

АНОМАЛИЯ В РЯДУ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА, ИМЕЮЩИХ ФРАГМЕНТЫ АЦЕТАНИЛИДА В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ

**И. Н. Тюренков, А. А. Озеров, Е. А. Солодунова,
Ю. В. Арчакова, Е. Г. Глухова, Е. Н. Шматова**

*Волгоградский государственный медицинский университет,
Научно-исследовательский институт фармакологии*

Алкилированием хиназолин-4(3H)-она ариламидами α -галогенкарбоновых кислот получен ряд соединений, обладающих анксиолитическими, антидепрессантными и ноотропными свойствами *in vivo*. Для 3-[N-(2,6-диметилфенил)-карбоксамидометил]хиназолин-4(3H)-она обнаружена инверсия фармакологических эффектов: соединение оказывает выраженное тревожно-фобическое и продепрессивное действие.

Ключевые слова: психотропная активность, хиназолинон, ацетанилид.

ANOMALY AMONG PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF QUINAZOLIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES WITH ACETANILIDE FRAGMENTS AS SUBSTITUENTS

**I. N. Tyurenkov, A. A. Ozerov, E. A. Solodunova,
Yu. V. Archakova, E. G. Glukhova, E. N. Shmatova**

New compounds with anxiolytic, antidepressant and nootropic properties *in vivo* have been synthesized by alkylation of quinazolin-4(3H)-one with arylamides of α -haloidcarboxylic acids. An inversion of pharmacological effects was found for 3-[N-(2,6-dimethylphenyl) carboxamidomethyl]quinazolin-4(3H)-one: the compound demonstrates phobic-disturbing and prodepressive action.

Key words: psychotropic activity, quinazolinone, acetanilide.

Производные ароматических соединений, имеющие заместители в обоих орто-положениях по отношению к функциональной группе, часто значительно отличаются по своим физико-химическим и биологическим свойствам от структурных аналогов, имеющих иной характер ароматического замещения. Подобная специфичность орто-дизамещенных производных объясняется сильным экранированием функциональной группы, что оказывает существенное влияние на ее реакционную способность и конформационную подвижность рассматриваемого фрагмента молекулы. В фармакологическом плане орто-дизамещенные производные ароматических соединений, прежде всего фенолов (пропофол, дибунол, мексидол) и аминов (лидокаин, тримекаин, пиромекаин) значительно превосходят свои изомеры, как по выраженности, так и по длительности действия [1]. Ранее нами был осуществлен синтез разнообразных производных хиназолин-4(3H)-она, которые имели заместители при атоме азота N³, включающие фрагменты фенолов и ароматических аминов [2, 3]. Интерес к соединениям данного типа обусловлен тем, что многие производные хиназолинового ряда оказывают выраженное анальгетическое, противосудорожное и противовоспалительное действие [4]. Психофармакологический скрининг полученных нами веществ выявил аномальные свойства одного из них, также относящегося к орто-дизамещенным производным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Осуществить синтез новых производных хиназолин-4(3H)-она с заместителями ацетанилидного типа и исследовать их психофармакологические свойства *in vivo*. На основании выявленных закономерностей структура — активность определить наиболее перспективные соединения для дальнейшей химической модификации с целью поиска новых потенциальных лекарственных веществ для лечения нервно-психических заболеваний.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Синтез новых соединений был осуществлен по описанной нами ранее схеме, включающей N-алкилирование хиназолин-4(3H)-она и его 6-замещенных производных разнообразными ариламидами α -галогенкарбоновых кислот [3]. Химическое строение полученных веществ доказано методами ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопии, чистота и индивидуальность — хроматографическими методами.

Соединение VMA-10-07. Смесь 2,0 г (13,7 ммоль) хиназолин-4(3H)-она, 4,0 г (28,9 ммоль) безводного карбоната калия и 50 мл безводного диметилформамида перемешивают при температуре 100—105 °С в течение 30 мин, добавляют 2,7 г (13,7 ммоль) 2,6-диметилхлорацетанилида и перемешивают при той же температуре в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют. Фильтрат выдерживают при температуре 0—5 °С в течение суток. Образовавшийся осадок

отфильтровывают, промывают холодным диметилформамидом, 95 % этиловым спиртом и сушат на воздухе. Перекристаллизовывают из 10 мл диметилформамида и получают 1,7 г соединения VMA-10-07, выход 40 %, Т. пл. 289—291 °С.

Спектр ПМР, δ , м. д.: 2,13 с (6H, CH₃); 4,84 с (2H, CH₂); 7,01 с (3H, фенил); 7,51 т (1H, 7,5 Гц, H⁶); 7,65 д (1H, 7,5 Гц, H⁸); 7,79 т (1H, 7,5 Гц, H⁵); 8,34 с (1H, H²); 9,69 с (1H, NH).

Фармакологические исследования были выполнены на крысах-самцах линии Wistar, массой 200—250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище, при естественном световом режиме. Для изучения психотропной активности были использованы стандартные психофармакологические тесты: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», тест «условной реакции пассивного избегания», «тест экстраполяционного избегания».

Исследуемые соединения, разведенные в 2%-м крахмальном геле, вводились однократно перорально, в дозе 10 мг/кг за 60 мин до выполнения поведенческих тестов. Контрольной группе животных вводился 2%-й крахмальным гелем в эквивалентном объеме.

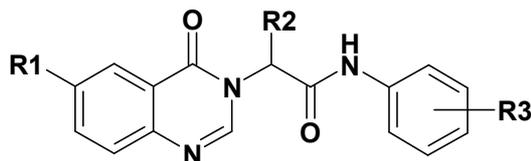
Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, критерия Данна для множественных сравнений, критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате целенаправленного синтеза нами были получены новые производные ханазолин-4(3H)-она, отвечающие общей формуле (рис. 1).

Исследование психотропной активности 15 соединений данного ряда выявило наличие у них в той или иной степени выраженных анксиолитических, антидепрессантных и ноотропных свойств. Исключение составило соединение с лабораторным шифром VMA-10-07 -3-[N-(2,6-диметилфенил)карбоксамидометил]хиназолин-

4(3H)-он (рис. 2), в спектре психофармакологических свойств которого, наоборот, преобладали тревожно-фобические и продепрессивные эффекты.



R1 = H, Br, NO₂; R2 = H, CH₃; R3 = H, *o*-CH₃, *p*-CH₃, *p*-OCH₃, *m*-Br, *o*-NO₂, *p*-N(CH₃)₂, 2,3-фенилен

Рис. 1. Общая структурная формула синтезированных соединений

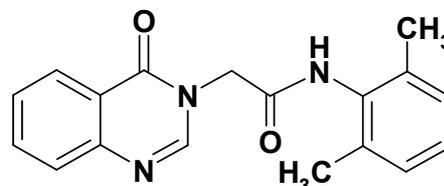


Рис. 2. Структурная формула соединения VMA-10-07

В тесте «открытое поле» локомоторное и ориентировочно-исследовательское поведение животных, получавших соединение VMA-10-07, существенно не отличалось от поведения животных контрольной группы. У животных, получавших данное вещество, было незначительно меньше выходов в центральную зону, но в 2,5 раза больше актов кратковременного, так называемого «тревожного» груминга.

Животные, которым вводилось исследуемое соединение в тесте «приподнятого крестообразного лабиринта», в 2—3 раза меньше по времени находились в открытых рукавах и в центральной зоне, значительно меньше совершали переходы между рукавами, стойки в закрытых рукавах и совсем не совершали свешиваний с открытых рукавов (рис. 3). Такое поведение животных в «открытом поле» и «приподнятом крестообразном лабиринте» можно расценивать как тревожно-фобическое.

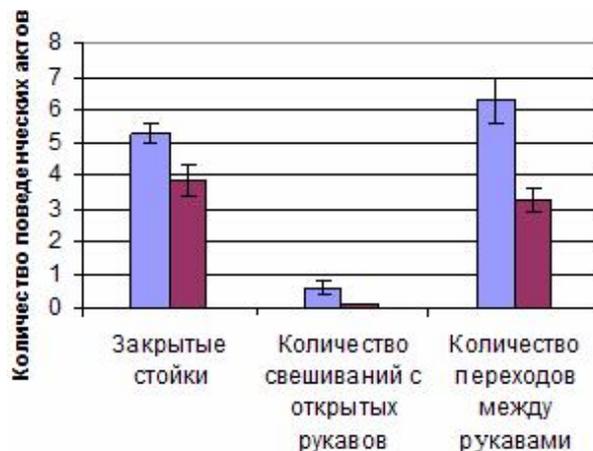
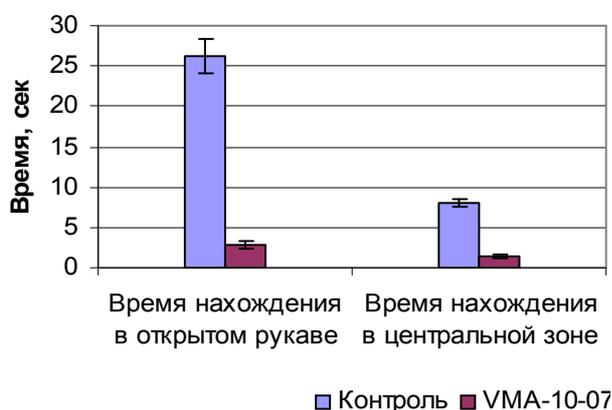


Рис. 3. Влияние соединения VMA-10-07 на поведение животных в «приподнятом крестообразном лабиринте»

При изучении влияния на когнитивную функцию животных в тесте «условной реакции пассивного избегания» отмечено снижение формирования и сохранения памятного следа у животных, которым вводилось соединение VMA-10-07, по сравнению с контрольной группой. Это проявлялось в меньшем латентном периоде захода в темный отсек при воспроизведении теста через 24 ч, 7 и 14 дней и большим количеством заходов в темную камеру.

Аналогичные данные получены и в «тесте экстраполяционного избавления», в котором отмечено увеличение практически в 3 раза латентного периода подныривания (экстраполяционного избавления от аверсивной среды) как при выработке навыка, так и при воспроизведении рефлекса активного избегания через 24 ч после обучения. В этом тесте отмечались также и проявления депрессии — увеличение времени иммобилизации как признака поведения отчаяния (рис. 4).

На основании полученных результатов: увеличения тревожного груминга, выявленного в тесте «открытое поле», уменьшения времени нахождения в центре и в открытых рукавах, количества переходов между рукавами и отсутствием свешиваний с открытых рукавов (в классической модели тревоги «приподнятого крестообразного лабиринта»), а также увеличения времени иммобилизации в «тесте экстраполяционного избавления», можно считать, что соединение VMA-10-07 оказывает тревожно-фобическое действие с депрессивными компонентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представляет значительный интерес изучение нейрохимического механизма психотропных эффектов соединения VMA-10-07, что, возможно, позволит использовать его для моделирования фобических и тревожно-депрессивных состояний у экспериментальных животных.

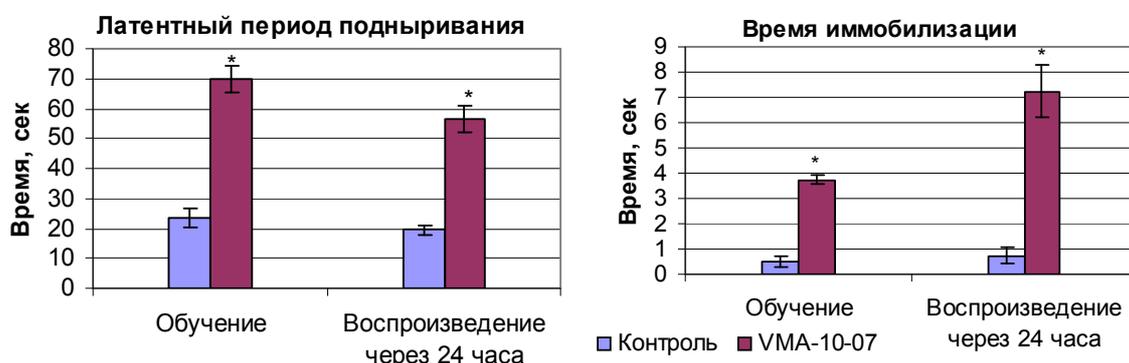


Рис. 4. Влияние соединения VMA-10-07 на поведение животных в «тесте экстраполяционного избавления»

ЛИТЕРАТУРА

1. Граник В. Г. Основы медицинской химии. — М.: Вузовская книга, 2001. — 384 с.
2. Озеров А. А., Новиков М. С., Солодунова Е. А. и др. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. — 2009. — Вып. 2. — С. 25—27.
3. Озеров А. А., Шматова Е. Н., Арчакова Ю. В. // Современные проблемы науки и образования. — 2011. — № 6. — С. 3.

4. Alagarsamy V., Shankar D., Murugan M., et al. // Arch. Pharm. Chem. LifeSci. — 2007. — Vol. 340. — P. 41—46.

Контактная информация

Озеров Александр Александрович — д. х. н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ, e-mail: prof_ozarov@yahoo.com