
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

А. А. Озеров, М. С. Новиков, Е. А. Солодунова, Е. Г. Глухова, А. Д. Романова

Лаборатория медицинской химии ВНЦ РАМН и АВО,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ

СИНТЕЗ 2-АРИЛОКСИЭТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНА

УДК 615.1:54

Алкилированием хиназолин-4(3Н)-она и его 5-замещенных производных различными 2-феноксиэтилбромидами получены новые 3-(2-феноксиэтил)хиназолин-4(3Н)-оны.

Ключевые слова: хиназолин, алкилирование.

A. A. Ozerov, M. S. Novikov, E. A. Solodunova, E. G. Glukhova, A. D. Romanova

SYNTHESIS OF 2-ARYLOXYETHYL DERIVATIVES OF CHINASOLIN-4(3N)

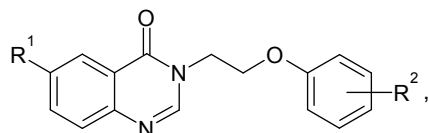
Alkylating of chinasolin-4(3N) and its 5-replaced derivatives with various 2-phenylethylbromide yielded new 3-(2-phenoxyethyl)chinasolin-4(3N).

Key words: chinasolin, alkylating.

Перспективный класс фармакологически активных веществ представляют собой 2-арилоксиэтильные производные различных азотсодержащих гетероциклических соединений. Соответствующие пуриновые производные продемонстрировали мощную противовирусную [5, 6] и высокую антидепрессантную [7] активность. Пиримидиновые аналоги этих соединений также обладают выраженными противовирусными свойствами [1, 2]. В то же время фармакологические свойства 2-арилоксиэтильных производных других азотсодержащих соединений, в частности хиназолинов, остаются практически не исследованными. В этой связи синтез таких производных представляет значительный интерес в плане поиска новых потенциальных лекарственных веществ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать методы синтеза, исследовать физико-химические и спектральные свойства 3-(2-феноксиэтил)хиназолин-4(3Н)онов общей формулы:



где R¹ = H, Br, NO₂;

R² = H, *o*-, *m*-, *p*-CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, Cl, Br, OCH₃, фенилен.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходный хиназолин-4(3Н)-он, а также его 5-бром- и 5-нитропроизводные были получены путем конденсации антралиновой кислоты с формамидом с последующим электрофильным бромированием или нитрованием, как это было описано нами ранее [3, 4]. Алкилирование производных хиназолина 2-феноксиэтилбромидами осуществляли в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия в интервале температур 100—120 °С согласно методике, использованной нами ранее для алкилирования пиримидиновых и пуриновых оснований [6]. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре «Bruker DRX-300» (300 МГц) в ДМСО-D₆ (для соединения **5** — в CDCl₃), внутренний стандарт — ГМДС. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Тонкослойную хроматографию выполняли на пла-

стинах Sorbfil в этилацетате, проявление в парах иода. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие калиевой соли незамещенного хиназолин-4(3H)-она, получаемой *in situ* из карбоната калия в среде безводного диметилформамида, с различными 2-феноксизтилбромидами в интервале температур 100—120 °С селективно протекает как N³-алкилирование и не затрагивает другие атомы хиназолиновой системы. Выход целевых продуктов алкилирования составляет от 45 до 72 % и в значительной степени зависит от природы алкилирующего агента: увеличение липофильности и размеров заместителя в ароматическом ядре приводит в целом к понижению выхода целевых продуктов, который является минимальным (45—52 %) для бромэтиловых эфиров *n*-изопропилфенола, α- и β-нафтола (соединения **9**, **14** и **15**). Использование в качестве субстратов 5-бром- и 5-нитрохиназолин-4(3H)-онов также приводит к понижению выхода целевых продуктов в среднем на 14 % по сравнению с незамещенным хиназолин-4(3H)-оном, что может быть объяснено более низкой растворимостью их солей в ДМФА (табл. 1). Полученные соединения представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, хорошо растворимые при нагревании в спирте и этилацетате, легко — в ДМФА и ДМСО, практически нерастворимые в воде и трудно — в водных растворах минеральных кислот.

ТАБЛИЦА 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл., °С	R _f
1	H	H	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	71	158-160	0,67
2	Br	H	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	62	190-192	0,79
3	Br	<i>p</i> -CH ₃	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	45	205-207	0,75
4	NO ₂	H	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄	48	162-165	0,66
5	H	<i>o</i> -CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	58	140-141	0,67
6	H	<i>m</i> -CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	57	142-144	0,61
7	H	<i>p</i> -CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	56	158-160	0,67
8	H	<i>p</i> -C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	72	141-142	0,69
9	H	<i>p</i> -CH(CH ₃) ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	50	143-145	0,69
10	H	<i>m</i> -Cl	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	62	189-191	0,58
11	H	<i>p</i> -Cl	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	63	166-168	0,54
12	H	<i>p</i> -Br	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	68	175-177	0,54
13	H	<i>p</i> -OCH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	70	127-130	0,63
14	H	2,3-фенилен	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	45	179-181	0,63
15	H	3,4-фенилен	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	52	205-208	0,62

В спектрах ПМР синтезированных соединений наблюдаются отчетливые сигналы всех протонов хиназолиновой системы как при наличии, так и при отсутствии заместителя в положении 5 (табл. 2). Химические сдвиги, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов протонов 2-

феноксизтильных заместителей также соответствуют ожидаемым. Интересно отметить то обстоятельство, что химический сдвиг протона при C² в хиназолиновом ядре сильно зависит от растворителя: в высокополярном ДМСО-D₆ он проявляется в слабом поле в среднем при 8,30—8,40 м.д., а в малополярном хлороформе-D он смещается в сильное поле на величину 0,15—0,25 м.д. относительно других сигналов протонов хиназолиновой гетероциклической системы.

ТАБЛИЦА 2

Параметры спектров ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д.
1	4,24 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,33 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,80-6,91 м (3 Н, фенил); 7,17-7,22 м (2 Н, фенил); 7,49 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,62 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,77 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,11 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,35 с (1 Н, H ²)
2	4,22 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,34 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,85-6,88 м (3 Н, фенил); 7,18-7,23 м (2 Н, фенил); 7,59 д (8,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,93 д (8,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,19 с (1 Н, H ⁵); 8,41 с (1 Н, H ²)
3	2,16 с (3 Н, CH ₃); 4,19 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,33 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,75-7,03 м (4 Н, фенил); 7,61 д (8,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,95 д (8,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,20 с (1 Н, H ⁵); 8,40 с (1 Н, H ²)
4	4,24 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,34 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,80-6,88 м (3 Н, фенил); 7,15-7,20 м (2 Н, фенил); 7,79 д (9 Гц, 1 Н, H ⁶); 8,44 д (9 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,55 с (1 Н, H ⁵); 8,74 с (1 Н, H ²)
5	2,13 с (3 Н, CH ₃); 4,20 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,36 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,66-7,06 м (4 Н, фенил); 7,40 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,60-7,70 м (2 Н, H ⁷ , H ⁸); 8,15 с (1 Н, H ⁵); 8,22 д (8 Гц, 1 Н, H ²)
6	2,17 с (3 Н, CH ₃); 4,19 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,31 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,60-6,70 м (3 Н, фенил); 7,06 т (7,5 Гц, 1 Н, фенил); 7,49 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,62 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,77 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,10 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,33 с (1 Н, H ²)
7	2,26 с (3 Н, CH ₃); 4,30 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,42 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,86-7,13 м (4 Н, фенил); 7,62 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,75 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,90 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,23 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,46 с (1 Н, H ²)
8	1,03 т (7,5 Гц, 3 Н, CH ₃); 2,41 кв (2 Н, CH ₂); 4,18 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,31 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,75-7,02 м (4 Н, фенил); 7,48 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,61 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,76 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,09 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,33 с (1 Н, H ²)
9	1,05 д (7 Гц, 6 Н, CH ₃); 2,72 м (7 Гц, 1 Н, CH); 4,18 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,31 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,76-7,05 м (4 Н, фенил); 7,48 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,61 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,77 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,10 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,33 с (1 Н, H ²)
10	4,27 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,32 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,86-6,99 м (3 Н, фенил); 7,23 т (7,5 Гц, 1 Н, фенил); 7,51 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,63 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,79 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,12 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,35 с (1 Н, H ²)
11	4,25 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,33 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,90-7,26 м (4 Н, фенил); 7,50 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,63 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,78 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,11 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,35 с (1 Н, H ²)
12	4,21 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,31 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,82-7,36 м (4 Н, фенил); 7,48 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,61 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,76 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,09 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,33 с (1 Н, H ²)
13	3,59 с (3 Н, OCH ₃); 4,15 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,29 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,70-6,81 м (4 Н, фенил); 7,48 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,61 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,74 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,09 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,32 с (1 Н, H ²)
14	4,38 т (5 Гц, 2 Н, NCH ₂); 4,48 т (5 Гц, 2 Н, CH ₂ O); 6,86 д (7 Гц, 1 Н, нафтил); 7,28 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁶); 7,34-7,47 м (4 Н, нафтил); 8,02-8,07 м (1 Н, нафтил); 7,59 д (8 Гц, 1 Н, H ⁸); 7,65-7,70 м (1 Н, нафтил); 7,72 т (7,5 Гц, 1 Н, H ⁷); 8,09 д (8 Гц, 1 Н, H ⁵); 8,57 с (1 Н, H ²)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлено, что алкилирование хиназолин-4(3H)-она разнообразными 2-феноксипропилами в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия с хорошим выходом приводит к соответствующим 3-(2-феноксипропил)хиназолин-4(3H)-онам — новым потенциальным фармакологически активным соединениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Орлова Ю. А., Озеров А. А., Бухайт Р. У. // Бюлл. ВНЦ РАМН. — 2005. — Вып. 2. — С. 27—32.

2. Новиков М. С., Озеров А. А., Орлова Ю. А., Бухайт Р. У. // Химия гетероциклич. соед. — 2005. — Вып. 5. — С. 726—731.

3. Озеров А. А., Брель А. К., Новиков М. С., Солодунова Г. Н. // Вестник ВМА. — 1997. — Т. 53. — Вып. 3. — С. 26—30.

4. Озеров А. А., Новиков М. С., Брель А. К., Солодунова Г. Н. // Вестник ВМА. — 1996. — Т. 52. — Вып. 2. — С. 39—41.

5. Петров В. И., Озеров А. А., Новиков М. С. и др. // Бюлл. ВНЦ РАМН. — 2006. — Вып. 1. — С. 15—16.

6. Петров В. И., Озеров А. А., Новиков М. С., и др. // Химия гетероциклич. соед. — 2003. — Вып. 9. — С. 1387—1389.

7. Петров В. И., Онищенко Н. В., Ананьева О. Ю. и др. // Успехи совр. естествознания. — 2004. — Вып. 9. — С. 59—60.

Л. В. Науменко, В. А. Сысоева, Ф. А. Халлиулин, А. А. Спасов, И. Н. Тюренков

Кафедра фармакологии, кафедра фармакологии и биофармации ВолГМУ, Башкирский государственный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ СУМ-55 НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ РЕДУЦИРОВАННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

УДК 616.1:547.857.4

Представлены данные о влиянии соединения СУМ-55 и пентоксифиллина на микроциркуляцию оперированных и ишемизированных тканей в условиях редуцированного кровоснабжения.

Ключевые слова: микроциркуляция, ишемия, пентоксифиллин, СУМ-55.

L. V. Naumenko, V. A. Sysoeva, F. A. Khalliuilin, A. A. Spasov, I. N. Tiurenkov

IMPACT OF SUM-55 COMPOUND ON TISSUE MICROCIRCULATION IN REDUCED CIRCULATION

The authors propose data about the impact of SUM-55 compound and pentoxifylline on microcirculation in operated and ischemised tissues suffering from reduced blood flow.

Key words: microcirculation, ischemia, pentoxifylline, SUM-55.

Определяющая роль в обеспечении адекватного кровоснабжения принадлежит системе микроциркуляции. Именно на уровне сосудов микроциркуляторного русла происходит трансапиллярный обмен кислорода, углекислого газа, субстратов и продуктов метаболизма, ионов, биологически активных веществ [1, 2]. Состоятельность указанного процесса зависит от структуры и количества микрососудов, реологических свойств крови, ее тромбогенного потенциала [5, 8].

Расстройства микроциркуляторной гемодинамики и связанные с ними нарушения регионарного кровообращения неблагоприятно отражаются на функциях всех органов и систем, что отягощает течение и в значительной мере определяет исход основного заболевания [4, 9]. Микрореологические свойства крови нарушаются при сердечно-сосудистых и эндокринных за-

болеваниях, злокачественных опухолях, гнойно-воспалительных заболеваниях и других видах патологии. Успешное лечение этих заболеваний связано, в том числе, с устранением гемореологических нарушений, которые во многом определяют функционирование системы микроциркуляции [7].

В проведенных ранее исследованиях среди производных ксантина был выявлен ряд гемореологически активных соединений [6, 10]. Из этих веществ было выбрано наиболее активное соединение под лабораторным шифром СУМ-55, которое по влиянию на основные гемореологические параметры не уступало, а по некоторым данным значительно превосходило пентоксифиллин. Причем наибольшая активность для данного соединения была установлена именно на патологических моделях, таких как сахарный диабет, адьювантный артрит.