

---

# ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ

---

*Е. Г. Глухова, О. В. Иванова, Г. Н. Солодунова*

Волгоградский медицинский научный центр,  
лаборатория медицинской химии

## СИНТЕЗ И ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИДРАЗОНА 3-(2-ОКСОПРОПИЛ)ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА

УДК 615.3:547.856.1

---

Алкилированием хиназолин-4(3H)-она хлорацетоном и последующей конденсацией с гидразином синтезирован гидразон 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она. Соединение усиливало снотворное действие тиопентала натрия и уменьшало судорожный эффект пикротоксина.

*Ключевые слова:* хиназолин, хлорацетон, алкилирование, гидразон, тиопентал, пикротоксин.

---

*E. G. Glukhova, O. V. Ivanova, G. N. Solodunova*

## SYNTHESIS AND PSYCHOPHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 3-(2-OXOPROPYL) QUINAZOLIN-4 (3H) HYDRAZONE

---

3-(2-oxopropyl)quinazolin-4(3H)-on hydrazone was synthesized by alkylation of quinazolin-4(3H)-on with chloroacetone followed by the condensation with hydrazine. The compound enhanced the hypnotic effect of sodium thiopental and reduced the convulsive effect of picrotoxin.

*Key words:* quinazoline, chloroacetone, alkylation, hydrazone, thiopental, picrotoxin.

---

N-замещенные производные хиназолина демонстрируют разнообразную фармакологическую активность. Среди них найдены соединения, обладающие выраженным антибактериальным, фунгицидным и противоопухолевым действием [7]. Заслуживают интереса и психофармакологические свойства соединений данного ряда [3, 4, 6]. Ранее нами были получены 3-(2-феноксипропил)производные хиназолин-4(3H)-она как аналоги известных высокоактивных противовирусных агентов нуклеозидной природы [2]. N<sup>3</sup>-замещенные производные хиназолин-4(3H)-она, содержащие различные функциональные группы в боковой цепи, например карбонильную [1, 5], также представляют значительный интерес как потенциальные фармакологически активные соединения.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Осуществить синтез и оценить психофармакологические свойства гидразона 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она – важного интермедиата для получения разнообразных конденсированных гетероциклических соединений.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-300 (300 МГц) в ДМСО-D<sub>6</sub>, 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 пластинах Sorbfil в этилацетате, проявление в парах иода. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

**3-(2-Оксопропил)хиназолин-4(3H)-он (II).**  
10,0 г (68,4 ммоль) хиназолин-4(3H)-она (I) и 12,5 г (90,4 ммоль) безводного карбоната калия перемешивают 15 мин при комнатной температуре в 100 мл безводного ДМФА, добавляют 6,0 мл (75,3 ммоль) свежеперегнанного хлорацетона, перемешивают 15 мин сначала без нагревания, а затем 1 ч при 70–80 °С. Фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме на кипящей водяной бане, охлаждают, закристиллизовавшийся остаток промывают 25 мл холодной воды, отфильтровывают, сушат на воздухе,

кристаллизуют из 100 мл изопропилового спирта и получают 8,65 г светло-коричневого кристаллического вещества, выход 62 %,  $T_{пл.}$  166–168 °С,  $R_f$  0,38.

Спектр ПМР,  $\delta$ , м.д.: 2,02 с (3 Н,  $CH_3$ ); 4,91 с (2 Н,  $CH_2$ ); 7,51 т (7 Гц, 1 Н, Н-7); 7,59 д (7 Гц, 1 Н, Н-8); 7,80 т (7 Гц, 1 Н, Н-6); 8,08 д (7 Гц, 1 Н, Н-5); 8,18 с (1 Н, Н-2).

**Гидразон 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она (III).** 5,0 г (24,7 ммоль) 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она (II), 3,0 г (28,6 ммоль) гидразина дигидрохлорида и 3,5 г (56,3 ммоль) 90 % гранулированного едкого кали кипятят в 50 мл безводного метанола в течение 1 ч, охлаждают, фильтруют, выдерживают при температуре –15 °С в течение суток, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл холодного метанола и 25 мл воды, сушат на воздухе, кристаллизуют из 150 мл изопропилового спирта и получают 4,50 г желтого игольчатого кристаллического вещества, выход 84 %,  $T_{пл.}$  172–175 °С,  $R_f$  0,19.

Спектр ПМР,  $\delta$ , м.д.: 1,64 с (3 Н,  $CH_3$ ); 4,56 с (2 Н,  $CH_2$ ); 5,79 с (2 Н,  $NH_2$ ); 7,44 т (7 Гц, 1 Н, Н-7); 7,58 д (7 Гц, 1 Н, Н-8); 7,73 т (7 Гц, 1 Н, Н-6); 8,05 д (7 Гц, 1 Н, Н-5); 8,12 с (1 Н, Н-2).

**Гидрохлорид гидразона 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она (IV).** 2,0 г (9,3 ммоль) гидразона 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она (III) растворяют при нагревании в 50 мл 95 % этанола, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 1,0 мл (11,0 ммоль) концентрированной соляной кислоты, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл холодного этанола, диэтиловым эфиром, сушат на воздухе и получают 1,75 г светло-желтого мелкокристаллического вещества, выход 75 %,  $T_{пл.}$  233–236 °С (разл.).

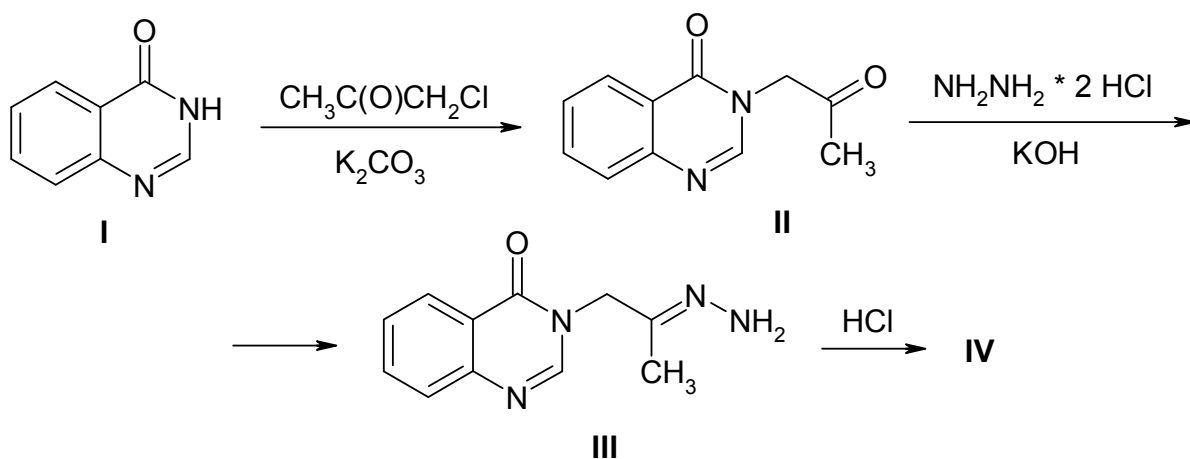
Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180–250 г и белых мышах массой 25–30 г.

Исследование психотропной активности проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ».

Использовались следующие тесты психофармакологического скрининга: открытого поля, приподнятого крестообразного лабиринта, принудительного плавания, подвешивания за хвост, экстраполяционного избегания, условной реакции пассивного избегания, влияние на судорожный эффект пикротоксина и продолжительность тиопенталового сна. Влияние исследуемого вещества на судорожный эффект антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов пикротоксина оценивали по латентному периоду возникновения судорог и их продолжительности. Пикротоксин в дозе 3 мг/кг вводили мышам внутрибрюшинно за 15 мин до начала опыта. Исследуемое вещество вводилось однократно внутрибрюшинно в виде водного раствора в дозе 23 мг/кг, что соответствует 1/10 от величины молекулярной массы соединения, за 1 ч до экспериментов. Животным контрольной группы вводился изотонический раствор хлорида натрия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный хиназолин-4(3H)-он (I) в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия легко вступает в реакцию с хлорацетоном, давая с достаточно высоким выходом продукт селективного N<sup>3</sup>-алкилирования – 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-он (II). Последующее кипячение полученного карбонильного производного с эквимолярным количеством гидразина дигидрохлорида в безводном метаноле в присутствии едкого кали приводит к целевому гидразону (III), легко образующему водорастворимый гидрохлорид (IV) при действии концентрированной хлористоводородной кислоты в спирте.



В результате проведенных фармакологических исследований было установлено, что гидрохлорид гидразона 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-она (**IV**) не оказывает влияния на поведение крыс в тесте открытого поля. Ни на одной из использованных моделей первичного отбора антидепрессантов (тесты принудительного плавания, подвешивания за хвост, экстраполяционного избавления) не было выявлено статистически достоверных отличий поведения животных в экспериментальных группах по сравнению с контролем. Тесты поднятого крестообразного лабиринта и условной реакции пассивного избегания показали отсутствие транквилизирующей и ноотропной активности, соответственно, у исследуемого вещества в использованной дозе.

При изучении влияния соединения на судорожный эффект пикротоксина обнаружено выраженное увеличение латентного периода начала судорог [(924 ± 123) с против (678 ± 51) с в контроле] при значительном сокращении общей продолжительности судорожного припадка [(53 ± 25) с против (120 ± 32) с в контроле]. При этом сокращалась как тоническая (на 22 %), так и клоническая (на 57 %) фазы судорог. Результаты теста свидетельствуют о возможном наличии у соединения **IV** центрального ГАМК-ергического действия.

На модели тиопенталового сна (65 мг/кг) соединение **IV** более, чем в 2 раза [(178 ± 39) с против (76 ± 19) с в контроле] увеличивало продолжительность сна, что также может быть связано с усилением ГАМК-ергической передачи.

При введении тиопентала натрия в меньшей дозе (50 мг/кг) количество уснувших животных в экспериментальной и контрольной группах было практически одинаковым.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что алкилирование хиназолин-4(3H)-она хлорацетоном в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия с хорошим выходом приводит к 3-(2-оксопропил)хиназолин-4(3H)-ону, гидрохлорид гидразона которого обладает заметной противосудорожной активностью и снотворным действием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глухова Е. Г., Озерова Т. П., Солодунова Г. Н. и др. // ВМЖ. – 2014. – Вып. 1. – С. 23–25.
2. Озеров А. А., Новиков М. С., Солодунова Е. А. и др. // Бюлл. ВНЦ РАМН. – 2009. – Вып. 2. – С. 25–27.
3. Тюрников И. Н., Озеров А. А., Солодунова Е. А. и др. // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – Вып. 2. – С. 66–68.
4. Тюрников И. Н., Озеров А. А., Солодунова Е. А. и др. // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47. – Вып. 5. – С. 7–10.
5. Цибизова А. А., Тюрников И. Н., Самопруева М. А. и др. // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исслед. – 2013. – № 11. – С. 71–72.
6. Wolfe J. F., Rathman T. L., Sleevi M. C., et al. // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33, № 1. – P. 161–166.
7. Xie C., Li H. X., Liu M. G., et al. // Chinese Chem. Lett. – 2008. – Vol. 19. – P. 505–508.