,3	362,4	46,7	46,5 *	34,7	32,9
4 (18) самцы	197,9	171,1	20,1*	21,0*	120,7	110,6	53,8	50,6
4 (18) самки	1463,2	847,8	667,3	713,2	64,5 *	67,0	73,0	69,5
5 (19) самцы	1468,4 **	978,3 **	39,8	43,0	55,7 *	55,1 *	34,9 *	35,9
5 (19) самки	1888,4 **	1085,3 *	268,5 *	286,8 *	10,8 *	16,74 *	43,2	40,2
Бромокриптин самцы	3244,7 *	2503,5 **	166,0	166,3	121,3	104,1	74,3	68,6
Бромокриптин самки	258,7	178,3	254,9	251,0	11,0 *	10,9 *	14,7	13,7

Примечание: 100 % – параметры поведенческой активности животных контрольной группы, получавших раствор галоперидола 1 мг/кг. 1-й и 2-й – латентные периоды времени (с), за которое животное убирало, соответственно, первую и вторую лапу. Отличия статистически значимы при: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ (критерии Стьюдента, Уилкоксона, Манна-Уитни).

На фоне соединения 15 существенно ослаблялась каталепсия у самок на 120 минуте тестирования. При введении субстанции 16 у самцов только на 180 минуте незначительно ограничивалась интенсивность галоперидоловой каталепсии. Соединение 17 у самцов на 120 минуте после введения ограничивало двигательные нарушения, у самок при этом на 30, 120 и 180 минуте после введения ослаблялась каталепсия, однако сдвиг был статистически значимым на 180 минуте тестирования.

После введения субстанции 18 в сочетании с типичным нейролептиком у самцов на 60 и 180 минуте ограничивалась каталепсия, при этом сдвиг был статистически значим на 60 минуте наблюдения. У самок на 120 и 180 минуте на фоне вещества 18 ослаблялась каталептогенная активность галоперидола, значительно на 120 минуте эксперимента.

На фоне комбинации галоперидола и субстанции 19 на 60, 120 и 180 минуте после введения ослаблялась выраженность каталепсии, достоверно на 120 и 180 минуте тестирования. У самок на 120 и 180 минуте после введения вещества 19 снижалась интенсивность нейролептической каталепсии, при этом сдвиг на 120 минуте после введения вещества был статистически значимо ниже, чем у самок, получавших один галоперидол, и сопоставим с ослаблением каталепсии у группы самок, получавших галоперидол и препарат сравнения бромокриптин.

Соединения 15, 17-19 оказались интересны в качестве возможных противопаркинсонических средств. Наиболее заметное ослабление галоперидоловой каталепсии отмечалось при использовании веществ 15, 18, 19.

Выводы

Осуществлен прогноз и целенаправленный синтез гидрокси- и метоксифенильных производных 4-(3)хинозолинона, обладающих дофаминергической активностью. Результаты

фармакологических исследований в определённой степени подтверждают обоснованность молекулярного конструирования новых агонистов дофаминовых рецепторов.

Работа выполнена в рамках базовой части внутреннего гранта ЮФУ, тема № 213.01-2014/005 на оборудовании ЦКП «Молекулярная спектроскопия»

Список литературы

1. Манвелян, Э.А. Половая диссимилиация эффектов психотропных средств: монография. – Ставрополь: - Ставропольского государственного университета, 2008. – 106 с.
2. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.– М.: МедиаСФЕРА, 2006. – 312 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – М., 2005. – 512 с.
4. Синтез и биологическая активность N-гетероциклических производных 1,4-дигидро-4-оксопиримидина / И.П. Кодониди, Э.Т. Оганесян, Ю.И. Рябухин и др. //Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – №4. – С. 19- 26.
5. Синтез хиназолиноновых производных с фрагментами вератрола и бензо-15-краун-5 7. / Н.Ж. Сайфуллина, К.А. Ибрагимжанов, А.К. Ташмухамедова, Х.М. Шахидоятов // ХГС. – 1999. – №7. – С. 937-940.
6. Филимонов, Д.А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Рос. хим. журн. – 2006. – Т.50, №2. – С. 66-75.
7. Червонская, Г.П. Этика медико-биологического эксперимента в доклинических исследованиях / Г.П. Червонская, Г.П. Панкратова, Л.Л. Миронова // Токсикологический вестник. – 1998. – №3. – С.2-8.

Рецензенты:

Погребняк А.В., д.х.н., к.фарм.н., профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Попова О.И., д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.